Revista
Interação
ISSN 1981-2183

TCC
MEDICINA FAM
CURSOS DE GRADUAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS AMÉRICAS – FAM

CURSOS DE GRADUAÇÃO

Revista InterAção | v. 16, Especial 10, 2023 | ISSN 1981-2183

FAM CENTRO UNIVERSITÁRIO

CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS AMÉRICAS – FAM

CURSOS DE GRADUAÇÃO

APRESENTA

1ª MOSTRA TCC DE MEDICINA FAM

DATAS DE DEFESA PÚBLICA:

26/10//2022 a 11/11//2022

REITORA

Dr.ª Leila Mejdalani Pereira

PRÓ-REITOR

Prof. Dr. Luís Antônio Baffile Leoni

COORDENADOR DO CURSO DE MEDICINA DA FAM

Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira

COORDENADOR GERAL DOS CURSOS PRESENCIAIS

Prof. Camila Lopes Vaiano

COORDENADORA DE PESQUISA E EXTENSÃO

Profª. Meª. Ana Lúcia Sanchez de Lima Ventura

COMISSÃO ORGANIZADORA| BANCA AVALIADORA

Dra. Maria das Graças de Oliveira Pizzocolo

Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira

Profª. Meª. Ana Lúcia Sanchez de Lima Ventura

Prof. Dra. Elizabeth Yu Me Yut Gemignani

Prof. Dr. Rafael Vicente Geraldi Gomes

Prof. Dr. Marcelo Luiz Abramczyk

EDITOR CHEFE
Prof. Dr. André Rinaldi Fukushima

EDIÇÃO DOS ANAIS

Prof.ª Me. Ana Lúcia Sanchez de Lima Ventura

Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira

Michael Baleeiro Bonfim

DIVULGAÇÃO
Agência Panda

LOCAL DO EVENTO E REALIZAÇÃO
REMOTO - Centro Universitário da Américas – FAM
Rua Augusta, 1508. Consolação, São Paulo/SP. Cep: 01304-001

APOIO
UBS – Unidades Básicas de Saúde da cidade de São Paulo
FAM – Centro Acadêmico Dr. Delorme Baptista Pereira - Medicina

OBSERVAÇÃO: TODOS OS CONTEÚDOS DOS TRABALHOS DESENVOLVIDOS E APRESENTADOS SÃO DE RESPONSABILIDADE DOS AUTORES.

EXCETO ONDE INDICADO DE OUTRA FORMA, TODOS OS CONTEÚDOS SÃO LICENCIADOS SOB UMA LICENÇA:

CREATIVE COMMONS - ATRIBUIÇÃO-NÃOCOMERCIAL 4.0 INTERNACIONAL.

TCC DE MEDICINA FAM

"O Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina da FAM, conforme definição de seu Projeto Pedagógico observando as competências estimadas aos egressos do curso é componente curricular obrigatório e possui como objetivos: propiciar o aprimoramento teórico através do estímulo ao raciocínio científico consubstanciado na produção do conhecimento; desenvolver a expressão dos resultados das vivências no processo de aprendizagem, manifestando as competências adquiridas nas esferas do conhecimento, das habilidades e das atitudes, articulando-as; promover a multidisciplinaridade e a interprofissionalidade; estimular a formação geral, humanista, crítica, e ética, pautada nos preceitos das boas práticas e princípios, na pesquisa e na assistência.

Cumprindo de forma exitosa os objetivos propostos após a produção e apresentação em defesa pública dos Trabalhos de Conclusão do Curso de Medicina da FAM, damos publicidade através dessa Edição Especial da Revista InterAção aos artigos finais da produção de nossos discentes.

Impossível não registrar a profunda satisfação em participar desse processo desde seu planejamento, avaliação dos projetos de pesquisa, acompanhamento da produção, defesas públicas e análise e verificação dos artigos finais.

Agradeço o empenho de todos os docentes envolvidos nesse processo em especial aos orientadores por seu empenho e resultado profícuo alcançado ao lado de nossos alunos agora médicos formados.

Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira
Coordenador do Curso de Medicina da FAM

SUMÁRIO

O USO DE BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS NA TEM PARA LITÍASE URETERAL DISTAL EM CÁLCULOS MENORES DE 10mm 9

AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS DO USO DE BIOLÓGICOS NA REMISSÃO DAS FORMAS GRAVES DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS 23

INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA HORMONAL SOBRE A DOR PÉLVICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM ANTECEDENTE DE ENDOMETRIOSE PÉLVICA APRESENTANDO SINTOMAS CLIMATÉRICOS 34

O IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN.....57

INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19: UM ESTUDO DESCRITIVO 75

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA GRAVIDEZ ECTÓPICA ABDOMINAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....96

A INFLUÊNCIA DO HIPERANDROGENISMO SOBRE A SEXUALIDADE DE MULHERES PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS 117

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS MAIS RECORRENTES OBSERVADOS EM PACIENTES APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....152

O USO DA ABOBOTULINUMTOXINA A (DYSPORT®) COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO DA SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA QUANDO A ONABOTULINUMTOXINA A (BOTOX®) NÃO ESTÁ DISPONÍVEL.....165

ESTUDO DA QUALIDADE E MANEJO DA DOR EM OSTEOSSARCOMA NA ATUALIDADE: REVISÃO INTEGRATIVA 180

PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS ANSIOSOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....190

COMPARAÇÃO DAS TÉCNICAS CONVENCIONAIS DE SAFENECTOMIA X ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA E LASER NO TRATAMENTO DE VARIZES 210

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM MENINAS: CAMUFLAGEM SOCIAL E A DIFICULDADE DIAGNÓSTICA - UMA REVISÃO INTEGRATIVA. 225

EVIDÊNCIAS E RESULTADOS NO TRATAMENTO CIRÚRGICO PRECOCE DO GRANDE QUEIMADO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....250

O IMPACTO JUDICIAL DA PANDEMIA: UM ENFOQUE SOBRE A JUDICIALIZAÇÃO DO COVID-19 273

SÍNDROME DE DOWN E SUA RELAÇÃO COM A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO 283

SAÚDE MENTAL NO ISOLAMENTO SOCIAL: IMPACTOS DA PANDEMIA EM PESSOAS DE TERCEIRA IDADE 294

ANÁLISE QUALITATIVA DO NÍVEL DE CONHECIMENTO DOS MÉDICOS SOBRE O USO DE ANTI-HISTAMÍNICO EM URTICÁRIA AGUDA NA PEDIATRIA EM SERVIÇOS DE SAÚDE DE SÃO PAULO - SP 312

A RELAÇÃO ENTRE A TERAPIA HORMONAL NA PÓS MENOPAUSA E O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO.....329

AVALIAÇÃO DE RISCO DE FRATURA NA MULHER MENOPAUSADA COM OSTEOPOROSE: REVISÃO INTEGRATIVA.....353

IMPACTOS ACERCA DO RASTREIO CONTRA O CÂNCER DO COLO DE ÚTERO DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO.....375

IMPACTOS DA PANDEMIA DO COVID-19 E SUAS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA).....386

INCIDÊNCIA BRASILEIRA E FATORES DE RISCO DO DESCOLAMENTO DE RETINA 404

EFICÁCIA DA CANNABIS MEDICINAL PARA O TRATAMENTO DE DOR CRÔNICA: REVISÃO DE ESCOPO E META-ANALISE 420

MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E SUA RELAÇÃO COM A DIABETES MELLITUS.....440

DURAÇÃO DA EFICÁCIA DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA EXPOSIÇÃO GENGIVAL EXCESSIVA.....462

OS IMPACTOS DAS DERMATOSES NA ANSIEDADE E DEPRESSÃO, UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....479

A IMPORTÂNCIA NO APRIMORAMENTO DA SUSPEITA CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO da ENDOMETRIOSE VESICAL. 493

QUAL O MELHOR INTERVALO DE TEMPO PARA REALIZAR A CIRURGIA DE IMPLANTE COCLEAR BILATERAL SEQUENCIAL EM CRIANÇAS. 518

BENEFÍCIOS E EFEITOS ADVERSOS DA HIDROXIURÉIA NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME 529

ATUALIZAÇÃO DA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO ATRAVÉS DOS NOVOS PROGESTAGÊNIOS NA TERAPÊUTICA HORMONAL DO CLIMATÉRIO E PÓS-MENOPAUSA.....544

IMPACTO DA COVID-19 NOS PROCEDIMENTOS CIRURGICOS ELETIVOS: UMA REVISÃO NARRATIVA.....566

O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ASMÁTICOS 578

USO E INDICAÇÕES DE ANTITROMBÓTICOS NA SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE 595

O IMPACTO DO COVID 19 PARA A CIRURGIA REPARADORA NO BRASIL 609

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS IMPACTOS DA COVID-19 NA SAÚDE MENTAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES. 629

NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO.....639

IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS PALIATIVOS EM NEONATOLOGIA 650

PECULIARIDADES DA ANESTESIA OBSTÉTRICA, UMA ANÁLISE DESCRITIVA DA ANESTESIA OFERTADA ÀS GESTANTES E PARTURIENTES DO HOSPITAL CAMPO LIMPO NO MÊS DE AGOSTO DE 2022.....661

USO ABUSIVO DE SUBSTÂNCIAS EM ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE 673

CORRELAÇÕES ENTRE DOENÇA DE PARKINSON, O SISTEMA IMUNOLÓGICO E O SISTEMA DOPAMINÉRGICO.....688

BENEFÍCIO DO INÍCIO PRECOCE DO TRATAMENTO CLÍNICO HORMONAL NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DOLOROSOS EM MULHERES COM SUSPEITA DE ENDOMETRIOSE PÉLVICA 727

O USO DE IMUNOBIOLÓGICOS NO BRASIL PARA O TRATAMENTO DA ASMA GRAVE NA PEDIATRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 746

PRINCIPAIS TRANSTORNOS MENTAIS RELACIONADOS À SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO - UMA REVISÃO NARRATIVA. 759

“CHEMSEX” UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA 772

O IMPACTO DA VIA DE PARTO NA IMUNIDADE DA CRIANÇA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 789

PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR COM CANABINOIDES 819

ATUALIDADES EM NEUROCRIPTOCOCOSE NA PEDIATRIA 841

ABORDAGEM DO PACIENTE PEDIÁTRICO COM CHOQUE SÉPTICO NA EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA 857

O USO DA CETAMINA PARA TRATAMENTO DE DEPRESSÃO 876

O USO DE BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS NA TEM PARA LITÍASE URETERAL DISTAL EM CÁLCULOS MENORES DE 10mm

Amanda Barbosa Sousa [1]

Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira [2]

[1]Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM
E-mail: Amandabasousa@gmail.com

[2] Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

Introdução: A Litíase Urinária é um evento que ocorre devido ao desequilíbrio entre solubilidade e precipitação de sais no trato urinário e nos rins. Sendo sua principal manifestação caracterizada pela cólica renal. Em cerca de 80% dos casos, o cálculo percorrerá naturalmente seu trajeto e será eliminado das vias urinárias sem necessidade de intervenções médicas. Os restantes 20% requerem tratamento, com possibilidade de remoção cirúrgica. O tamanho e a localização do cálculo vão definir a melhor abordagem de tratamento, sendo um deles a terapia expulsiva medicamentosa (TEM) na ausência de fatores complicadores. Na prática clínica a terapia expulsiva medicamentosa é mais efetiva e deve ser utilizada em cálculos ureterais distais, medindo entre 5mm a 10mm. Sendo a principal droga utilizada na terapia bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos (tansulosina, alfuzosina e silodosina). **Metodologia**: A revisão integrativa foi a metodologia usada para o desdobramento da temática. Para a escolha dos autores referenciados, uma busca no banco de dados PubMed foi realizado. A formulação da lista de referências bibliográficas para uso foi feita seguindo um critério de análise do título e breve leitura do resumo de cada obra. Nenhuma exclusão de idioma foi aplicada. A delimitação do período fica entre os últimos 10 anos. **Resultados**: Ao todo, 9 (nove) dos 120 (cento e vinte) artigos identificados, incluindo 16.840 pacientes, atenderam aos critérios de inclusão/exclusão e foram submetidos a revisão completa. Dentre os artigos, 7 (sete) estudos compararam diferentes bloqueadores alfa-adrenérgicos como tansulosina (0,4mg), alfuzosina e silodosina (8mg). Dois estudos utilizaram como grupo controle Diclofenaco 50-100mg e 6 (seis) estudos foram controlados por placebo. A eficácia foi

avaliada através da taxa de expulsão e tempo de expulsão do cálculo. Os efeitos adversos mais observados foram a presença de hipotensão postura e/ou ejaculação retrógrada. **Discussão**: Os usos de bloqueador alfa-adrenérgicos têm demonstrado alternativa terapêutica no manejo de cálculos ureterais distais, quando comparado ao uso de outra terapia medicamentosa. Tem aumentado a taxa de expulsão, redução no tempo de expulsão e com complicações de origem leves toleradas. **Conclusão**: O uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos na TEM parece ser uma opção segura e eficaz no manejo de cálculos ureterais menores que 10 mm. No entanto, a aplicação de bloqueadores podem causar tontura e/ou ejaculação retrógrada como complicações mais prevalentes.

Palavras-chave: Litíase urinária; Cálculo ureteral; Terapia Expulsiva Medicamentosa; Bloqueadores alfa-adrenérgicos.

ABSTRACT

Introduction: Urinary Lithiasis is an event that occurs due to an imbalance between solubility and precipitation of salts in the urinary tract and kidneys. Its main manifestation is characterized by renal colic. In about 80% of cases, the stone will naturally follow its path and will be eliminated from the urinary tract without the need for medical intervention. The remaining 20% require treatment, with the possibility of surgical removal. The size and location of the stone will define the best treatment approach, one of which is expulsive drug therapy (MET) in the absence of complicating factors. In clinical practice, expulsive drug therapy is more effective and should be used in distal ureteral stones measuring between 5mm and 10mm. Being the main drug used in therapy alpha-adrenergic receptor blockers (tamsulosin, alfuzosin and silodosin). **Methods:** The integrative review was the methodology used for the unfolding of the theme, which was done through the qualitative and descriptive method. To choose the referenced authors, a search in the PubMed database was performed. The formulation of the list of bibliographic references for use was made following a criterion of analysis of the title and a brief reading of the abstract of each work. No language exclusions have been applied. The delimitation of the period is between the last 10 years. **Results:** In all, 9 (nine) of the 120 (one hundred and twenty) articles identified, including 16,840 patients, met the inclusion/exclusion criteria and underwent

a complete review. Among the articles, 7 (seven) studies compared different alpha-adrenergic blockers such as tamsulosin (0.4mg), alfuzosin and silodosin (8mg). Two studies used Diclofenac 50-100mg as a control group and 6 (six) studies were placebo controlled. Efficacy was assessed through the expulsion rate and stone expulsion time. The most observed adverse effects were the presence of postural hypotension and/or retrograde ejaculation. **Discussion:** The use of alpha-adrenergic blockers has demonstrated an alternative therapy in the management of distal ureteral stones, when compared to the use of other drug therapy. It has increased the expulsion rate, reduced expulsion time and tolerated mild complications. **Conclusion:** The use of alpha-adrenergic blockers in MET appears to be a safe and effective option in the management of ureteral stones smaller than 10 mm. However, the application of blockers can cause dizziness and/or retrograde ejaculation as the most prevalent complications.

Keywords: Urolithiasis; Ureteral stone; Ureteral stone; Medical expulsive therapy; Alpha-adrenergic blockers.

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A Litíase urinária é uma doença definida por uma condição crônica, com manifestações de cunho agudo. (JACOB *et al.*, 2013).

Afeta principalmente brancos (incomum em afro-americanos e asiáticos) e homens (é duas a três vezes mais comum em homens do que em mulheres) entre 35 e 45 anos, podendo causar complicações graves, como nefropatia crônica (HIGASHIJIMA *et al*., 2019).

É uma massa sólida formada a partir de pequenos cristais e pode ser encontrada nos rins e em qualquer outro órgão do trato urinário. A litíase renal é uma doença comum na prática clínica com alto impacto social e alto custo, tendo em vista que acomete de 5% a 15% das pessoas em algum momento da vida e apresenta alta taxa de recorrência (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A formação de cálculos urinários é resultado de um processo complexo e multifatorial. Os principais mecanismos fisiológicos e patológicos que levam à sua formação são distúrbios metabólicos, infecções do trato urinário, anormalidades anatômicas e causas idiopáticas. Outros fatores associados à formação de cálculos são o pH urinário, o volume urinário e a dieta (TURNEY *et al.*, 2014).

Cerca de 75-80% das pessoas com urolitíase têm cálculos de cálcio, a maioria dos quais é composta principalmente de oxalato de cálcio e, menos comumente, de fosfato de cálcio. Os outros tipos principais incluem ácido úrico, estruvita (fosfato de magnésio e amônia) e cálculos de cistina. Sendo que o mesmo paciente pode ter cálculos mistos (HIGASHIJIMA *et al.*, 2019).

Sua classificação pode ser dividida em formação, composição, risco de ocorrência, tamanho e localização ureteral (proximal, medial e distal). (TÜRK *et al.*, 2016)

Geralmente os pacientes sintomáticos de cálculos ureterais apresentam sintomas diversos relacionados a sua localização no trajeto ureteral. A dor pode ser caracterizada com uma dor na região lombar. Podem apresentar também vômitos, distúrbios gastrointestinais e febre nos casos de infecção associados. Pacientes assintomáticos estão mais relacionados aos cálculos renais. (TÜRK *et al.*, 2016)

Seu diagnóstico é feito a partir da suspeita clínica e confirmado por uma investigação complementar. A Tomografia computadorizada sem contraste (TCNC)

pela elevada especificidade (100%) e sensibilidade (96%) torna se o exame padrão-ouro para o diagnóstico de cálculo ureteral (KORKES; GOMES; HEILBERG, 2009).

Em cerca de 80% dos casos, a pedra passará naturalmente. Os restantes 20% requerem tratamento, com possibilidade de remoção cirúrgica. Se não tratada adequadamente, metade dos pacientes pode reaparecer em 10 anos (RIBEIRO *et al.,* 2013).

Inicialmente, o tratamento deve se concentrar em crises de dor aguda que geralmente são graves. Os medicamentos utilizados para controle da dor são limitados a analgésicos, são eles opióides e anti-inflamatórios não esteroides (AINES). Considera-se benefícios maiores no uso de AINEs em relação à redução da dor inicial, menor tratamento de resgates e diminuição da taxa de vômito (SKOLARITOS, 2018).

Entretanto, a mesma deve ser evitada em casos de risco ou deterioração da função renal (KORKES; GOMES; HEILBERG, 2009).

As abordagens intervencionistas têm diferentes indicações, dependendo das características do cálculo, incluindo: litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO), litotripsia ureteroscópica, nefrolitotomia percutânea e litotripsia aberta. (MCANINCH; LUE, 2014).

Na maioria dos casos de cálculos ureterais distais a terapia expulsiva medicamentosa é uma categoria de tratamento adequada, uma vez que seu uso aumenta a taxa de expulsão e diminui o tempo de expulsão, além de reduzir a dor, complicações (ITU, hidronefrose e comprometimento da função renal) e as hospitalizações diminuindo assim custos de saúde. A principal droga utilizada são os bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos (tansulosina, alfuzosina e silodosina) (CAMPSCHROER *et al.*, 2014).

A abordagem consiste em inibir a contração do músculo liso ureteral, resultando na diminuição dos espasmos ureterais, facilitando a passagem do cálculo. Os cálculos ureterais distais podem favorecer-se pela maior concentração de receptores a1-adrenérgicos no ureter distal (BESSA; REGGIO, MENDES; BACK, 2019).

Para que a TEM seja eficaz a localização e o tamanho do cálculo são de extrema importância. De acordo com os estudos mais recentes, cálculos maiores de 5mm e cálculos localizados no ureter distal vão se beneficiar com uma maior taxa de expulsão em relação a cálculos menores e em localizações diferentes (YU ZW, WANG RH, ZHANG CC, GAO JG, 2021).

Pacientes em uso de bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos podem apresentar efeitos colaterais como hipotensão postural e ejaculação retrógrada. Sendo a alfuzosina a principal responsável pela hipotensão postural e a silodosina pela ejaculação retrógrada. Entre as três drogas discutidas, o tempo de expulsão dos cálculos é menor com a silodosina, seguido de alfuzosina e tansulosina (SHARMA *et al.*, 2022)

Esta revisão discute achados da literatura atual sobre o uso de bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos para terapia expulsiva medicamentosa em pacientes portadores de litíase ureteral distal com cálculos menores de 10mm. O objetivo geral do trabalho é demonstrar, pela revisão bibliográfica, uma maior junção de especificações sobre a correta utilização de bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos, bem como seu processo de tratamento medicamentoso para a litíase ureteral distal para cálculos menores que 10mm, assim trazendo uma amplitude sobre esse processo terapêutico. Assim sendo, espera-se adquirir melhor compreensão sobre a eficácia e segurança do tratamento para litíase uretral, além de optar por um método não invasivo e eficiente.

METODOLOGIA

A revisão bibliográfica integrativa foi a metodologia usada para o desdobramento da temática. Para a escolha dos autores referenciados, uma busca no banco de dados PubMed foi realizado usando termos MeSH 'Urolithiasis' e palavras-chaves 'ureteral stone', 'pharmacological treatment', 'medical expulsive therapy', 'Alpha-adrenergic blockers'. Os critérios de inclusão foram artigos relatando o uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos. Como critério de exclusão utilizou-se artigos que utilizaram qualquer tipo de medicamento para terapia expulsiva medicamentosa diferente de bloqueadores alfa-adrenérgicos. A formulação da lista de referências bibliográficas para uso foi feita seguindo um critério de análise do título e breve leitura do resumo de cada obra. Foi considerado materiais em português, inglês e espanhol. A delimitação do período fica entre os últimos 10 anos.

RESULTADOS

Ao todo, 9 (nove) dos 120 (cento e vinte) artigos identificados atenderam aos critérios de inclusão/exclusão e foram submetidos a revisão completa. Dentre os artigos, 7 (sete) estudos compararam diferentes bloqueadores alfa-adrenérgicos como tansulosina (0,4mg), alfuzosina e silodosina (8mg). Dois estudos utilizaram como grupo controle Diclofenaco 50-100mg e 6 (seis) estudos foram controlados por placebo. Os tipos de estudo, bem como valores das amostras, encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos selecionados para análise.

Estudo	Tipo de Estudo	Bloqueador alfa-adrenérgico (mg)	Controle	Amostra	Localização	Tamanho do cálculo (mm)
Pedro et al. 1	Ensaio Clínico	Alfuzosina	Placebo	69	Ureter Distal	<8
Furyk et al. 2	Ensaio Clínico	Tansulosina 0,4	Placebo	393	Ureter Distal	<10
Al Ansari et al. 3	Ensaio Clínico	Tansulosina 0,4	Placebo	96	Ureter Distal	<10
Aldemir et al. 4	Ensaio Clínico	Tansulosina 0,4	Diclofenaco 100mg	90	Ureter Distal	4 a 10
Bajwa et al. 5	Ensaio Clínico	Tansulosina 0,4	Diclofenaco 50mg	60	Ureter Distal	4 a 10
SUR et al. 6	Ensaio Clínico	Silodosina 8	Placebo	214	Ureter	4 a 10
Campschroer et al. 7	Revisão de literatura	Bloqueador alfa-adrenérgico	-	5.864	Ureter	-
Yu ZW et al. 8	Meta-análise	Bloqueador alfa-adrenérgico	Placebo	2.284	Ureter	-

Estudo	Tipo de Estudo	Bloqueador alfa-adrenérgico (mg)	Controle	Amostra	Localização	Tamanho do cálculo (mm)
Sharma et al. 9	Meta-análise	Tansulosina Alfuzosina Silodosina	Placebo	7.770	Ureter Distal	-

Fonte: Autoria Própria (2022)

TAXA DE EXPULSÃO (TAE)

No único estudo analisado, em que se tratou pacientes (n = 214) utilizando silodosina 8mg não atingiu seu desfecho primário, pois a taxa de passagem espontânea de cálculos não foi relevantemente maior com silodosina do que com o grupo controlado por placebo (52% e 44%, respectivamente; p = 0,2). Entretanto, a taxa de expulsão dos cálculos ureterais distais foi significativamente maior com silodosina do que placebo (69% e 46%, respectivamente; p = 0,01). Nos demais estudos, em que o usou-se Tansulosina 0,4mg em cálculos ureterais distais, apenas um estudo relatou uma diferença insignificante entre o grupo placebo e a tansulosina (FURYK *et al*., 2016). Em uma análise de subgrupo, Furyk *et al.* (2016) o uso da tansulosina em cálculos de 5 a 10mm, 30 de 36 (83,3%) participantes, tiveram passagem de cálculos distais em comparação com 25 de 41 (61,0%) com pacientes em uso de placebo. Em outro estudo, Bajwa et al. 5 nos pacientes em uso de Diclofenaco 50mg o cálculo foi liberado em apenas 11 (onze) dos 30 (trinta) pacientes e no em uso de TEM o cálculo foi liberado em 23 (vinte três) dos 30 (trinta) pacientes.

Em (AL ANSARI *et al*., 2010), a expulsão espontânea foi observada em 41 dos 50 pacientes (82%) no grupo tansulosina e 28 de 46 pacientes (61%) no grupo placebo, (p=0,02). Estratificado pelo tamanho do cálculo (>5mm, ou ≤5mm), no grupo tansulosina releva uma taxa de expulsão significativamente maior para aqueles com cálculo menor ou igual a 5mm. A taxa de expulsão de cálculos distais foi consideravelmente alta no grupo em uso de tansulosina (80,6%) em comparação com

o grupo em uso de Diclofenaco 100mg (37,9%) (Aldemir et al. 4). Além disso, no estudo que consumiu alfuzosina não houve diferença importante com o grupo placebo (73,5% e 77,1%, respectivamente, p 0,83).

Na única revisão literária selecionada, foram analisados 30 estudos que incluíram um total de 2.378 pacientes. A taxa de expulsão em todos eles favoreceram o uso dos bloqueadores alfa-adrenérgicos.

Nas duas meta-análises, considerando todos os estudos incluídos, Yu ZW *et al.* (2021) os bloqueadores alfa-adrenérgicos não foram associados a uma maior taxa de expulsão dos cálculos ureterais. Porém, na análise do subgrupo que envolveu pacientes portadores de cálculo no ureter distal, mostrou um resultado favorável ao uso dos bloqueadores alfa-bloqueadores na TEM. Em Sharma *et al*. (2022), todos os grupos de tratamento foram mais eficazes em ordem decrescente, respectivamente, para silodosina, alfuzosina e tansulosina, no ureter distal em comparação com o grupo controlado por placebo.

TEMPO DE EXPULSÃO (TE)

Há uma ampla variação no intervalo de tempo de expulsão. Nos estudos avaliados, a média de passagem do cálculo beneficiou os pacientes em uso de TEM. Em Furyk *et al.* (2016), a passagem de cálculos não diferenciou o grupo em uso de bloqueador alfa-adrenérgico em comparação com o grupo em uso de placebo. Estratificando pelo tamanho, cálculos menores ou iguais a 5mm apresentaram um intervalo de 6 e 10 dias e para cálculos maiores de 5mm nove e 13 dias para os grupos tansulosina e placebo, respectivamente (AL ANSARI *et al*., 2010)

A menor média de tempo de expulsão, quando comparadas as drogas, indica que a silodosina tem o menor tempo médio de expulsão seguido da alfuzosina e tansulosina, respectivamente (SHARMA *et al.*, 2022)

No geral, TE foi 2,91 dias menor em pacientes em uso de TEM em relação ao grupo controle, na única revisão literária selecionada (18 estudos, 1388 participantes)

Tabela 2: Valores do tempo de expulsão.

Estudo	Bloqueador alfa-adrenérgico (mg)	Bloqueador alfa-adrenérgico (Intervalo)	Bloqueador alfa-adrenérgico (média)	Controle (Intervalo)	Controle (média)
Pedro et al. 1	Alfuzosina	6,78 a 6,11 dias	-	8,54 a 6,99	-
Furyk et al. 2	Tansulosina 0,4	5 a 10 dias	7 dias	6 a 14 dias	11 dias
Al Ansari et al. 3	Tansulosina 0,4	6,4 a 2,77	-	9,87 a 5,4 dias	-
Aldemir et al. 4	Tansulosina 0,4	-	3,5	-	7
Bajwa et al. 5	Tansulosina 0,4	15,7 a 3,72 dias	-	20,93 a 3,43 dias	-
SUR et al. 6	Silodosina 8	-	-	-	-
Campschroer et al. 7	Bloqueador alfa-adrenérgico	-	6,94 dias		9,82 dias
Yu ZW et al. 8	Bloqueador alfa-adrenérgico	-	-	-	-
Sharma et al. 9	Tansulosina Alfuzosina Silodosina	-	-	-	-

Fonte: Autoria Própria (2022)

COMPLICAÇÕES

Pacientes em que o usou-se Tansulosina 0,4mg em cálculos ureterais distais, três estudos não relataram efeitos adversos significativos entre os grupos. O estudo utilizando silodosina 8mg, as complicações mais comuns encontradas foram ejaculação retrógrada (ER), náuseas, tonturas, dor de cabeça e congestão nasal. A

maioria foi classificada como leve. Em, Pedro et *al*. (2008) quatro pacientes (n=34) relataram efeitos colaterais menores, incluindo tontura e hipotensão ortostática transitória.

Na revisão literária, 88 pacientes (n=845) tratados com bloqueadores alfa-adrenérgicos apresentaram efeitos adversos de origem leve, que englobam, tontura, palpitações, dor de cabeça, rinite, ejaculação retrogradativa, fadiga e astenia, reação cutânea e hipotensão postura.

Pacientes em uso de TEM eram mais propensos a apresentar Hipotensão postural e ejaculação retrógrada em comparação ao grupo controle. Conforme os diferentes bloqueadores alfa-adrenérgicos, em silodosina foi observado maior exposição a ER, e em alfuzosina foi descrito uma maior incidência de hipotensão postural. (SHARMA *et al*., 2022; YU ZW *et al.,* 2021)

DISCUSSÃO

Os usos de bloqueador alfa-adrenérgicos têm demonstrado ser uma promissora opção terapêutica no manejo de cálculos ureterais distais, quando comparado ao uso de placebo, tem aumentado a taxa de expulsão, redução no tempo de expulsão e com complicações de origem leve toleradas. Dois estudos com cálculos ureterais, não demonstraram benefício em uso de Bloqueador alfa-adrenérgicos. No entanto, na mesma análise que envolveu um subgrupo pacientes portadores de cálculo no ureter distal, mostrou um resultado favorável (YU ZW *et al*., 2021; SUR *et al.*, 2015).

Desse modo, o primeiro desafio é definir o tamanho do cálculo entre dois grupos. De fato, pacientes com cálculos ureterais distais de 5 mm a 10mm parecem se beneficiar com o aumento da taxa de expulsão (FURYK *et al*., 2016). No entanto, em Al Ansari *et al.* (2010), a taxa de expulsão foi significativamente maior para aqueles com cálculo menor ou igual a 5mm. Além da melhora na taxa de expulsão, TEM reduz a tempo para expulsão de pedra em aproximadamente 2,91 dias em relação ao grupo controle, na única revisão literária selecionada (18 estudos, 1388 participantes).

Além disso, Sharma *et al*. (2022), todos os grupos de tratamento foram mais eficazes em ordem decrescente, respectivamente, para silodosina, alfuzosina e tansulosina. Sendo a droga mais eficaz para TEM. Entretanto, a mesma foi observada maior exposição a ejaculação retrógrada em relação aos outros bloqueadores alfa-

adrenérgicos. Outros sintomas como tontura, dor de cabeça e hipotensão postura foram observados de forma leve (AL ANSARI *et al*., 2010; CAMPSCHROER *et al.,* 2014; FURYK *et al.*, 2016; PEDRO *et al.*, 2008; SUR *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

O uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos na TEM parece ser uma opção segura e eficaz no manejo de cálculos ureterais menores que 10 mm. Entre as drogas estudadas, silodosina, alfuzosina e tansulosina foram mais eficazes em ordem decrescente, respectivamente. No entanto, a aplicação de bloqueadores pode causar hipotensão postural e/ou ejaculação retrógrada como complicações mais prevalentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-ANSARI, A; AL-NAIMI, A; ALOBAIDY, A; ASSADIQ, K; AZMI, M. D, SHOKEIR, A. A. Efficacy of tamsulosin in the management of lower ureteral stones: a randomized double-blind placebo-controlled study of 100 patients. **Urology**, v. 75, n. 1, p. 4-7. 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.09.073. Acesso em: 13. Out. 2022.

ALDEMIR, M; UÇGÜL, Y. E; KAYIGIL, O. Evaluation of the efficiency of tamsulosin and Rowatinex in patients with distal ureteral stones: a prospective, randomized, controlled study. **International urology and nephrology**, v.43, n.1, p. 79–83. 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11255-010-9774-z. Acesso em: 13. Out. 2022.

BAJWA, M. S. A; RAHIM, J; RAHIM, J; SAEED, Q; HUSSAIN, K; ASHRAF, S; TAHIR, M. Efficacy of Tamsulosin for Clearance of Lower Ureteric Stones. **PJMHS**, v. 7, n. 3. 2013. Disponível em: https://pjmhsonline.com/2013/july_sep/pdf/769%20%20%20Efficacy%20of%20Tamsulosin%20for%20Clearance%20of%20Lower%20Ureteric%20Stones.pdf. Acesso em: 12. Set. 2022.

BESSA, J. JR; REGGIO, E; MENDES GOMES, C. Back to the Future: Medical Expulsive Therapy for Large Distal Stones. **Annals of emergency medicin**e, v. 73, n. 3, p. 312-313. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.06.023. Acesso em: 14. Out. 2022.

CAMPSCHROER, T; ZHU, X; VERNOOIJ, R; W; LOCK, M. T. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 4, n. 4. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14651858.CD008509.pub3. Acesso em: 12. Set. 2022.

FURYK, J. S; CHU, K; BANKS, C; GREENSLADE, J; KEIJZERS, G; THOM, O; TORPIE, T; DUX, C.; NARULA, R. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. **Annals of emergency medicine**, v. 67, n.1, p.86-95 e 2.2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.06.001. Acesso em: 15. Out. 2022.

HIGASHIJIMA, N. S.; LUCCA, A.; REBIZZ, L. R. H.; REBIZZI, L. M. H. Fatores antinutricionais na alimentação humana. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 27, p. e020013, 2019. DOI: 10.20396/san.v27i0.8653587. Disponível em: https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/san/article/view/8653587. Acesso em: 14. Out. 2022.

JACOB, D. E; GROHE, B; GEBNER, M; BECK, B. B; HOPPE, B. Kidney stones in primary hyperoxaluria: new lessons learnt. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. 706 -717. 2013. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0070617. PMID: 23940605; PMCID: PMC3734250. Acesso em: 18. Set. 2022.

KORKES, FERNANDO; GOMES, SAMIRAH ABREU; HEILBERG, ITA PFEFERMAN. Diagnóstico e Tratamento de Litíase Ureteral. **Brazilian Jornal Nephrology**., v. 31, n. 1, p. 55-61. 2009. Disponível em: ps://www.bjnephrology.org/article/diagnostico-e-tratamento-de-litiase-ureteral/. Acesso em: 15. Set. 2022.

LAKATOS, E.M.; MARCONI, M.A**. Fundamentos de metodologia científica**. São Paulo: Atlas, 2017.

MCANINCH, J.; LUE, T. F. **Urologia geral de Smith e Tanagho**. 18. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NERBASS, F. B. Orientação dietética e litíase renal. **Brazilian Jornal Nephrology**, v. 36, n. 4, p. 428-429. 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbn/a/rDRvjwFqpJ3stxkGgyS6bhp/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 20. Out. 2022.

OLIVEIRA, L. C. S., *et al.* Determinação dos teores de ácido oxálico em diferentes amostras de tomate. Nutrivisa – **Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**, v. 4, n. 2. 2017. Disponível em: http://www.revistanutrivisa.com.br/wp-content/uploads/2019/11/nutrivisa-vol-4-num-2-06.pdf. Acesso em: 10. Out. 2022.

PEDRO, R. N; HINCK, B; HENDLIN, K; FEIA, K; CANALES, B. K; MONGA, M. Alfuzosin stone expulsion therapy for distal ureteral calculi: a double-blind, placebo controlled study. **The Journal of urology**, v. 179, n. 6, p. 2244-2247. 2008. Disponível em: doi: 10.1016/j.juro.2008.01.141. Acesso em: 18. Out. 2022.

RIBEIRO, K. C. B; SERABION, B. R. L; NOLASCO, E. L; VANELLI, C. P; MESQUITA, H.; CÔRREA, J. O. A. Urine storage under refrigeration preserves the sample in chemical, cellularity and bacteriuria analisys of ACS. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Labotorial**, v. 49, n. 6. 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1676-24442013000600006. Acesso em: 28. Set. 2022.

SHARMA, G; PAREEK, T; KAUNDAL, P; TYAGI, S; SINGH, S; YASHASWI, T; DEVAN, S. K; SHARMA, A. P. Comparison of efficacy of three commonly used alpha-blockers as medical expulsive therapy for distal ureter stones: A systematic review and network meta-analysis. **International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology**, v.48, n. 5, p. 742-759. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0548. Acesso em: 18. Out. 2022.

SKOLARIKOS, A. Medical treatment of urinary stones. **Current opinion in urology**, v. 28, n. 5, p. 403-407. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000523. Acesso em: 20. Out. 2022.

SUR, R. L; SHORE, N; L'ESPERANCE, J., KNUDSEN, B., GUPTA, M., OLSEN, S; SHAH, O. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **European urology**, v. 67, n. 5, p. 959 – 964. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.049. Acesso em: 14. Out. 2022.

TÜRK, C; PETŘÍK, A; SARICA, K; SEITZ, C; SKOLARIKOS, A; STRAUB, M.; KNOLL, T. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. **European urology, v.**69, n. 3, p.468-474. 2016 Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.040. Acesso em: 13. Set. 2022.

TURNEY, B. W; APPLEBY, P. N; REYNARD, J. M; NOBLE, J. G; KEY, T. J; ALLEN, N. E. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **European journal of epidemiology**, v. 29, n. 5, p. 363-369. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10654-014-9904-5. Acesso em: 20. Out. 2022.

YU ZW; WANG, RH, ZHANG CC; GAO JG. The efficacy and safety of alpha-adrenergic blockers for medical expulsion therapy in patients with ureteral calculi: A meta-analysis of placebo-controlled trials. **Medicine (Baltimore)**, v. 100, n. 37. 2021. Disponível em: 10.1097/MD.0000000000027272. PMID: 34664882; PMCID: PMC8448019. Acesso em: 20. Out. 2022.

AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS DO USO DE BIOLÓGICOS NA REMISSÃO DAS FORMAS GRAVES DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Amire Caroline Francia[1]
Dra. Margareth da Rocha Fernandes[2]

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: amire.caroline@hotmail.com;

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais afetam em torno de dez milhões de pessoas no mundo, sendo suas principais apresentações a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa. O objetivo desse estudo é verificar o panorama global dos principais centros de pesquisa em doenças inflamatórias intestinais, com enfoque no uso de agentes biológicos para a remissão das formas graves destes pacientes, trazendo novas opções de tratamento para a prática médica. Para isso, foi realizada uma revisão abrangente da literatura dos últimos cinco anos, usando palavras-chave e termos pré-definidos para identificar estudos com melhor desempenho em protocolos e análises dos biológicos disponíveis. Como resultado, a introdução de produtos biológicos revolucionou o manejo destas doenças com os primeiros fármacos: infliximabe, adalizumabe e golimumabe, sendo agentes anti-TNF. Os mesmos, são preconizados em todos os estudos com eficácia comprovada. Além deles, os mais recentes vedolizumabe, ustekinumabe, risankizumabe e tofacitinibe, mostraram boas respostas terapêuticas, principalmente nos casos de refratariedade aos tratamentos com anti-TNF. Conclui-se que para formas graves de doenças inflamatórias intestinais ativas, refratárias ao tratamento convencional, o uso de agentes biológicos se tornou imprescindível na história da medicina, comprovando-se na literatura cada vez mais o sucesso da remissão dos sintomas neste perfil de pacientes.

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal; forma grave; remissão; tratamentos biológicos.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, afetam em torno de dez milhões de pessoas no mundo, causando inflamação crônica do trato gastrointestinal, dor abdominal, perda de peso e diarreia crônica. Embora a maioria dos casos apresentem as formas leve e moderada dos sintomas, 15-30% apresentam comportamentos graves, sendo necessário o uso de agentes biológicos, os quais tornaram-se a base da terapia para doenças inflamatórias intestinais gravemente ativas.

A terapia biológica na prática médica se inicia em 1998, nos Estados Unidos da América, com a aprovação do primeiro agente biológico: infliximabe. No Brasil, o infliximabe foi aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em junho de 2015. Após o surgimento deste primeiro biológico, uma série de medicações como ele foram aprovados, como adalimumabe, vedolizumabe, ustekinumabe, risankizumabe e golimumabe e mais recentemente o de pequenas moléculas, como o tofacitinibe, aumentando assim, o arsenal terapêutico médico para o manejo de pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

O infliximabe, adalimumabe e golimumabe são inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), ou seja, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga e neutraliza o TNF.

O vedolizumabe é anti-integrina, um anticorpo monoclonal humanizado seletivo para o intestino contra a integrina alfa4beta7.

O risankizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, que tem como alvo a subunidade p19 da interleucina 23.

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor da subunidade p40 da interleucina 12 e 23. Sendo o tofacitinibe, (biológico de pequenas moléculas), o primeiro de sua classe como inibidor seletivo da JAK, por via oral.

O objetivo desta revisão é verificar as principais recomendações da literatura atual em diferentes países, sobre o manejo dos agentes biológicos, utilizados para as formas graves das doenças inflamatórias intestinais, a fim de avaliar as respostas na remissão dos sintomas das doenças. A análise se concentra nos resultados intestinais e não incluem indicações para o tratamento na população pediátrica, obstétrica e extra intestinal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma busca na literatura dos últimos cinco anos foi realizada para identificar estudos relevantes que abordassem as doenças inflamatórias intestinais. Trata-se de um estudo do tipo revisão bibliográfica, utilizando base de dados PUBMED e SCIELO, com as palavras chaves: doença inflamatória intestinal, forma grave, remissão e tratamentos biológicos. Sendo encontrado o total de 71 artigos científicos e dentre eles selecionado 20, os quais obtiveram melhor desempenho em protocolos e análises na terapia biológica com os fármacos em estudo nesse artigo.

RESULTADOS

Os resultados dessa revisão foram extraídos de 20 artigos científicos, e dentre eles selecionados 06 artigos que contemplam os principais estudos sobre o uso de terapia biológica nas formas graves da doença inflamatória intestinal, sendo descritos resumidamente na tabela 1. Os mesmos foram selecionados com o objetivo de evidenciar maior clareza e objetividade no manejo destes fármacos, e como eles estão sendo vistos e usados nos diferentes países no período de 2018 a 2022, visando a remissão prolongada dos sintomas.

Estudo	Ano	Doença	Biológicos	Resultados
IG-IBD (Grupo Italiano para o Estudo da Doença Inflamatória Intestinal) **(MACALUSO, 2022)**	2022	RCU*	Infliximabe, Adalimumabe, Golimumabe, Vedolizumabe, Ustekinumabe e Tofacitinibe	As medicações que obtiveram **melhor resposta** em **pacientes virgens de tratamento com biológico**, são o **infliximabe e adalimumabe**. Em **casos de refratariedade** a pelo menos um biológico, o IG-

				IBD recomenda o uso de **vedolizumabe, tofacitinibe ou ustekinumabe** para manter remissão.
Escola de Medicina Icahn em Monte Sinai **(EUA)** / Universidade Cochin Paris Descartes **(França) (BARRÉ e UNGARO, 2018)**	2018	RCU* e DC**	Vedolizumabe e Ustekinumabe	O modelo sugere que o **posicionamento ideal** do **vedolizumabe** em pacientes com DC** deve ser **anterior à exposição aos anti-TNF** em uma doença não complicada. E conclui que **outros estudos são necessários** para compreender o potencial benéfico do **ustekinumabe**.
Grupo de Estudo **VARSITY (SANDS, 2019)**	2019	RCU*	Vedolizumabe e Adalimumabe	**Vedolizumabe** foi superior ao **adalimumabe** em relação à obtenção de **remissão clínica e melhora endoscópica**, em 52 semanas.
Hospital Universitário Parc Taulí e	2022	RCU* e DC**	Vedolizumabe, Ustekinumabe,	**Vedolizumabe mais ustekinumabe** e **vedolizumabe mais anti-**

Universidade de Barcelona **(Espanha) (MAS e CALVO, 2022)**			Tofacitinibe e anti-TNF	**TNF** foram as **combinações biológicas** mais eficazes para **DC**.** Além disso, **vedolizumabe mais anti-TNF** e **vedolizumabe mais tofacitinibe** foram mais eficazes para **RCU*.**
PANIC (Estudo de Persistência da Coorte Nacional de Doenças Inflamatórias Intestinais da Austrália) **(KO, 2021)**	2021	RCU* e DC**	Ustekinumabe, Vedolizumabe e anti-TNF	O **maior e mais longo estudo** em **acompanhamento de ustekinumabe** até hoje. Concluindo-se que **a persistência de tratamento com ustekinumabe é maior na DC**** e **vedolizumabe maior na RCU*.**
Grupo de **5 universidades** no setor de gastroenterologia, incluindo países como **Itália, França e Brasil**. **(DANESE, 2019)**	2019	RCU* e DC**	Tofacitinibe	O **tofacitinibe** é o **único inibidor da JAK aprovado para uso** em pacientes com **RCU*** ativa moderada a grave, independentemente de qualquer tratamento anterior com **anti-TNF**. Já na **DC**,** o **tofacitinibe não foi eficaz** em um estudo de fase II.

Tabela 1

*RCU: Retocolite Ulcerativa

**DC: Doença de Crohn

DISCUSSÃO

O infliximabe foi o primeiro biológico aprovado para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais, seguido por dois agentes anti-TNF adicionais, adalimumabe e golimumabe. Durante anos eles foram a base das terapias para esses pacientes, e ainda hoje são os mais utilizados, junto com o vedolizumabe mais recentemente.

Nessa revisão foi analisado o total de seis biológicos utilizados nas doenças inflamatórias intestinais, e a tabela 1 resume os principais estudos que visam atualizar os profissionais da saúde que lidam com este perfil de paciente, criando protocolos e recomendações para o uso de cada fármaco.

No primeiro artigo citado (MACALUSO, 2022), um grupo italiano especialista em doença inflamatória intestinal, analisou o uso de biológicos, dentre eles infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe e ustekinumabe, e o de pequenas moléculas, como o tofacitibe, criando um protocolo com vinte declarações que tentam ser uma referência para médicos que lidam com retocolite ulcerativa. Essas diretrizes foram desenvolvidas seguindo a metodologia GRADE para classificar a qualidade de evidência e determinar a força das recomendações. Como resultado, o estudo mostra que os fármacos com melhor resposta em pacientes virgens de tratamento com biológicos, são o infliximabe e adalimumabe. E nos pacientes refratários a pelo menos um biológico, recomenda o uso de vedolizumabe, tofacitinibe ou ustekinumabe para tentativa de remissão dos sintomas.

No segundo artigo da tabela 1 (BARRÉ e UNGARO, 2018), é visto uma revisão que analisa preditores da resposta ao vedolizumabe e ustekinumabe na doença inflamatória intestinal. A conclusão que o estudo dispõe, seria que o vedolizumabe deva ser usado em pacientes com doença de Crohn antes da exposição aos anti-TNF, reafirmando a mesma proposta do primeiro artigo. E conclui que são necessários mais estudos para compreender os benefícios do ustekinumabe, visto que este é um biológico recente na literatura, e ainda pouco usado na prática médica.

O terceiro estudo exposto (SANDS, 2019), de fase 3b, duplo-cego, randomizado e controlado, foi realizado em 245 centros de 34 países, com 769 pacientes, comparando a eficácia de vedolizumabe com adalimumabe em adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, com o objetivo de determinar se o

vedolizumabe era superior. Como resultado, na semana 52 do estudo, a remissão clínica e melhora endoscópica foi observada em maior porcentagem no grupo de pacientes que utilizaram vedolizumabe em comparação ao grupo do adalimumabe.

O quarto artigo da tabela 1 de resultados (MAS e CALVO, 2022), é uma revisão realizada na Espanha, com o objetivo de descrever os dados sobre a eficácia e segurança da terapia biológica combinada em pacientes com doença inflamatória intestinal refratários aos tratamentos de base. Sabe-se que uma parcela indefinida de pacientes que utilizam biológicos, podem apresentar falha terapêutica a qualquer momento do tratamento. Atualmente já é reconhecido a associação de mais de um fármaco na terapia biológica quando esta situação ocorre, mostrando a importância da análise deste estudo. Na revisão realizada, concluiu-se que vedolizumabe em conjunto com ustekinumabe e vedolizumabe mais anti-TNF foram as combinações biológicas mais eficazes para a doença de Crohn. Além disso, vedolizumabe junto com algum anti-TNF e vedolizumabe mais tofacitinibe foram mais eficazes para a retocolite ulcerariva.

No quinto estudo realizado na Austrália (KO, 2021), foram incluídos 2.499 pacientes com 8.219 pessoas-ano de acompanhamento, com o objetivo de analisar a persistência do uso de agentes biológicos nas doenças inflamatórias intestinais destes pacientes, com dados retrospectivos nacionais de base populacional. Destacou-se a persistência superior de ustekinumabe na doença de Crohn, e vedolizumabe na retocolite ulcerativa.

E no sexto e último artigo analisado na tabela 1 (DANESE, 2019), um grupo de 5 universidades do setor de gastroenterologia, incluindo países como Itália, França e Brasil, analisaram a seletividade do inibidor da JAK, para doença inflamatória intestinal. O estudo mostra que os medicamentos de moléculas pequenas, como o tafacitinibe, representam uma nova geração de biológicos, e conclui que o mesmo, é o único inibidor da JAK aprovado para uso em pacientes com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, pois provou ser eficaz na indução e manutenção da remissão clínica e cicatrização da mucosa nesses pacientes, independentemente de qualquer tratamento anterior com anti-TNF. Já na doença de Crohn, o tofacitinibe não foi eficaz em um estudo de fase II.

Todos os estudos com tofacitinibe, mostram que pacientes com fatores de risco trombóticos ou cardiovasculares não devem ser tratados com este biológico.

É válido ressaltar que as pesquisas foram realizadas em diferentes países, ou

seja, diferentes realidades populacionais, de serviço de saúde e disponibilidade de biológicos. Atualmente no Brasil, o SUS (Sistema Único de Saúde) disponibiliza três biológicos para doença inflamatória intestinal, sendo eles: infliximabe, vedolizumabe e tofacitinibe. Essas diferenças entre regiões mostram que não existe um tratamento absoluto para as doenças inflamatórias intestinais, e que a melhor escolha para o uso de um biológico depende de muitas características individuais do paciente, como o local em que ele está inserido, a disponibilidade dos fármacos, e a própria resposta que o paciente apresenta após o início do tratamento.

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após essa revisão de trabalhos que estudam as melhores respostas ao tratamento com biológicos nas formas graves de doenças inflamatórias intestinais, fica claro a eficácia e o sucesso terapêutico comprovado dos primeiros biológicos criados, agentes anti-TNF como o infliximabe, adalizumabe e golimumabe, na remissão dos sintomas dos pacientes há mais de duas décadas. Conclui-se também que durante o período em que o paciente estiver em remissão, não é preconizado realizar a troca do biológico, ou seja, o paciente continuará usando o mesmo fármaco por anos, enquanto permanecer a remissão dos sintomas, sendo uma opção trocar ou adicionar outro biológico apenas em casos de falha terapêutica. Nos estudos analisados deste trabalho, é possível ver uma tendência à associação de mais de um biológico nos casos de refratariedade ao tratamento inicial.

Os mais recentes biológicos como vedolizumabe, ustekinumabe, risankizumabe e tofacitinib mostraram uma eficácia bastante importante na literatura, principalmente nos casos de refratariedade dos tratamentos com anti-TNF, havendo ainda uma necessidade de mais estudos serem realizados para ajudar a definir o melhor posicionamento destes novos agentes na prática médica, além da aprovação e disponibilidade deles em mais países.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MACALUSO, Fabio Salvatore et al. Use of biologics and small molecule drugs for the management of moderate to severe ulcerative colitis: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. **Digestive and Liver Disease**, v. 54, n. 4, p. 440-451, 2022.

SCHREIBER, Stefan et al. Randomized controlled trial: subcutaneous vs intravenous infliximab CT-P13 maintenance in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 160, n. 7, p. 2340-2353, 2021.

SANDS, Bruce E. et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 13, p. 1215-1226, 2019.

FAVALE, Agnese et al. Comparative efficacy of vedolizumab and adalimumab in ulcerative colitis patients previously treated with infliximab. **Inflammatory bowel diseases**, v. 25, n. 11, p. 1805-1812, 2019.

ADEDOKUN, Omoniyi J. et al. Ustekinumab pharmacokinetics and exposure response in a phase 3 randomized trial of patients with ulcerative colitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 10, p. 2244-2255. e9, 2020.

BARRÉ, A.; COLOMBEL, J.-F.; UNGARO, R. predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 47, n. 7, p. 896-905, 2018.

FEAGAN, Brian G. et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 10, p. 671-680, 2018.

KO, Yanna et al. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 54, n. 3, p. 292-301, 2021.

SANDBORN, William J. et al. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: induction results from the Phase 2 GALAXI-1 study. **Gastroenterology**, v. 162, n. 6, p. 1650-1664. e8, 2022.

MAS, Eduard Brunet; CALVO, Xavier Calvet. Selecting the Best Combined Biological Therapy for Refractory Inflammatory Bowel Disease Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, p. 1076, 2022.

TEICH, Niels et al. Golimumab in real-world practice in patients with ulcerative colitis: twelve-month results. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 21, p. 2852, 2020.

ARMUZZI, Alessandro et al. Treatment patterns among patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. **PloS one**, v. 15, n. 1, p. e0227914, 2020.

ARCHER, Rachel et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. **Health Technoogyl Assessment**, v. 20, 2016.

ROMERO, Roberta Krause et al. Perception and clinical decisions from inflammatory bowel diseases' specialists towards positioning of new therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis: A national web-based survey from the Brazilian IBD study group (GEDIIB). **Gastroenterología y Hepatología (English Edition)**, v. 45, n. 7, p. 499-506, 2022.

LIMA, Camila Cunha Gonzaga et al. Análise crítica do uso dos anti-TNF na era dos novos agentes biológicos na doença inflamatória intestinal. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, n. 3, p. 323-332, 2020.

JULIAO-BAÑOS, F. et al. Update of the PANCCO clinical practice guidelines for the treatment of ulcerative colitis in the adult population. **Revista de Gastroenterología de México (English Edition)**, 2022.

KONDO, Ayano et al. Highly multiplexed image analysis of intestinal tissue sections in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 161, n. 6, p. 1940-1952, 2021.

DANESE, Silvio et al. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter?. **Gut**, v. 68, n. 10, p. 1893-1899, 2019.

PORTER, Amy C. et al. Biomarkers of Crohn's disease to support the development of new therapeutic interventions. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 26, n. 10, p. 1498-1508, 2020.

DIAS, Ana M. et al. Metabolic control of T cell immune response through glycans in inflammatory bowel disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 20, p. E4651-E4660, 2018.

INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA HORMONAL SOBRE A DOR PÉLVICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM ANTECEDENTE DE ENDOMETRIOSE PÉLVICA APRESENTANDO SINTOMAS CLIMATÉRICOS

Ana Beatriz Toledo[1]
Dr. Luís Carlos Sakamoto[2]

[1]Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário das Américas - FAM
E-mail: anabeatriztoledoo11@gmail.com
[2]Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

Introdução: A endometriose pélvica é definida como o crescimento de glândulas e/ou estroma fora da cavidade uterina. Caracterizada como uma doença crônica, afeta em torno de 6 a 10% das mulheres na menacme. Na menopausa os sintomas tendem a diminuir devido redução da exposição ao estrogênio. Nos últimos anos, diversos casos de recorrência da endometriose após a menopausa foram relatados. Como as mulheres são comumente tratadas com terapia hormonal (TH), começou-se a avaliar se a TH não influenciaria na reativação da endometriose ou em sua malignização e, se sim, como proceder nos tratamentos dos sintomas climatéricos nessas mulheres. **Objetivos**: Compreender o efeito da TH em mulheres na pós-menopausa com antecedente de endometriose pélvica, elucidando as melhores alternativas terapêuticas disponíveis. **Metodologia**: Trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa através de 13 artigos selecionados em bases eletrônicas como *Pubmed* e Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultados**: Foram analisados dados sobre terapia estrogênica (TE), TH combinada (E/P) e tibolona. A taxa de recorrência estimada dos estudos foi em média 7,2% (intervalo de 0 a 50%), com a menor taxa nas mulheres que fizeram uso de tibolona (até 9%). A relação do uso de TH com transformação maligna da endometriose relevou que a TE está mais associada (29% a 76%), se comparado a E/P (9,45% a 24%) e tibolona (nenhum relato). Em análises isoladas, a TE não apresentou risco estatisticamente significativo, apenas quando associada a obesidade, porém existe uma tendência clara do uso de TE com o desenvolvimento de câncer em mulheres com histórico de endometriose. **Conclusão**: A prescrição de TH deve ser cautelosa ao avaliar os fatores de riscos individuais de cada paciente,

sendo mais recomendado dar preferência a esquemas mais seguros, como a TH combinada ou tibolona. Apesar das evidências, ainda são necessários mais estudos pra elucidar o tratamento destas pacientes.

Palavras-chave: Endometriose pélvica; Endometriose; Climatério; Terapia de reposição hormonal; Dor pélvica.

ABSTRACT

Introduction: Pelvic endometriosis is defined as the growth of glands and/or stroma outside the uterine cavity. Characterized as a chronic disease, it affects around 6 to 10% of women in menacme. Menopause symptoms tend to decrease due to reduced estrogen exposure. In recent years, several cases of endometriosis recurrence after menopause have been reported. As women are commonly treated with hormone therapy (HT), we began to assess whether HT would not influence the reactivation of endometriosis or its malignancy and, if so, how to proceed in the treatment of climacteric symptoms in these women. **Objectives**: To understand the effect of HT in postmenopausal women with a history of pelvic endometriosis, elucidating the best therapeutic alternatives available. **Methods**: This is an integrative literature review through 13 articles selected from electronic databases such as Pubmed and the Virtual Health Library. **Results**: Data on estrogen therapy (ET), combined HT (E/P), and tibolone was analyzed. The estimated recurrence rate from the studies averaged 7.2% (range 0 to 50%), with the lowest rate in women who used tibolone (up to 9%). The relationship between the use of HT and malignant transformation of endometriosis revealed that ET is more associated (29% to 76%), compared to E/P (9.45% to 24%) and tibolone (no report). In isolated analyses, ET did not present a statistically significant risk, only when associated with obesity, but there is a clear trend of the use of ET with the development of cancer in women with a history of endometriosis. **Conclusion**: The prescription of HT should be cautious when evaluating the individual risk factors of each patient, being more recommended to give preference to safer regimens, such as combined HT or tibolone. Despite the evidence, further studies are still needed to elucidate the treatment of these patients.

Keywords: Pelvic endometriosis; Endometriosis; Climacteric; Hormone replacement therapy; Pelvic pain.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Endometriose pélvica.

A endometriose pélvica é definida como o crescimento de glândulas e/ou estroma fora da cavidade uterina. Caracterizada como uma doença crônica, afeta em torno de 6 a 10% das mulheres na fase reprodutiva, porém estima-se que em mulheres inférteis a incidência pode chegar entre 30% a 60%[1,2,3]. Mulheres na pós-menopausa representam de 2% a 4% de todos os casos suspeitos, sendo um diagnóstico mais frequente na menacme[4,5].

Os locais mais acometidos são os ovários, tubas uterinas, fundo de saco anterior e posterior, ligamentos uterossacros, redondo e largo, intestino delgado, principalmente apêndice, e cólon sigmoide[5].

Clinicamente, a doença se apresenta como dismenorreia e/ou dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade, infertilidade, sintomas urinários como disúria, polaciúria, hematúria e urgência miccional e sintomas intestinais como distensão abdominal, constipação, sangramento e dor anal, durante o período menstrual. Consequentemente, a doença causa impacto na vida da mulher, tanto a nível socioeconômico pela dor pélvica, quanto psicossocialmente em relação a infertilidade[4].

De acordo com a FEBRASGO (2021), a endometriose pélvica pode ser classificada em três tipos de acordo com o local de acometimento: peritoneal, ovariana e profunda (lesão que invade o espaço retroperitoneal ou na parede de órgãos pélvicos, com profundidade 5 mm ou mais)[6].

A fisiopatologia da endometriose contempla diversas teorias. Atualmente a teoria mais aceita é a da menstruação retrógrada. De acordo com Sampson[7], durante a menstruação normal, produtos da menstruação (células endometriais, fatores de crescimento e citocinas) poderiam regredir através das tubas uterinas até a cavidade pélvica, onde tais células seriam capazes de se proliferarem nos tecidos adjacentes. Tal teoria é aceita pela semelhança do tecido endometrial com as lesões endometrióticas e pela localização frequente das lesões. Porém, em torno de 90% das mulheres em idade fértil ocorre a menstruação retrógrada e a endometriose afeta apenas uma em cada dez dessas mulheres. Portanto, a teoria não é suficiente para justificar toda a fisiopatologia da endometriose. É provável que as mulheres que

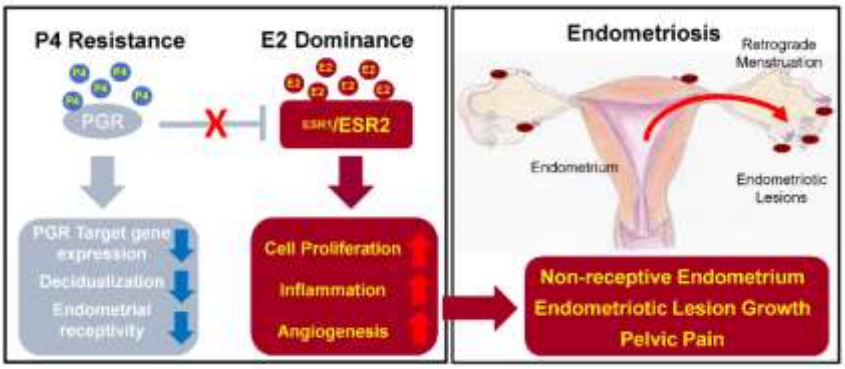
tenham desenvolvido a doença possuem fatores facilitadores para tal, e isso pode ser explicado pela maior exposição aos produtos menstruais, duração do ciclo mais curta, endométrio anormal, ambiente peritoneal alterado, imunidade reduzida e aumento da capacidade angiogênica. Outro fator que contradiz a teoria é a presença dos focos distantes de endometriose[8].

A teoria da metaplasia celômica propõe que as células indiferenciadas presentes no peritônio pélvico se diferenciariam em tecido endometrial. Disseminação de células endometriais através de vasos sanguíneos e linfáticos podem explicar endometriose fora da cavidade pélvica. E a teoria do transplante direito pode explicar o desenvolvimento de endometriose em episiotomia e cicatriz cirúrgicas[5].

Outra teoria, é a resistência à progesterona (PGR), explicada pela falha na indução do receptor de PGR ou pela falha na transcrição do gene da progesterona frente ao aumento de sua biodisponibilidade. Consequentemente, não há progesterona o suficiente para inibir a proliferação causada pelo estrogênio, causando um crescimento da lesão e tornando o endométrio um local não receptivo a fertilidade. Os níveis de estrogênios são maiores devido ao aumento da atividade da aromatase p450 produtora de estrogênio, e também pela diminuição da 17 beta hidroxiesteroidedesidrogenase tipo 2, que é estimulada pela progesterona e tem ação de transformar o estrogênio em sua forma menos ativa, a estrona[9].

Como demonstrado na Figura 1, há uma dominância do estrogênio (E2) sobre a progesterona (P4) na fisiopatologia da endometriose. Ocorre uma diminuição do estimulo do receptor de progesterona, levando a uma diminuição da decidualização e da receptividade endometrial. Por outro lado, a expressão aumentada do receptor de estrogênio tipo 2 (ESR-2) encontra-se aumentada, causando um aumento na proliferação endometrial, da inflamação (por meio das vias COX-2 e de prostaglandina 2) e da angiogênese[9].

Figura 1. Mecanismos envolvidos na fisiopatologia da endometriose.



Fonte: Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW[9].

De acordo com o Tratado de Ginecologia FEBRASGO de 2018, a endometriose é uma doença crônica e merece sua atenção para melhoria da qualidade de vida da mulher e para o manejo da dor pélvica e suas extensões. Deve se realizar o seguimento com equipe multidisciplinar. Em ausência de critérios para cirurgia (endometrioma ovariano > 6 cm, lesão em ureter, íleo, apêndice ou retossigmoide com sinais de suboclusão), o tratamento de escolha é clínico, principalmente a base de progestagênios[10].

O uso de progestagênio contínuo leva a inibição da ovulação e ao bloqueio do crescimento endometrial, atrofiando lesões. Possui também ação anti-inflamatória ao inibir a produção de mastócitos, inibindo angiogênese e suprimindo metaloproteinases. As principais apresentações utilizadas são: acetato de noretindrona (2,5-10,0 mg ao dia), dienogeste (2mg) e gestrinona (2,5-5,0 mg ao dia). Pode-se utilizar de medicamento intramuscular como o acetato de medroxiprogesterona (150 mg a cada 3 meses), dispositivos intrauterinos de levonorgestrel (52 mg) ou implante subdérmico de etonogestrel (68 mg). Os principais efeitos colaterais são: perda de massa óssea, ganho de peso e alteração de humor[10].

Outra opção são os hormônios combinados de estrogênio e progestagênio, que tem como função a atrofia do tecido endotelial ectópico e atuando na decidualização. Podem ser utilizados por via oral, anel vaginal, intramuscular ou adesivo[10].

Uma opção que pode ser considerada é o uso de agonistas de GnRH, esses atuam ligando-se a receptores e inibindo a liberação de FSH e LH via hipófise, causando anovulação e hipoestrogenismo. Alguns exemplos são: acetato de gosserrelina (3,6 ou 10,8 mg subcutâneo a cada 28 ou 90 dias), acetato de leuprolida (3,75 ou 11,25 mg intramuscular a cada 28 ou 90 dias) e pamoato de triptorrelina (3,75

mg intramuscular a cada 28 dias). Os efeitos colaterais são semelhantes aos encontrados no climatério devido ao hipoestrogenismo, tais como: fogachos, ressecamento vaginal, perda de massa óssea e alteração da libido. Por conta disso, são medicamentos que devem usados com cautela e não periodicamente[10].

Inibidores não esteroidais da aromatase têm sido utilizados na analgesia da endometriose, e esses atuam bloqueando a circulação de estrogênio circulante. As opções são: letrozol 2,5 mg ao dia e anastrozol 1 mg ao dia. O principal efeito colateral é o crescimento cistos ovarianos volumosos. Logo, são mais utilizados como adjuvantes no tratamento refratário da endometriose[11].

1.2. Climatério

O climatério é definido como o período de transição da fase reprodutiva (menacme) para a não reprodutiva da mulher (menopausa). Ocorrem mudanças na fisiologia endócrina, clínica e biológica da mulher[12].

O período de pós menopausa é caracterizado por um estado de hipogonadismo hipergonadotrófico caracterizado pelo aumento de FSH e LH na tentativa de estimular o ovário a produzir o estradiol. A mulher na pós menopausa não é totalmente desprovida de estrogênio. Ocorre uma mudança no padrão de sua formação a partir da aromatização de androgênios em tecidos periféricos, principalmente da androstenediona presente em tecido adiposo que se transforma em estrona. Quanto à progesterona, sua produção é nula. O diagnóstico é clínico, não necessitando de exames adicionais. Porém níveis de FSH acima de 40mUI/ml e estradiol menor que 20pg/ml são característicos do período pós menopausa[12].

O quadro clínico no climatério é dado pelo estado de hipoestrogenismo. Os sintomas são: alteração do padrão menstrual (irregularidade), alteração de fâneros e pele, sintomas vasomotores (fogachos e suor noturno), alterações corporais e metabólicas (acúmulo de gordura em região abdominal, flacidez, ruas e perda de elasticidade, aumento de queda de cabelo e torna-se mais fino), alterações atróficas urogenitais e sexual (atrofia vulvovaginal, rarefação de pelos, lubrificação deficiente da vagina, pH vaginal alcalino, dispareunia), alteração cognitiva, do humor e do sono (alteração de atenção e memoria, menor período de sono, depressão), alterações

cardiovasculares (obesidade central, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e dislipidemia), alterações articulares (artralgia) e ósseas (osteopenia)[12].

A terapia hormonal é o tratamento ideal para os sintomas vasomotores, sendo que os benefícios superam os riscos na maioria das vezes. A janela de oportunidade da terapia se dá durante o período perimenopausa até o pós-menopausa recente. Os benefícios da terapêutica hormonal buscam a melhoria da qualidade de vida das mulheres a partir da melhoria dos sintomas do climatério. Dentre eles há: redução das ondas de calor, crescimento celular vaginal, recolonização de lactobacilos na vagina, diminuição do pH vaginal, aumento de fluxo sanguíneo vaginal, melhoria na vida sexual, prevenção de perda óssea, proliferação de epitélio ureteral e da bexiga, efeitos benéficos sobre a função vascular, os níveis lipídicos e o metabolismo da glicose e redução da resistência à insulina[12].

Porém, o uso de terapia hormonal combinada leva a um maior risco de câncer de mama, tromboembolismo venoso e doenças na vesícula biliar. Apesar dos riscos para a paciente, outros fatores parecem ser mais importantes na etiologia dessas doenças. A terapia hormonal se igualou ou foi classificada em menor risco do que outros fatores, como a obesidade e tabagismo. Assim, o tratamento deve ser individualizado para se avaliar os riscos de desenvolver tais doenças, assim como o tempo de uso dos medicamentos[12].

Os medicamentos de estrogênio isolados são: por via oral (17 beta estradiol micronizado na dose de 1-2mg/dia; valerato de estradiol 1-2mg dia, estrogênios conjugados na dose de 0,3,0,45, 0,625,1,25 mg/dia; estriol na dose de 2-6mg/dia), transdérmica ou percutânea (estradiol 25,50, 100mcg/dia) e vaginal (estrogênios conjugados na dose de 0,625 mcg/dia, estriol 0,5mg/dia, promestrieno 10mg/dia)[12].

Os medicamentos combinados são: por via oral (acetato de ciproterona 1,0mg/dia; acetato de medroxiprogesterona 1,5, 2,5, 5,0, 10,0 mg/dia; acetato de nomegestrol 2,5-5,0 mg/dia; acetato de noretisterona 0,35, 0,5, 1,0 mg/dia, didrogesterona 5-10 mg/dia, drospirenona 2mg/dia, gestodeno 0,025 mg/dia, levonorgestrel 0,25 mg/dia, progesterona micronizada 100, 200, 300 mg/dia, trimegistona 0,125-0,250 mg/dia), transdérmico (acetato de noretisterona 125,140,250 mcg/dia), intrauterino (levonorgestrel liberando 20 mcg/dia),vaginal (progesterona micronizada 100, 200, 300 mg/dia)[12].

1.3. Endometriose no climatério

A endometriose é considerada uma doença da menacme. Na menopausa os sintomas da endometriose tendem a diminuir e isso ocorre pela diminuição a exposição do estrogênio. Nos últimos anos, diversos relatos de recorrência da endometriose após a menopausa foram relatados. Como as mulheres são comumente tratadas com terapia hormonal (TH) nesse período, começou-se a estudar se a TH não estaria influenciando na reativação da endometriose e, se sim, como proceder nos tratamentos dos sintomas climatéricos nessas mulheres[4].

É comprovado que o manejo dos sintomas climatéricos melhora a qualidade de vida de mulheres na menopausa[12]. Se pacientes com antecedente de endometriose pélvica não puderem realizar TH, é necessário buscar alternativas que se assemelhem a eficácia e segurança da terapêutica. Atualmente, diversos estudos relatam essas alternativas, e o conhecimento dessas possibilidades, de suas eficácias e indicações devem estar presente na prática médica, de modo a contribuir com a melhora da qualidade de vida de pacientes com história de endometriose, sem expô-la ao risco de recorrência ou transformação maligna.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o efeito da terapêutica hormonal em mulheres na pós-menopausa com antecedente de endometriose pélvica.

2.2. Objetivos específicos

Elucidar as melhores alternativas terapêuticas disponíveis no manejo do climatério em mulheres na pós-menopausa com antecedente de endometriose pélvica, abordando eficácia, taxa de recorrência e possível malignização da doença.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa. Foi realizado uma busca nas bases de dados eletrônicas *MedLine/Pubmed* e Biblioteca Virtual em Saúde

(BVS), através dos seguintes descritores: “*endometriosis*”, “*hormone replacement therapy*”, “*hormone therapy*”, “*menopause*” ou “*climateric*”, pelo período de 1945 a 2022 (todos). No total, foram encontrados 106 artigos no *PubMed* e 62 artigos no BVS. Os critérios de inclusão foram: (a) estudos clínicos randomizados; (b) estudo retrospectivo ou prospectivo; (c) revisão sistemática e/ou meta-análise; (d) revisão da literatura; (e) artigos que correspondessem ao objetivo do estudo. Os critérios de exclusão foram: (a) artigos de opinião; (b) artigos repetidos nas bases de dados; (c) artigos que não abordavam a temática proposta. Após análise de títulos e resumos, foram selecionados 13 estudos para síntese dos resultados.

4. RESULTADOS

O Quadro 1 apresenta os principais resultados encontrados nos estudos selecionados. Foram descritas as terapias hormonais utilizadas, as taxas de recorrência e as principais relações relatadas nos trabalhos que abordaram sobre a transformação maligna da endometriose.

Quadro 1. Principais resultados encontrados.

Autores (ano)	**Estudo**	**Métodos**	**Resultados**
Giannella L *et al.* (2021)[13]	Revisão sistemática	Revisão de 75 artigos (90 pacientes com transformação maligna da endometriose após menopausa) Dados sobre uso de TH: 74 casos	•66,2% das pacientes usaram TH. •EEC (n = 8) •TE (n = 28) •E+T (n = 5) •E/P (n = 7) •Isoflavonas de soja (n = 1) •Tempo médio: 11 anos •70%: adenocarcinoma endometrióide •Características recorrentes observadas:

			endometriose anterior, BSO antes da menopausa, TRH apenas com estrogênio por tempo relativamente longo.
Gemmell LC *et al.* (2017)[14]	Revisão sistemática	Revisão de 33 relatos de caso (42 pacientes) TE (n = 31) Duração média do uso de TH: 7,8 anos (intervalo de 4 meses a 20 anos)	•Taxa de recorrência: 40,5% (n = 17): maioria fez uso de TE (70,6%), demais casos E/P •Taxa de transformação maligna: 59,5% (n = 25): maioria fez uso de TE (76%) •72%: adenocarcinoma endometrioide •Mortalidade: 7,14% (relacionados a malignidade)
Matorras R *et al.* (2002)[15]	Estudo clínico randomizado	cE/P (n = 115) Controle (n = 57) Todas com histórico de endometriose e submetidas à BSO	•Taxa de recorrência: 2,3% (n = 4), todas fizeram uso de TH
Fedele L *et al* (1999)[16]	Estudo clínico randomizado	21 pacientes com endometriose residual após BSO ccE/P (n =10) tibolona (n =11) Tempo: 12 meses	•Dor pélvica moderada: 40% (n =4) do grupo ccE/P vs. 9% (n = 1) do grupo tibolona •Dispareunia grave: 10% (n =1) do grupo ccE/P.
Tanmahasamut P *et al*. (2022)[17]	Estudo retrospectivo observacional	330 mulheres submetidas menopausa cirúrgica (BSO) durante os anos de 1996 a 2012 e acompanhadas até 2018. Controle (n = 43)	•Maioria (67,9%) usou TE com dose padrão. EEC foi o estrogênio mais utilizado (50,9%). •Taxa de recorrência = 3% (n = 10). •Não foi estatisticamente significativo entre os grupos.

		TE/EEC (n = 230) E/P (n = 39) Tibolona (n = 18) Tempo médio: 66 meses (36-116,3)	•Tempo médio de recorrência = 18 meses (11-50). O maior tempo de seguimento não aumentou a taxa de recorrência. •Nenhum paciente sofreu transformação maligna após seguimento médio de 6 anos.
Acién P *et al*. (2013)[18]	Estudo retrospectivo observacional	HTA + BSO (n = 27) TH (n = 14) Tempo: 5,6 ± 3,6 anos	•Não foram observadas recorrências ou complicações em pacientes após TH
Rattanachaiyanont M *et al*. (2003)[19]	Estudo retrospectivo observacional	HTA+BSO (todas) Idade média na cirurgia = 38,9 anos Duração média da TH = 41,2 meses Controle (n = 17) TE (n = 50) cE/P (n = 16) ccE/P (n = 24)	•Taxa de recorrência: 3,7% (n = 4), todas fizeram uso de TE •Nenhum caso de transformação maligna.
Zanetta GM *et al*. (2000)[20]	Estudo retrospectivo observacional	Grupo 1: 31 pacientes com câncer possivelmente decorrentes de endometriose (de acordo com laudo anatomopatológico). Grupo controle: 62 pacientes com endometriose	•Grupo 1: 15 mulheres eram obesas, 9 tinham história de endometriose e 9 faziam uso de TE (tempo médio de 10 anos [2-20 anos]), 5 destas faziam uso de altas doses de estrogênio isolado (>0,625 mg de

			estrogênio conjugado por dia) •51,6% (n = 16): adenocarcinoma endometrióide. •Tamanho pequeno da amostra não permitiu análise de risco significantemente maior para o desenvolvimento de câncer com o uso de TE, mas uma tendência clara foi observada. •Obesidade + TE: desenvolvimento de malignidade foi 4,25 vezes maior. (p = 0,05) •Os fatores isolados não foram estatisticamente significativos, apenas se mostraram com tendência para tal.
Hickman TN *et al.* (1998)[21]	Estudo retrospectivo observacional	TE pós-operatório imediato (n = 60) TE após 6 semanas da HTA +BSO (n = 35) Tempo de seguimento: 57 meses	•A diferença na taxa de recorrência dos sintomas após início precoce e tardio da TE após HTA + BSO não foi estatisticamente significativa (p = 0,09)

TH: terapia hormonal; TE: terapia estrogênica; cE/P: terapia estrogênio-progestagênio cíclico; ccE/P: terapia estrogênio-progestagênio contínuo; EEC: estrogênio-equino conjugado; T: testosterona; BSO: salpingooforectomia bilateral; HTA: histerectomia total abdominal.

A Tabela 1 apresenta uma relação de todos os trabalhos que abordaram a terapia estrogênica (TE), terapia combinada (E/P) e tibolona. O total de pacientes avaliados nos trabalhos foram sintetizados de forma a elaborar uma taxa total

estimada de recorrência. A relação de cada terapia hormonal com a transformação maligna da endometriose também foi sintetizada.

Tabela 1. Relação das terapias hormonais com a taxa de recorrência e malignização da endometriose.

Terapia hormonal	**Pacientes (n)**	**Recorrência (n)**	**Taxa total estimada (%)**	**Taxa de recorrência por estudo (%)**	**Relação com transformação maligna (%)**
TE	311	23	7,4	3 – 8 – 38,7[a]	29 a 76
E/P	229	17	7,4	0 – 3,5 – 7,7 – 45,4 [a] – 50[b]	9,45 a 24
Tibolona	29	1	3,4	0 – 9[b]	Nenhum relato
Total	569	41	7,2	-	-

[a]Relatos de casos – Gemmell (2017)[14].
[b]Estudo com mulheres com endometriose residual – Fedele (1999)[16].

5. DISCUSSÃO

O manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com história de endometriose é controverso. Dois riscos são avaliados: a recorrência da doença através da reativação do crescimento de depósitos endometrióticos pelo estrogênio exógeno; e a possibilidade de transformação maligna do tecido endometriótico residual[14]. Porém, devido aos benefícios da TH na menopausa, como melhoria da qualidade de vida e redução do risco de doenças cardiovasculares e ósseas[22], diversos estudos têm sido realizados para elucidar a real taxa de recorrência e de transformação maligna e, também, quais possibilidades de tratamento seriam mais seguras a essas pacientes.

5.1. Recorrência da endometriose após TH na menopausa

A taxa de recorrência da doença foi avaliada por diversos estudos e por diferentes combinações de TRH. Em uma análise de 42 relatos de casos, com tempo médio de uso da TH de 7,8 anos (intervalo de 4 meses a 20 anos), 40,5% apresentaram recorrência da doença e, destas, cerca de 70,6% fizeram uso de terapia

de estrogênio sem oposição (TE)[14]. Esta foi a taxa de recorrência mais alta relatada. Outro estudo de Tanmahasamut P *et al*.[17] avaliou retrospectivamente 330 mulheres submetidas a menopausa cirúrgica (salpingooforectomia bilateral [SOB]), as pacientes foram agrupadas em 4 grupos: controle (n = 43), terapia apenas com estrogênio (TE, n = 230), terapia com estrogênio e progestagênio (E/P, n = 39) e tibolona (n = 18). A duração média do uso de TH foi de 66 meses (intervalo de 36 a 116,3 meses). A taxa de recorrência relatada foi de 3,0%, e não foi significantemente diferente entre os grupos. Esse dado é semelhante a outros estudos: 2,3% de recorrência em um estudo randomizado com 115 mulheres recebendo TH combinada e 57 não recebendo – todas as recorrências ocorreram no grupo que fez uso de TH[15]; 3,7% de recorrência em um estudo que analisou controle (n = 17), TE (n = 50) e E/P cíclico ou contínuo (n = 40) – todas as pacientes identificadas com confirmação ou sintomas de recorrência fizeram uso de TE[19]; Nenhuma recorrência foi relatada no estudo de Acién P *et al*.[18] que analisou 27 pacientes em menopausa cirúrgica (histerectomia total e BSO), dos quais 14 (51,8%) utilizaram TH de diversos esquemas por 5,6 ± 3,6 anos com um tempo médio de seguimento destas pacientes de 7 ± 5,7 anos.

A recorrência da doença comumente se apresenta como dor em locais típicos da endometriose (pelve, abdome e coluna lombar) e sangramento anormal (vaginal e hematúria)[14,15,17]. Os principais locais de recorrência foram: trato genitourinário (82,3%), ovário, colo do útero, vagina, intestino, reto, pulmão e brônquios[14].

Paciente jovem submetida a menopausa cirúrgica é uma das principais indicações de TH. A Declaração de Consenso Global sobre TH recomenda que a reposição seja iniciada logo após a cirurgia e continuada até a idade média da menopausa natural, afim de evitar consequências a longo prazo associadas a menopausa precoce[23]. No entanto, quando a BSO é realizada como parte do tratamento da endometriose, é possível que pequenos depósitos de tecido endometriótico permaneçam durante um tempo, podendo desencadear recorrência clínica após exposição a estrogênio exógeno, e uma alternativa seria retardar o início da TH para permitir tempo de regressão do tecido endometriótico residual[14]. Baseado nestas hipóteses, o estudo de Hickman TN *et al*.[21] realizou uma análise retrospectiva de 95 mulheres submetidas a tratamento com histerectomia total e BSO para endometriose e que posteriormente receberam TE, comparando aquelas que iniciaram no pós-operatório imediato daquelas que iniciaram após 6 semanas. O tempo médio de seguimento foi de 57 meses, e a diferença na taxa bruta de

recorrência dos sintomas após início precoce e tardio da TE não foi estatisticamente significativa (p = 0,09). Logo, o estudo concluiu que iniciar a TH imediatamente após BSO não apresenta maior risco de dor recorrente do que aqueles que atrasam a TH por mais de 6 semanas.

Além do critério de tempo de início da TH, outra questão analisada foi a presença de tecido endometrial residual. O estudo de Matorras R *et al*. [15] sugere que a maior carga de doença pode aumentar o risco de recorrência, isto porque ao analisar mulheres submetidas a histerectomia subtotal ou BSO isolado comparadas a que realizaram histerectomia total e BSO, a taxa de recorrência no primeiro grupo foi de 22,2% (2 de 9 mulheres) vs. 1,9% (2 de 106 mulheres) do segundo grupo. Porém, os dados foram insuficientes para detectar uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo apenas uma hipótese que deve ser investigada em mais estudos.

Ao estimar uma taxa total de recorrência com todos os estudos avaliados, foi encontrado um valor de 7,2%, e para cada terapia hormonal a seguinte taxa: TE (7,4%), E/P (7,4%) e tibolona (3,4%), como visto na Tabela 1. Porém, existe uma diferença drástica na taxa de recorrência da revisão de relatos de casos (40,5%) comparada aos outros estudos (2,3 a 3,7%), o que pode ter influenciado uma taxa mais alta na TE e E/P. Uma possível explicação é a de que, no primeiro estudo, ao avaliar apenas relatos de casos, um grande número de pacientes que fizeram uso de TH e apresentaram recorrência podem não ter sido relatados, já que os relatos não abrangem todos os pacientes que já fizeram uso de TH. A maior taxa de recorrência pode ter sido apresentada porque a maioria dos relatos de casos só foram realizados devido a recorrência ou transformação maligna. A própria revisão sistemática avaliou os estudos como de muito baixa qualidade e alto viés[14]. Em contrapartida, o estudo de Acién P *et al*.[18] não observou recorrência da endometriose em 7 ± 5,7 anos de acompanhamento de pacientes em uso de TH. Isso poderia ser explicado pela hipótese de Matorras R *et al*.[15] de que pacientes submetidos a histerectomia total e BSO apresentariam menor carga de doença residual e, portanto, menor risco de recorrência. Para uma análise da taxa de recorrência, estudos de coorte randomizados, prospectivos ou retrospectivos são mais precisos em determinar uma aproximação com a realidade.

5.2. Transformação maligna da endometriose

Os estudos clínicos analisados, sejam eles randomizados ou retrospectivos, não relataram nenhuma taxa de transformação maligna durante o acompanhamento do uso de TH[15,16,17,19,18]. Logo, os dados analisados foram de estudos direcionados a transformação maligna da endometriose após a menopausa. Em uma análise da relação de cada tipo de TH com o número total de casos de transformação maligna de cada estudo, foi visto que a TE apresenta uma maior relação (29% até 76%) se comparado com E/P (9,45% a 24%) e tibolona (nenhum relato), como abordado na Tabela 1. Estes dados sugerem que o uso de TE, apesar de apresentar uma taxa de recorrência da endometriose semelhante ao E/P, esta mais relacionada aos casos de malignização do que o E/P e tibolona, representando um risco maior em mulheres com antecedente de endometriose pélvica.

Uma revisão sistemática de 2021 analisou 75 estudos (90 casos) sobre transformação maligna da endometriose após a menopausa. Em relação ao uso de TH ou não, apenas 72 casos abordavam o assunto. Destes, 66,2% (n = 49) fizeram uso de TH, sendo a TE utilizada em 75% das mulheres. O tempo médio de TH foi de 11 anos (intervalo de 5 a 14 anos), com um curso de tratamento superior a 5 anos na maioria das mulheres (63,3%). O sintoma de início mais frequente foi dor pélvica/abdominal (55,6%), e 41,1% das mulheres eram assintomáticas ao diagnóstico. Em torno de 70% dos casos apresentavam como tipo histológico do câncer o adenocarcinoma endometrióide ou carcinoma de células claras. O local mais frequente das lesões foi ao nível da pelve (23,9%), ovário (18,2%) e vagina (17%). O estudo concluiu que houve uma tendência positiva significativa ao longo do tempo do número de casos de transformação maligna na endometriose pós-menopausa (p = 0,013), e que, nestes casos, existem algumas características recorrentes relacionadas a paciente: endometriose anterior, cirurgia ginecológica definitiva antes da menopausa e TE por longo período de tempo[13].

Estes dados são semelhantes aos relatos de casos da revisão sistemática que analisou a presença de 59,5% de transformação maligna em 42 pacientes. Nestas mulheres, 88% foram submetidas a menopausa cirúrgica e a TH geralmente consistia em estrogênio sem oposição (76%), com uma duração média de 6,7 anos (intervalo de 3 a 20 anos). Também o adenocarcinoma endometrióide foi o tipo histológico mais comum (72%)[14].

Além da TH, outros fatores de risco foram analisados. Um estudo retrospectivo analisou dois grupos de mulheres: um grupo de 31 pacientes com câncer possivelmente decorrentes da endometriose (de acordo com laudo histopatológico no momento da cirurgia) e um grupo controle de 62 pacientes com endometriose sem câncer. Ao analisar as pacientes com câncer, foi visto que 15 mulheres eram obesas, 9 tinham história de endometriose prévia a cirurgia e 9 faziam uso de TE (tempo médio de 10 anos), sendo que 5 destas faziam uso de altas doses de estrogênio isolado (caracterizado como uma dose superior a 0,625mg de estrogênio conjugado por dia). O estudo observou uma tendência clara do uso de TE com o desenvolvimento de câncer, mas o pequeno tamanho da amostra não permitiu análise de risco significantemente estatístico. Ao analisar a TE em combinação ao fator de risco obesidade, foi visto que o risco de malignidade foi 4,25 vezes maior neste grupo de mulheres (p = 0,05)[20].

Logo, deve-se considerar que tanto a recorrência quanto a transformação maligna da endometriose podem ocorrer mesmo na ausência da terapia hormonal, como em casos de mulheres obesas, em estado de hiperestrogenismo, pós cirúrgicas com remanescentes de focos e fatores genéticos, e que não são associadas ao uso de TH, e sim a fatores individuais[4]. Mais estudos são necessários para compreender em quais casos o risco de desenvolvimento de malignidade é maior, e em quais seriam seguros realizar a TH.

5.3. Tibolona vs. Estradiol

Tem sido estudado uma alternativa de TH que não seja estrogênio isolado ou combinado. A tibolona foi analisada por Fedele L *et al*.[16] através de um ensaio clínico randomizado com dois grupos de mulheres com endometriose residual após BSO bilateral: um grupo em uso de TE com 50 mg de estradiol transdérmico duas vezes por semana (n = 10) associado a acetato de medroxiprogesterona cíclico 10 mg/dia em mulheres com útero preservado; e o segundo grupo (n = 11) fez uso de tibolona 2,5 mg por via oral uma vez ao dia. As pacientes foram acompanhadas por 12 meses e, durante este período, 4 pacientes do grupo estradiol apresentaram dor pélvica moderada durante o tratamento em comparação com apenas uma paciente do grupo tibolona. Além disso, uma paciente do grupo estradiol relatou dispareunia grave e

suspendeu o tratamento. Logo, foi visto que pacientes com endometriose residual apresentaram recorrência dos sintomas principalmente ao uso de estradiol.

Em um estudo retrospectivo recente de Tanmahasamut P *et al*.[17] que analisou diferentes tipos de TH, apesar da diferença na taxa de recorrência entre os grupos não serem significantemente estatístico, é possível observar que o grupo que fez uso de tibolona por tempo médio de 66 meses foi o único a não apresentar nenhuma recorrência da endometriose após a menopausa, diferente dos grupos de TE e E/P.

A tibolona, assim como a TH combinada, tem sido os esquemas terapêuticos mais recomendados no manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com história de endometriose, pois o risco de recorrência e transformação maligna aparenta ser mais reduzido[24]. Logo, diversos estudos têm analisado os benefícios da tibolona na redução do risco de doenças ósseas e na eficácia dos sintomas climatéricos.

Em uma revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos da tibolona na densidade mineral óssea em mulheres na pós menopausa, foi demonstrado que a tibolona é tão eficaz quanto a terapia com estrogênio[25]. Em relação aos sintomas vasomotores do climatério, evidências de qualidade moderada sugerem que a tibolona é mais eficaz do que o placebo, porém menos eficaz do que a TH combinada. Além disso, ao comparar a tibolona ao placebo, foi visto uma maior taxa de recorrência de câncer de mama nas mulheres com antecedente prévio da doença, além de um risco aumentado de acidente vascular cerebral em mulheres com mais de 60 anos de idade. Ainda assim, nenhuma evidência indica que a tibolona aumenta o risco de outros eventos adversos a longo prazo, diferentemente da TH combinada em relação à segurança a longo prazo[26]. Quanto ao risco de hiperplasia endometrial durante o uso da tibolona, um estudo clínico randomizado com acompanhamento por 2 anos de 3240 mulheres avaliou o risco ao uso de tibolona vs. TH combinada, e foi visto que a hiperplasia ocorreu em duas mulheres que receberam TH combinada comparado a nenhum relato no grupo de tibolona. A incidência de endométrio atrófico ao final do estudo foi maior no grupo tibolona (87,8 vs. 79,8%), enquanto achados de endométrio proliferativo, secretor e menstrual foi mais comum no grupo de TH combinada[27].

6. CONCLUSÃO

O manejo da menopausa em pacientes com histórico de endometriose é um desafio na prática ginecológica. É reconhecido os benefícios da TH principalmente em

pacientes submetidas a menopausa cirúrgica, pois visa reduzir o risco de doenças ósseas e cardiovasculares precoces, além de melhoria na qualidade de vida. A prescrição de TH deve ser cautelosa ao avaliar os fatores de riscos associados e individuais de cada paciente, sendo mais recomendado dar preferência a esquemas mais seguros, como a TH combinada ou tibolona, pois apesar das taxas de recorrência semelhantes entre TE e E/P, os casos de transformação maligna são mais associados ao uso de TE. Devido a possibilidade de recorrência da endometriose, a TH quando instituída deve ser monitorada durante todo o período de tratamento, principalmente em relação aos sintomas de dor pélvica e sangramento vaginal. Apesar das evidências, ainda são necessários mais estudos pra elucidar o tratamento mais seguro destas pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. Clin Obstet Gynecol. 1999;42(3):620-32.

Tanmahasamut P, Noothong S, Sanga-Areekul N, Silprasit K, Dangrat C. Prevalence of endometriosis in women undergoing surgery for benign gynecologic diseases. J Med Assoc Thai. 2014;97(2):147-52.

Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. Fertil Steril. 2011;96(2):360-5.

Gemel LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update. 2017. 23(4):481-500.

Brasil. Portaria nº 879, de 12 de julho de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. [Internet]. Ministério da Saúde. 2016 jul. 12 [acesso em: 2022 abr. 30]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_endometriose_2016.pdf

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Endometriose - Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78. São Paulo: FEBRASGO. 2021

Sampson J. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Obstet Gynecol. 1927;14:422–469.

Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. J Med Life. 2014 Sep 15;7(3):349-57.

Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? Int J Mol Sci. [Internet]. 2019 20(15):1-28.

Podgaec S, Caraça DB, Lobel A, Bellelis P, Lasmar BP, Lino CA, et al. Endometriose: Protocolos Febrasgo Ginecologia. FEBRASGO. 2018.

Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, Venturini PL, Salvatore S, Papaleo E, Candiani M, Leone Roberti Maggiore U. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. Ann N Y Acad Sci. 2014. 1317:17-23.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Tratado de Ginecologia FEBRASGO. 1ed. 2019: Elsevier Ed Ltda.

Giannella L, Marconi C, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, Fichera M, Grelloni C, et al. Malignant Transformation of Postmenopausal Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. Cancers (Basel). 2021 Aug 10;13(16):4026.

Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update. 2017 Jul 1;23(4):481-500.

Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. Fertil Steril. 2002 Feb;77(2):303-8.

Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. Maturitas. 1999 Aug 16;32(3):189-93.

Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Wongwananuruk T, Chantrapanichkul P. Menopausal hormonal therapy in surgically menopausal women with underlying endometriosis. Climacteric. 2022 Aug;25(4):388-394.

Acién P, Núñez C, Quereda F, Velasco I, Valiente M, Vidal V. Is a bowel resection necessary for deep endometriosis with rectovaginal or colorectal involvement? Int J Womens Health. 2013 Jul 29. 5:449-55.

Rattanachaiyanont M, Tanmahasamut P, Angsuwatthana S, Techatraisak K, Inthawiwat S, Leerasiri P. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. J Med Assoc Thai. 2003 Aug;86(8):702-7.

Zanetta GM, Webb MJ, Li H, Keeney GL. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. Gynecol Oncol. 2000 Oct;79(1):18-22.

Hickman TN, Namnoum AB, Hinton EL, Zacur HA, Rock JA. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. Obstet Gynecol. 1998 May;91(5 Pt 1):673-7.

Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? Climacteric. 2017 Apr;20(2):91-96.

de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Maturitas. 2016;91:153–155.

Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. Maturitas. 2010 Sep;67(1):94-7.

Castrejón-Delgado L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Garduño-Espinosa J, Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA. Effect of Tibolone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis. Biology (Basel). 2021 Mar 10;10(3):211.

Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 12;10(10):CD008536.

Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA. Endometrial effects of tibolone. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):911-8.

O IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN

Andressa Bernardo Guimarães[1]
Prof. Esp. Isabela Santucci Freire do Amaral[2]

[1]Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: dressaguimaraes.arq@gmail.com.br;

[2]Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica mais frequente nos seres humanos e a causa mais prevalente de deficiência intelectual no mundo. Alterações como malformações congênitas, podem estar presentes e conferem maior suscetibilidade a infecções. Além disso, alterações anatômicas e fisiológicas do aparelho respiratório predispõem as infeções de vias aéreas. De uma maneira geral, problemas respiratórios na SD são responsáveis por cerca de 75% das internações hospitalares, além de serem a principal causa de mortalidade até os 2 anos de idade. **Objetivos:** Esse trabalho busca relacionar as infecções de vias aéreas inferiores com crianças com Síndrome de Down como fator de risco para um aumento da gravidade e morbimortalidade. **Métodos:** Revisão sistemática com base em banco eletrônico de dados. **Resultados**: Localizados 2.241 estudos, após aplicados critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 24 artigos.Embora número limitado de artigos, observou-se que crianças com SD apresentam maior suscetibilidade a infecções respiratórias devido às alterações anatômicas, fisiológicas, comorbidades e defeitos no sistema imune. **Conclusão:** As Infecções do Trato respiratório inferior contribuem para aumento de admissões hospitalares. Destaca-se que a frequência e a recorrência destas infecções podem contribuir para o aumento da morbidade respiratória e tempo de internação prolongado, necessitando de internação em Unidade de Terapia intensiva pediátrica.

Palavras-chave: síndrome de down; infecções respiratórias; morbidade; mortalidade.

INTRODUÇÃO

Síndrome de Down

A Síndrome de Down (SD) ou trissomia do 21 (T21) é a anomalia cromossômica mais frequente nos seres humanos (Balkan et al., 2010, Thillainathan et al., 2015) e a mais prevalente causa de deficiência intelectual (Mourato et al., 2014) citado por Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020. Sua incidência em nascidos vivos portadores SD ocorre aproximadamente 1 a cada 650 a 1000 gestações no mundo, independente de gênero, etnia ou classe social. (Malt et al., 2013). No Brasil, ocorre a cada 600 e 800 nascimentos. (Bermudez, 2021)

A SD apresenta alterações típicas tanto no genótipo quanto no fenótipo do indivíduo. (SBP, 2020) Em relação ao genótipo, ocorre uma modificação da constituição cromossômica, caracterizado pelo cariótipo com um cromossomo 21 extra, manifestando-se citogeneticamente por: trissomia livre (95%) por não disjunção com origem meiótica, de ocorrência casual com a nomenclatura 47, XX, +21 ou 47, XY, +21; translocação (3 a 4%) do tipo robertsoniana de procedência herdada ou esporádica, onde os braços longos (q) fundem-se nos centrômeros de dois cromossomos acrocêntricos e a deleção dos braços curtos (p) com a nomenclatura 46, XX, t (14q21q) ou 46, XY, t (14q21q); ou por mosaicismo (1 a 2%) através da ocorrência não disjuncional e divisões celulares de duas ou mais linhagens diferentes levando a aneuploidia, sendo expressa por 47,XX,+21/46XX ou 47,XY,+21/46,XY citado por SBP, 2020 (Mikkelsen, 1977) relacionados a fenótipos mais brandos.

As características relacionadas ao fenótipo são específicas e variadas em sua expressão. Segundo SBP (2020), o perfil facial achatado, reflexo de Moro diminuído, hipotonia, hiperflexibilidade das articulações, fendas palpebrais oblíquas, pele redundante na nuca, displasia da pelve observada em Raios-X, displasia da falange média do 5º quirodáctilo, orelhas pequenas e arredondadas e prega palmar única, são descritos como sinais cardinais de Hall, onde 100% de recém-nascidos com SD têm no mínimo quatro destes sinais e 89% apresentarão seis sinais.

Alterações dismórficas e malformações congênitas podem ser observadas, tais como: deficiência intelectual, doença cardíaca, gastrointestinal, doenças hematológicas, leucemia, doenças autoimunes, sendo as principais: hipotireoidismo,

diabetes mellitus e do sistema imunológico, as quais conferem maior suscetibilidade a infecções. (Bloemers et al., 2010; Kusters et al., 2009)

Mustacchi, 2010, refere que a principal causa de morbimortalidade e internação hospitalar em crianças com SD são as infeções respiratórias atreladas às alterações anatômicas do aparelho respiratório além de terem risco aumentado de infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR).(Bloemers et al. 2007, 2010).

Em relação aos números elevados em internações hospitalares, 88% ocorrem em menores de 16 anos e a recorrência de no mínimo quatro vezes é de 16%. (Hilton, 1999), em que metade destas é referente a problemas respiratórios e 10% são internadas diretamente em Unidade de Terapia Intensiva.

CARACTERÍSTICA DO APARELHO RESPIRATÓRIO NA SD E INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

O trato respiratório superior possui particularidades anatômicas anormais que predispõe a infecções de vias aéreas superiores (IVAS) tais como sinusite, otite média, rinite, amigdalite (Bloemers et al., 2010). A hipoplasia maxilomandibular do maciço médio da face em conjunto com a atresia de coanas nasais, nasofaringe, redução das cavidades orais, palato em ogiva – alto, estreito e profundo – contribuem para diminuição do fluxo de ar na respiração nasal. (Mustacchi, 2010) Os canais auditivos estenóticos, disfunção das trompas de Eustáquio em conjunto com as hipoplasias nasais contribuem para acúmulo de cerume, acúmulo de líquido na orelha média e obstrução do fluxo aéreo, aumentando assim a propensão das crianças com SD a desenvolverem otite média. (Bloemers et al., 2010) .

Outras disfunções, como: hipotonia dos músculos da faringe, hipertrofia das tonsilas e adenoides, e pseudomacroglossia aumentam a respiração bucal, consequentemente levam a perda de filtração nasal, aquecimento e umidificação do ar inalado. (Mustacchi, 2010)

O epitélio respiratório hipotônico e a diminuição da filtração nasal resultam em hiperprodução de muco, pois apresentam funções ciliares nasais lentificadas, apesar das estruturas estarem normais; citado por Bloemers et al. sobre um estudo realizado por G. Piatti et al.. Além disso, a relação com a hipoplasia do nariz e dos seios nasais contribuem para a obstrução nasal, rinorreia e sinusite. (Bloemers et al., 2010).

Além das modificações da via aérea superior, a musculatura intercostal e diafragmática são hipotônicas, diminuindo a expansibilidade pulmonar. (Mustacchi, 2010)

Em relação ao trato respiratório inferior, existe um menor crescimento do parênquima e hipoplasia do tecido pulmonar, além da falta de evolução embriológica com anastomose da rede capilar, tornando-se única e desorganizada. Cerca de 30% dos alvéolos e os ductos alveolares estão alargados e diminuídos, consequentemente há alteração das trocas gasosas. (Mustacchi, 2010) Essas anormalidades alteram a fisiologia das vias aéreas, ampliando a suscetibilidade as infecções do trato respiratório inferior (ITRIs) tais como pneumonia e bronquiolite. (Bloemers et al., 2010).

A disfunção da deglutição associada à hipotonia generalizada favorece a microaspiração que por sua vez, aumenta o risco de ITRIs. (Bloemers et al., 2010)

Outro aspecto que colabora para o aumento de ITRIs são as anormalidades quantitativas e qualitativas do Sistema imunológico tais como: disfunção dos linfócitos T, células natural Killer (NK), deficiência de classes de imunoglobulinas, aumento de citocinas pró-inflamatórias, propiciando o estado de inflamação e diminuição da depuração de patógenos virais e bacterianos na SD. (Bloemers et al., 2010)

Alguns microrganismos patógenos do sistema respiratórios estão relacionados com a gravidade do quadro de ITRIs em crianças com SD, sendo o mais comum e mais grave o vírus sincicial respiratório (VSR), principalmente em crianças pequenas e lactentes, considerado dez vezes maior o risco de hospitalização (Bloemers et al., 2007, 2010). Sabe-se que a doença cardíaca congênita (DCC) presente em 60% das crianças com SD, agrava a infecção pelo VSR, da qual é a causa patogênica mais frequente, corroborando para o elevado risco de hospitalização por ITR. Segundo Bloomers et al. (2010) outros patógenos incomuns foram relatados em estudos de casos publicados, tais como os citados por Cant et al. correlacionando a traqueíte bacteriana causada por Haemophilus influenzae, necessitando de intubação e ventilação mecânica e outro relato descrito em 1992 por Olricek et al. sobre o quadro grave de pneumonia por Mycoplasma pneumoniae.

As alterações anatômicas e fisiológicas no aparelho respiratório em crianças com SD, associadas ou não a DCC que atingem a função pulmonar, contribuem para o desenvolvimento de outras doenças, tais como: hipertensão e hipoplasia pulmonar,

obstrução de vias aéreas superiores, aspiração, imunodeficiência, obesidade, sendo a principal causa de morte. (Soares, 2014; Mustachi, 2010).

Por esses motivos as ITRIs, provavelmente são a principal causa de hospitalização, correspondendo a aproximadamente 75%, além de possuírem maior risco de gravidade e serem a mais frequente causa de admissão na UTI pediátrica em crianças com SD. (Hilton, 1999).

O objetivo deste trabalho visa realizar uma revisão sistemática sobre as evidências disponíveis que correlacionem as infecções de vias aéreas inferiores em crianças com Síndrome de Down como fator de risco para um aumento da gravidade e morbimortalidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho constitui uma revisão sistemática com base em banco eletrônico de dados, como MedLine/Pubmed (US National Library of Medicine), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sobre o impacto das infecções respiratória inferiores em crianças com Síndrome de Down.

A pesquisa foi realizada por meio dos descritores preliminares: “down syndrome”, “respiratory tract diseases”, “respiratory tract infections”, “child”,“mortality”, “morbidity”, “risk factors”. Foram selecionados inicialmente 30 artigos, incluindo todos os tipos de estudos para fornecer uma visão ampla da base de dados existente, no período de 1992 a 2022.

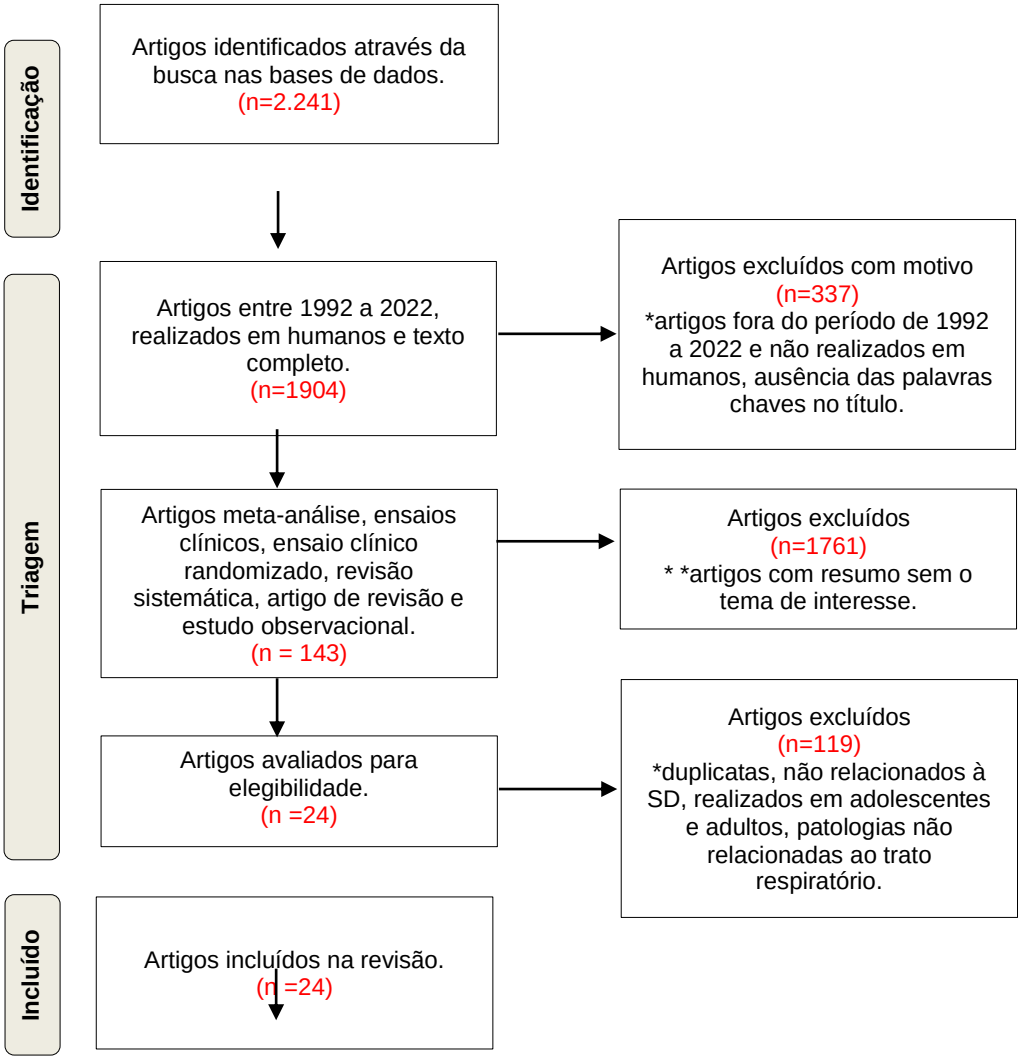
RESULTADOS

Foram localizados 2.241 artigos aplicando as palavras chave descritas anteriormente. Depois de aplicados os seguintes critérios de inclusão: data entre 1992 a 2022, artigos realizados em humanos e texto completo, obteve-se 1.904 artigos. Desses foram selecionados artigos meta-análise, ensaios clínicos, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática, artigo de revisão e estudo observacional resultando em 143 estudos. Excluíram-se duplicatas, artigos não relacionados à SD, realizados em adolescentes e adultos, patologias não relacionadas ao trato respiratório, onde as palavras chaves não constavam no título ou se estivesse no resumo não tinha o tema de interesse. Por fim, foram selecionados 24 estudos, sendo 8 artigos de revisão, 3

artigos de revisão sistemática, 2 meta-análises, 10 estudos observacionais coorte e 1 relato de caso.

As etapas podem ser visualizadas segundo a tabela prisma na tabela 1:

Tabela 1. Identificação dos estudos através de bases de dados e registro



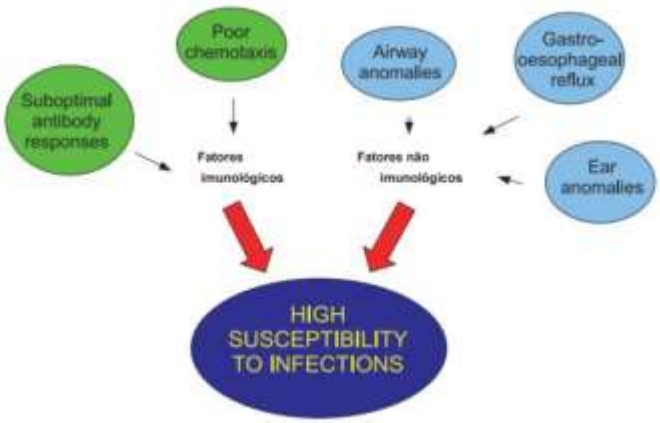
DISCUSSÃO

A SD é a anomalia cromossômica mais comum entre nascidos vivos, e a mais frequente causa genética associada à deficiência intelectual, anomalias congênitas

cardíacas e gastrointestinais. Foram encontrados em estudos alguns fatores que aumentam o risco de problemas pulmonares em crianças com SD, tais como fatores imunológicos e não imunológicos que incluem as anormalidades anatômicas e fisiológicas. Estes fatores aumentam a suscetibilidade a infecções respiratórias, sendo as infecções de vias aéreas a principal causa de admissão hospitalar e a principal causa de mortalidade. (Soares, 2004) Os principais fatores podem ser observados na figura 1.

As principais desordens encontradas que afetam a função pulmonar são: obstruções de vias aéreas superiores, cardiopatias congênitas, hipertensão pulmonar, doenças de vias aéreas inferiores, hipoplasia pulmonar, hipotonia, obesidade, e imunodeficiência, podendo ser observadas de forma resumida na tabela 2. (Pandit, Fitzgerald, 2011)

Figura 1. Fatores imunológicos e não imunológicos selecionados que potencialmente aumentam a suscetibilidade a infecções na SD



Fonte: RAM et al, 2011

Tabela 2. Causas que afetam a função pulmonar relacionas as vias aéreas

Causas de obstrução de VA superiores	Causas de doenças recorrentes de VA inferiores
Fenótipo facial	Refluxo gastroesofágico
Pseudomacroglossia	Disfunção imunológica
Hipotonia faríngea	Brônquio traqueal
Hipertrofia das tonsilas e adenoides	Malácia das vias aéreas
Laringomalácia	Cardiopatia congênita
Traqueomalácia	Hipoplasia pulmonar
Obesidade	

Fonte: adaptada de PANDIT, FITZGERALD, 2011

As características do fenótipo facial (ponte nasal achatada com atresia das coanas nasais e nasofaringe, palato em ogiva, redução da cavidade oral pseudomacroglossia, canais auditivos estenóticos), a hipertrofia das tonsilas e adenoides em conjunto com a hipoplasia e hipotonia generalizada do trato respiratório superior, aumentam a probabilidade de obstrução das vias aéreas. (Pandit et al, 2011)

Estudos demostram que existe maior incidência de laringomalácia e traqueomalácia em crianças com SD, além de estenose subglótica, cujas dimensões laríngeas estão diminuídas, levando a uma maior probabilidade de intubação orotraqueal prévia, segundo Pandit, 2011. Outro fator é a predisposição a atelectasia prolongada devido à presença de um brônquio traqueal, sendo sua probabilidade de ocorrência 10 vezes maior em crianças com SD do que no restante da população. Este fator pode estar relacionado à alteração mucociliar prejudicada, hipotonia e hipoplasia de vias aéreas, principalmente até os 2 anos de idade, resultando em um aumento de trabalho respiratório.

Cooney e Thulbeck citados por Pandit relacionaram a hipoplasia pulmonar em lactentes com SD e cardiopatia congênita com as anormalidades do crescimento pulmonar, tais como: menor número de unidades pulmonares terminais, ácinos com número reduzidos de alvéolos e ductos alveolares distendidos, contribuindo assim para uma menor área de superfície alveolar. Alguns pesquisadores correlacionam

estes fatores com a prevalência de hipertensão pulmonar, em conjunto com a diminuição das ramificações capilares por hipoxemia recorrente. (Soares et al, 2004)

O refluxo gastroesofágico por sua vez, está associado à aspiração pulmonar e ao desenvolvimento de pneumonia (Pandit, 2011). Fitzgerald e Hilton, 1999 correlacionaram a predisposição de aspiração pulmonar em crianças com SD como uma combinação entre o tônus muscular reduzido, incoordenação faríngea, refluxo gastroesofágico, anormalidades neurológicas e alterações imunológicas ao maior risco de infecções trato respiratório, contribuindo para o aumento no número de hospitalizações e readmissão hospitalar.

Além disso, crianças com T21 possuem um grau de imunodeficiência que contribui para sua maior suscetibilidade a infecções. (Hilton,1999).

Bloemers, 2010, sugere que as diminuições da depuração viral e bacteriana na SD seja consequência de um sistema imunológico comprometido contribuindo para o aumento de incidência em ITRs e um papel importante na morbidade respiratória.

Nesse estudo, Bloemers sugere que existe alteração na imunidade Inata, com diminuição das células natural killer (NK), diminuição da migração quimiotáxica de leucócitos polimorfonucleados (PMN), diminuição da fagocitose e aumento da apoptose. Isso afetaria diretamente a primeira linha de defesa contra microrganismos. Na imunidade adaptativa, por sua vez, evidências de involução acelerada do timo refletem no padrão alterado de maturação dos timócitos, consequentemente um número reduzidos e deficientes de células T (linfocitopenia), principalmente nos dois primeiros anos de vida. Alguns autores citaram essa involução tímica como um processo de senescência precoce. Uma das principais funções das células T é a regulação do SI, por estarem alteradas, levam a diminuição da proliferação e citotoxicidade das células T. Outro fator que contribui para isso são o aumento das citocinas pró-inflamatórias, interferon gama (INFg) e o fator de necrose tumoral alfa (TNFa), sendo mais sensíveis a inibição da resposta induzida por IL-4, estimulando assim o estado pró inflamatório e consequentemente alteram a diferenciação e maturação das células T.(Kusters et al.,2009; Ram, 2011, Bloemers et al., 2010; Verstegen et al.,2019).

Bloomers et al., 2010, cita estudos realizado por Lockitch, Burgio e Murphy onde relatam que os linfócitos B estão diminuídos. As imunoglobulinas IgM podem

estar normais ou diminuídas e podem estar aumentadas as classes IgA e IgG, sendo as subclasses de IgG1 e IgG3 aumentadas e diminuída as subclasses IgG2 e IgG4. As deficiências destas subclasses estão diretamente relacionadas às infecções recorrentes do trato respiratório. Isso também poderia explicar o motivo da maior suscetibilidade de infecções por bactérias encapsuladas em crianças com SD. (Ram e Chien, 2011; Bertrand et al, 2013, Boemers et al, 2010). Essa hiperglobulinemia pode levar a uma eliminação mais lenta dos agentes infecciosos, causando uma superestimulaçãdo SI e superprodução de anticorpos ineficientes.

Verstegen et al, 2012, citaram a hipótese de que o estado inflamatório poderia levar a infecções recorrentes, provavelmente devido ao desbalanço das citocinas inflamatórias, assim como a deficiência da lectina ligadora de manose (MBL), responsável pela ativação da cascata do complemento e facilitadora da fagocitose.

Defeitos quantitativos e qualitativos do SI em crianças com SD, podem resultar em depuração e morte patogênicas diminuídas, contribuindo assim para um estado de inflamação na SD, aumentando a incidência de ITRs, embora o mecanismo exato ainda permaneça desconhecido, mais estudos necessitam para elucidar essa patogenicidade. (Blomers et al, 2010).

Essas alterações podem ser observadas resumidamente na Tabela 3.

Tabela 3. Alterações imunológicas em crianças com SD

Reduzidas	**Aumentadas**
Células T virgens e células NK	Apoptose
Linfócitos totais	IFNg, TNFa
Células TCD4+ e B CD19+	IL-4, IL-10
Migração quimiotáxica de leucócitos PMN	IgA, IgG
Fagócitos mononucleares	Hiperglobulinemia
IgG2 e IgG4	Cél TCD8+, células de memória
IL-6	
MBL	

Fonte: adaptada de BERTRAND, 2020.

Hilton et al,1999, em uma ampla revisão retrospectiva analisou durante 6,5anos 232 prontuários de internação no John Hunter Children´s Hospital na Austrália e concluíram que as ITRIs são a causa mais comum de admissão hospitalar aguda em crianças com T21. Cerca de 55% das internações correspondentes foram por motivos respiratórios, onde 40% correspondem ao trato inferior, incluindo 18% pneumonia, 7% bronquiolite, 6,5% de crupe viral. Em comparação com crianças sem SD, os motivos de internação foram: asma (5%), gastroenterites, traumas, administração de quimioterapia. Em 33% dos pacientes tinham DAC. Nessa coorte a idade média de admissão foi de 2,5 anos, onde 27% eram menores de 1 ano de idade e 72% menores de 5 anos. O sexo masculino teve ligeira predominância. Necessitaram de internação em UTI pediátrica cerca de 10% das admissões, onde 43% por pneumonia, sendo necessário o uso de suporte ventilatório. Das internações em UTIP, 57% tinham DAC e 69% necessitaram de suporte ventilatório. Concluíram que o tempo e os custos de internação de crianças com SD sem DCC relacionados a problemas respiratórios foram de 2 a 3 vezes maior do que em paciente sem SD e que DCC não influenciou nas taxas de admissão hospitalar, entretanto tiveram maior tempo de internação, relacionados a ter doenças mais graves e com maior propensão de intenções em UTIP e maior necessidade de suporte ventilatório.

Outros estudos relacionaram a SD como fator de risco para o desenvolvimento de bronquiolite por VSR. Bloemers et al, 2007 em um estudo coorte na Holanda com 395 pacientes com SD, revelaram um aumento da incidência de hospitalização por IRTIs por VSR e maior tempo de internação, onde aproximadamente 80% necessitaram de oxigênio suplementar e cerca de 13% das crianças com SD necessitaram de ventilação mecânica, ou seja, tiveram curso mais grave.

Em um estudo realizado por Luna et al., 2016 na Espanha durante a época endêmica de VSR, embora possuírem algumas limitações de estudo, como baixo número de lactentes, perda de segmento de alguns lactentes, inclusão de novos lactentes durante o estudo e estudo epidemiológico multicêntrico prospectivo, demostram que lactentes com SD sem fatores de risco associados (DAC ou doença pulmonar crônica) apresentavam maior taxa de hospitalização por infecção por VSR. Durante o período de estudo, das internações totais, 31,7% correspondiam a infecções do TR (bronquiolite, gripe, pneumonia), dessas, 44% foram de hospitalização por infecção respiratória aguda em lactentes com de SD. Outro ponto

do estudo foi o aumento da taxa de hospitalização em cinco vezes na ausência de imunoprofilaxia com Palizumab em lactentes com VSR, concluindo a importância e a recomendação desta.

Em uma revisão sistemática realizado por Chan et al.,2017 estimou que crianças menores de 2 anos de idade com SD tiveram um risco 6,8 vezes maior de hospitalização por Infecções respiratórias agudas por VSR, concluindo que a SD é um fator de risco independente para o desenvolvimento de IRTs, embora limitado por um pequeno número de artigos. Foram observados dados consistentes quanto à gravidade da doença (suporte ventilatório, necessidade de ventilação mecânica, duração média de internação) em crianças com SD, porém dados inconsistentes relacionados às condições avaliadas e nos parâmetros utilizado quanto à associação da SD e comorbidades, apresentando risco semelhante de IRA grave associada ao VSR em crianças com SD com ou sem fatores de risco. Beckhaus et al, 2018, por sua vez, apontou que crianças com SD tem um risco de mortalidade e hospitalização por VSR respectivamente 9 vezes e 8,7 vezes maior do que crianças sem SD, além de apresentarem risco de 6,5 vezes mais a necessidade de oxigênio suplementar, 2,7 vezes maior de admissão em UTIP e 4,7 vezes maior de necessidade de suporte ventilatório e maior tempo de internação hospitalar.

Estudos mais recentes obtiveram resultados similares. Concluíram que lactentes admitidos por bronquiolite por infecção por VSR tiveram maior tempo de internação, maiores taxas de transferência de internação em UTIP, além de maior gravidade e mortalidade em crianças com comorbidades crônicas associadas. (Shmueli et al, 2021).

Um estudo realizado em mais de 20 países, RSV GOLD, por Löwensteyn et al, 2020, analisou casos de crianças com SD que morreram com infecção confirmada por VSR, tendo como resultados a idade média de óbito de 6 meses, semelhantes em crianças com ou sem fatores de risco associados, além do risco de gravidade da doença por VSR.

O impacto das ITRs recorrentes no desenvolvimento foram observadas por Verstegen et al., 2012, onde crianças de 8 anos de idade com SD e ITR recorrentes relatados pelos pais, demonstraram maiores atrasos no desenvolvimento problemas comportamentais e menor qualidade de vida, embora essa associação não tenha uma

relação causal comprovada, mais estudos devem ser analisados, pois as ITR são potencialmente evitáveis.

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se no presente artigo que crianças com SD são mais suscetíveis as infeccções de trato respiratório, especialmente lactentes. Diversos fatores contribuem para as alterações pulmonares, tais como: obstrução de vias aéreas superiores, doenças de vias respiratórias inferiores, cardiopatias congênitas, hipertensão pulmonar, hipoplasia pulmonar, aspiração, refluxo gastroesofágico, imunodeficiência.

Observou-se que infecções do trato respiratório inferior em crianças com SD estão relacionadas com um número significativo maior de admissões hospitalares em comparação com crianças sem SD, sendo as principais patologias encontradas pneumonia, crupe viral e bronquiolite, independentemente de fatores de risco associados.

Infecções frequentes e recorrentes, contribuem para o aumento da morbidade respiratória, embora poucos estudos foram encontrados, apresentam uma incidência discretamente maior, contribuindo para um tempo de internação mais prolongado, necessitando de internação em UTIP. Quando associadas a fatores de risco tais como CC e malácia de vias áereas, o risco de desenvolver doença grave e necessidade de suporte ventilatório aumentam. Revelando-se assim, uma relação direta com o defeito intrínseco do SI em conjunto com as anormalidades anatômicas e fisiológicas, entretanto é necessário mais estudos para corroborar tais hipóteses.

Em conjunto com esses fatores, destaca-se o aumento da mortalidade em cerca de 9 vezes maior, relacionada com as infecções por VSR, principalmente em lactentes com SD.

Outro fator pouco estudado, porém com grande relevância, são os impactos das infecções respiratórias recorrentes em crianças com SD. Foram encontrados atrasos no desenvolvimento motor, problemas comportamentais e menor qualidade de vida.,Embora essa associação não tenha uma relação causal comprovada, mais estudos devem ser analisados, pois as ITR são potencialmente evitáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BECKHAUS A., Andrea and RODRIGUEZ C. A., Jose. **Down Syndrome and the Risk of Severe RSV Infection: A Meta-analysis.** Pediatrics nº 3 ed., volume 142, 2018: e20180225. DOI:10.1542/peds.2018-0225

BERMUDEZ V. B. E., Beatriz et al.. **Respiratory and otolaryngological disorders in Down syndrome from one center in Brazil**. American Journal of Medical Genetics Wiley, part A, nº 8 ed., volume 185, páginas 2356-2360, 2021. DOI: 10.1002/ajmg.a.62244

BERTRAND C., Kelsey; DOAN, Sylvia and STEELE W., Russell . **Infections in Down Syndrome.** Clinical Pediatrics nº 11 ed., volume 52, páginas 1003–1005. SAGE PUB, 2013. DOI:10.1177/0009922813491626

BLOEMERS L. P., Beatrijs et al. **Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitisea prospective birth-cohort study**. Pediatrics, nº 4 ed., volume 120, 2007: e1076ee1081. DOI:10.1542/peds.2007-0788

BLOEMERS L. P., Beatrijs et al. **Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system**. Microbes and Infection, nº 11 ed,, volume 12, páginas 799-808. Institut Pasteur. Published by Elsevier Masson SAS, 2010. ISSN 1286-4579. DOI:10.1016/j.micinf.2010.05.007

CANT A., J. et al. **Bacterial tracheitis in Down's syndrome**. Archives of Diseasein Childhood, nº 9 ed., volume 62, páginas 962-963, 1987. DOI: 10.1136/adc.62.9.962

CHAN, Markus et al. **The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta–analysis.** Respiratory Syncytial Virus Network (ReSViNET), nº 2 ed., volume 07, 2017. DOI: 10.7189/jogh.07.020413

HILTON J. M. et al**. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21**. Journal of paediatrics and child health, nº 4 ed., volume 3, páginas 383-386, 1999. DOI:10.1046/j.1440-1754.1999.00386.x

KUSTERS M. A. A. et al. . **Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review.** Clinical and Experimental Immunology, nº 2 ed., volume 156, páginas 189-193, 2009. DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x

LAUSNAY. D., Mariska et al.. **Pulmonary complications in children with Down syndrome: A scoping review.** Paediatric Respiratory Reviews, volume 40, páginas 65-72, 2021. ISSN 1526-0542. DOI: 10.1016/j.prrv.2021.04.006

LOPEZ M.C. et al. **Infecciones respiratorias, síndrome de Down y cardiopatías congénitas: Estudio CIVIC 21**. Anales de Pediatría, nº 1 ed., volume 71, páginas 38-46, 2009. ISSN 1695-4033. DOI: 10.1016/j.anpedi.2008.11.007

LOWENSTEYN N., Ivette et al. **Respiratory Syncytial Virus-related Death in Children With Down Syndrome: The RSV GOLD**. The Pediatric Infectious Disease Journal, nº 8 ed., volume 39, páginas 665-670, 2020 DOI: 10.1097/INF.0000000000002666

LUNA S., Manuel; MEDRANO, Constancio and LIRIO, Julián. **Down syndrome as risk factor for respiratory syncytial virus hospitalization: a prospective multicenter epidemiological study.** Influenza and Other Respiratory Viruses, nº 2 ed., volume 11 páginas 157-164. John Wiley & Sons Ltd, 2016. DOI: 10.1111/irv.12431

MANIKAM, Logan et al. **Limited Evidence on the Management of Respiratory Tract Infections in Down's Syndrome**. The Pediatric Infectious Disease Journal: nº 10 ed., volume 35, páginas 1075-1079, 2016. DOI: 10.1097/INF.0000000000001243

MARCDANTE J., Karen; KLIEGMAN M., Robert. **Nelson princípios de pediatria.** [tradução Eliseanne Nopper, Frederico Mancuso], nº 7. ed., Seção 9, capítulo 49, página 157. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

MOLINA M. A., Carlos; MONTENEGRO P., Maria Angélica. **Frecuencia de niños con syndrome de down hospitalizados por virus respiratorio sincicial en el hospital Roberto del Rio en los anõs de 2014-2015**. Revista Pediatría Electrónica, nº 3 ed., volume 15, páginas 2-6, 2018. ISSN 0718-0918

MUSTACCHI, Zan; SALMONA, Patricia and MUSTACCHI, Roberta. **Trissomia 21 (Síndrome de Down) Nutrição, Educação e Saúde**. Memnon Edições Científicas LTDA: nº 1 ed., capítulo 18, páginas 245-248, 2010.

ORLICEK L., Sharl and WALKER S., Michael. **Severe mycoplasma pneumonia in young children with Down syndrome**. Clinical Pediatrics, nº 7ed. Volume 31, páginas 409-412, 1992. DOI: 10.1177/000992289203100706

PANDIT, Chetan and FITZGERALD A., Dominic. **Respiratory problems in children with Down syndrome**. Journal of Pediatrics and Child Health, nº 3 ed., volume 48, páginas 147-152, 2011. DOI:10.1111/j.1440-1754.2011.02077.x

RAM, G. and CHINEN, J.. **Infections and immunodeficiency in Down syndrome**. Clinical and experimental immunology, nº 1 ed., volume 164, páginas 9-16, 2011. DOI:10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x

RETAMALES M, Natalia et al . Morbilidad y Mortalidad durante el Primer Año de Vida en Pacientes con Síndrome de Down. Revista chilena de pediatria, nº 4 ed., volume 80, páginas 323-331, 2009. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062009000400003&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 15 ago 2022. DOI:10.4067/S0370-41062009000400003

SHMUELI, E. et al. **Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children with chronic diseases**. Wiley Periodicals, Pediatric Pulmonology, nº 7 ed., volume 56, páginas 2204-2011, 2021. DOI: 10.1002/ppul.25435

SANTOS, J.H. **Manual de normas técnicas de formatação de trabalhos de conclusão de curso: relatórios, monografias dos cursos superiores, dissertações e teses**. 1ªedição. Rio de Janeiro. Interciência, 2019. [Biblioteca Vitrual]. Acesso em: 23 de maio de 2022.

SOARES A., Janaína et al. **Distúrbios respiratórios em crianças com síndrome de Down .** Arq. ciênc. Saúde, nº 4 ed., volume 11, páginas 230-233, 2004. ID: lil-436513

SBP. **Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com Síndrome de Down**. Departamento Científico de Genética, 2020. Acesso em 16 de maio de 2022. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22400b-Diretrizes_de_atencao_a_saude_de_pessoas_com_Down.pdf

VERSTEGEN H. J., Ruud; CHANG J. J, Krystal and KUSTERS A. A., Maaike. **Clinical implications of immune-mediated diseases in children with Down syndrome**. Pediatric Allergy and Immunolgy: official publication of the European Society of

Pediatric Allergy and Immunology, nº 2 ed., volume 31, páginas 117-123, 2020. DOI:.10.111/pai.13133,31,2.117-1230

VERSTEGEN H. J., Ruud et al. **Impact of respiratory tract infections in DS**. Child Care Health Dev, nº 6 ed., volume 39, páginas 801-809, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2214.2012.01413.x

WINTERSET, J.L. et al. **Bordetella bronchiseptica pneumonia in a patient with Down syndrome: a case report and review**. Pediatrics, nº 6 ed., parte 2, volume 89, páginas 1262-1265, 1992.

INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19: UM ESTUDO DESCRITIVO

Andressa Sayuri Tsugawa[1]

Cristina Prota[2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas - FAM

E-mail: andressasayuri1997@gmail.com

[2] Professora e Coordenadora do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário das Américas - FAM

RESUMO

Introdução: A pandemia de covid-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 trouxe grande impacto sobre diversas doenças no Brasil, incluindo o câncer de mama. Por conta da redução de leitos em hospitais, do isolamento social e do medo de contaminação, muitos pacientes deixaram de procurar os serviços de saúde, postergando o atendimento médico. **Objetivos**: Analisar dados sobre o número de casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil durante o período da pandemia de covid-19. **Métodos**: Estudo descritivo, utilizando-se dados do Sistema de Informações Ambulatoriais, do Sistema de Informações Hospitalares, do Sistema de Informação do Câncer e emitidos pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil entre os anos de 2019 a 2022. Adicionalmente, foram utilizados dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Resultados**: Observa-se redução de 4.919 (-10,94%) casos diagnosticados de câncer de mama de março a dezembro de 2020, comparando-se a 2019, principalmente nas regiões de maior desenvolvimento socioeconômico. Em 2021, houve um aumento de 422 (+0,79%) casos diagnosticados de câncer de mama, comparando-se a 2019, principalmente na região Nordeste. Os números estimados pelo INCA sobre a incidência de câncer de mama no Brasil para os anos de 2020 e 2021 não foram atingidos. O ano de 2022 por enquanto possui 22.165 casos diagnosticados. **Conclusões**: Houve diminuição significativa dos casos diagnosticados de câncer de mama no Brasil durante a pandemia de covid-19, em comparação ao período pré-pandemia, devido ao isolamento social associado à redução de mamografias e exames diagnósticos em consequência do adiamento e cancelamento de

procedimentos eletivos. Os atrasos no diagnóstico, tratamento e seguimento do câncer de mama refletirá nos próximos anos em piores prognósticos, menores expectativas de vida e maior prejuízo socioeconômico para o país.

Palavras-chave: Câncer de Mama; Mamografia; Covid-19; Brasil.

ABSTRACT

Introduction: The covid-19 pandemic caused by coronavirus SARS-CoV-2 brought enormous impact on many diseases in Brazil, including breast cancer. Due to the bed reduction in hospitals, the social isolation and the fear of contamination, many patients had given up on searching for healthcare and postponing the medical care. **Objectives**: Analyze data about the number of breast cancer cases diagnosed in Brazil during the period of the covid-19 pandemic. **Methods**: Descriptive study, using data from the Outpatient and Hospital Information System of the SUS, Cancer Information System of the SUS and issued by the Informatics Department of the Brazilian Unified Health System from 2019 to 2022. There were also used data from the Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Results**: Diagnosed cases of breast cancer fell by 4.919 (-10,94%) from March to December 2020, compared to 2019, mainly in regions with greater socioeconomic development. In 2021, diagnosed cases of breast cancer increased by 422 (+0,79%), compared to 2019, mainly in the Northeast region. The estimated numbers by INCA about the incidence of breast cancer in Brazil for the years 2020 and 2021 were not reached. The year 2022 for now has 22.165 diagnosed cases. **Conclusions**: There was a significant decrease in the diagnosed cases of breast cancer in Brazil during the covid-19 pandemic, compared to the pre-pandemic period, because of social isolation associated with the reduction of mammograms and diagnostic exams as a result of the postponement and cancellation of elective procedures. The delay on diagnosis, treatment and follow-up of breast cancer will reflect on worst scenarios in the next years, less life expectancy and bigger social-economic loss to the country.

Keywords: Breast Cancer. Mammography. Covid-19. Brazil.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama vem sendo um desafio no enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. Possui grande impacto na mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo o câncer mais incidente na população feminina, excetuando-se dos tumores de pele não melanoma[1].

Segundo a Estimativa 2018 do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, o número de casos incidentes estimados de câncer de mama no Brasil, para 2019, foi de 59.700. Nas capitais, esse número corresponde a 19.920 casos novos a cada ano. A taxa bruta de incidência estimada foi de 56,33 por 100 mil mulheres para todo o Brasil e 80,33 por 100 mil mulheres nas capitais[1,2].

Os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama são: sexo feminino; idade acima de 40 anos; mutações genéticas, sendo os principais genes envolvidos o BRCA1 e o BRCA2; menarca precoce; menopausa tardia; nuligestas; terapia de reposição hormonal; uso de contraceptivos hormonais orais; exposição à radiação ionizante; câncer de mama prévio; antecedentes familiares de câncer de mama; antecedentes familiares de câncer de ovário; obesidade; sobrepeso; consumo de bebida alcoólica; tabagismo[1].

Conforme as atuais Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) não recomenda o autoexame das mamas como método de rastreio para o câncer de mama, pois existem evidências robustas de que há o aumento do número de consultas e exames desnecessários após o autoexame, não diminuindo a mortalidade da doença. Em relação ao exame clínico das mamas realizado por profissional de saúde, o Ministério da Saúde não se posiciona nem a favor nem contra tal exame. O profissional treinado que conhece a técnica pode realizá-la, todavia, se não apresenta habilidade e treinamento, também não é errado que não o faça[3].

A mamografia (MMG) é o exame de rastreio recomendado pelo Ministério da Saúde, a partir dos 50 anos com periodicidade bienal até os 69 anos para as mulheres de baixo risco e assintomáticas. Para as mulheres pertencentes ao grupo de alto risco, é recomendada a mamografia a partir dos 35 anos anualmente. Consequentemente,

é garantido acesso ao diagnóstico, tratamento e seguimento para todas as mulheres com alterações nos exames realizados[3].

Em 11 de março de 2020, a covid-19 foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia. De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), os atendimentos eletivos nos serviços de saúde, incluindo o rastreamento, diagnóstico e tratamento de câncer, foram interrompidos ou reduzidos em quase todos os países devido à priorização dos leitos hospitalares e unidades de terapia intensiva para os pacientes com a doença do novo coronavírus causada pelo vírus SARS-CoV-2, além da necessidade de reduzir a propagação da doença[4].

À medida que a pandemia de covid-19 evoluiu, as restrições começaram a diminuir, sendo orientado aos gestores de saúde que considerassem o retorno das ações de rastreamento de acordo com a incidência de covid-19, disponibilidade de testes para confirmação da infecção, mortalidade pela doença, disponibilidade de leitos de terapia intensiva e letalidade dos casos de covid-19[5].

Neste cenário, é necessário criar novos planejamentos e orientações, além de buscar atualizações contínuas para o fornecimento de uma adequada assistência às pacientes com câncer de mama[6], devido ao prejuízo na qualidade de vida durante este período. O isolamento social causado pela covid-19 pode afetar diretamente as dimensões biopsicossocioespirituais das pacientes com câncer de mama, sendo o maior impacto na dimensão biológica devido à dificuldade de acesso ao tratamento, hábitos alimentares inadequados e sedentarismo[7].

A escolha deste tema representa a necessidade de buscar mais informações acerca da incidência do câncer de mama no Brasil durante a pandemia de covid-19 através da hipótese de que houve uma diminuição significativa no número de casos diagnosticados durante este período em comparação ao período pré-pandemia.

Este estudo justifica-se pela situação de destaque que a doença ocupa no Brasil, ressaltando a importância do resgate e encorajamento da população feminina em participar das ações de rastreamento do câncer de mama, bem como dar continuidade no seguimento da doença diagnosticada.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar dados sobre o número de casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil durante o período da pandemia de covid-19.

2.2. Objetivos específicos

Correlacionar com a literatura os dados epidemiológicos encontrados.

3. MÉTODOS

Trata-se de estudo epidemiológico observacional, transversal, do tipo descritivo, com dados secundários sobre a incidência do câncer de mama no Brasil nos anos de 2019 a 2022.

As fontes dos dados foram o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade, o Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) e o Sistema de Informações de Câncer (SISCAN). Os dados foram emitidos pelo painel de Oncologia do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Na análise por ano, tomou-se o ano de 2019 como de pré-pandemia, e os anos de 2020 a 2022 como período de pandemia[8].

Para a coleta de dados pelo DATASUS, as amostras selecionadas e analisadas foram sobre as neoplasias malignas de mama (CID10 C.50) diagnosticadas segundo região do Brasil entre 2019 a 2022 e segundo mês/ano de diagnóstico de janeiro de 2019 a setembro de 2022, incluindo todas as faixas etárias. Foram critérios de exclusão: outras neoplasias e anos anteriores a 2019.

Adicionalmente, foram utilizadas notas técnicas publicadas em sites oficiais do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) que contribuíram para este estudo[5,9].

4. RESULTADOS

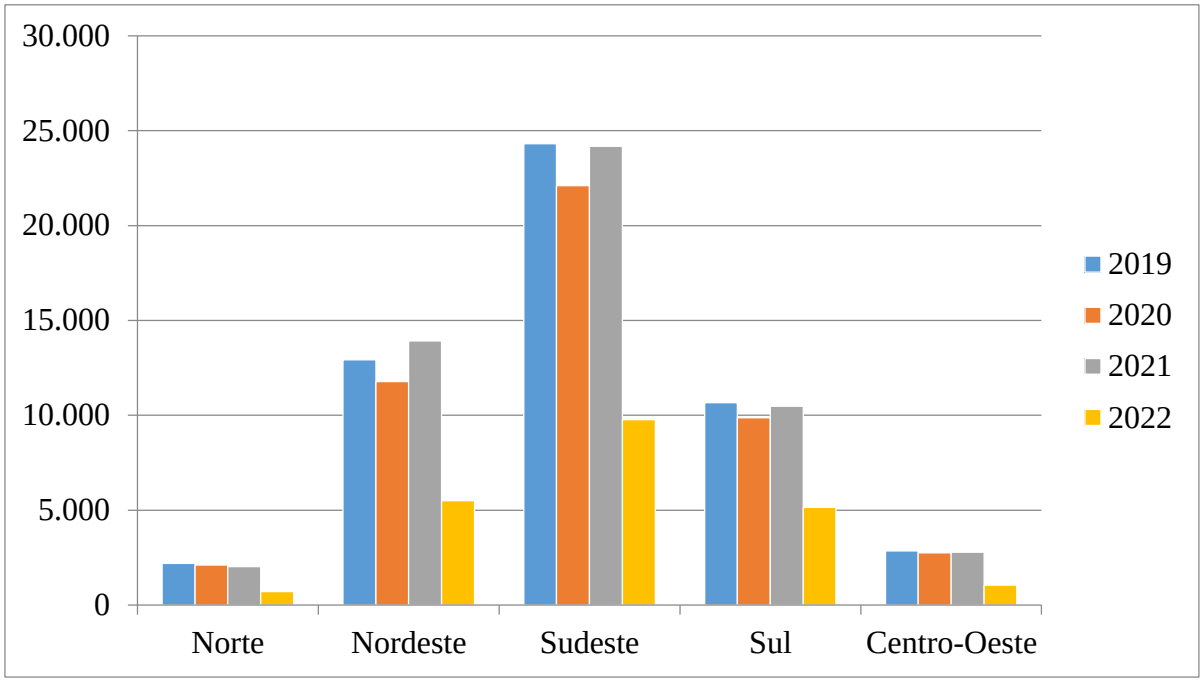
Na Tabela 1 e no Gráfico 1 podemos encontrar o número de casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil de acordo com a região. Considera-se o ano de 2019 como período pré-pandemia de covid-19 e os anos de 2020 a 2022 como período de pandemia.

Tabela 1. Casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil por Região – 2019 a 2022.

Região	**2019, n (%)**	**2020, n (%)**	**2021, n (%)**	**2022, n (%)**
Norte	2.197 (4,1)	2.109 (4,3)	2.036 (3,8)	707 (3,2)
Nordeste	12.926 (24,4)	11.776 (24,2)	13.914 (26)	5.499 (24,8)
Sudeste	24.304 (45,9)	22.107 (45,5)	24.169 (45,3)	9.767 (44)
Sul	10.670 (20,1)	9.867 (20,3)	10.477 (19,6)	5.149 (23,2)
Centro-Oeste	2.858 (5,4)	2.753 (5,6)	2.781(5,2)	1.043 (4,7)
Total	52.955 (100)	48.612 (100)	53.377 (100)	22.165 (100)

Fontes: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade; Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informações de Câncer (SISCAN). Data de atualização dos dados: 15/09/2022[8].

Gráfico 1. Casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil por Região – 2019 a 2022.



Fontes: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade; Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informações de Câncer (SISCAN). Data de atualização dos dados: 15/09/2022[8].

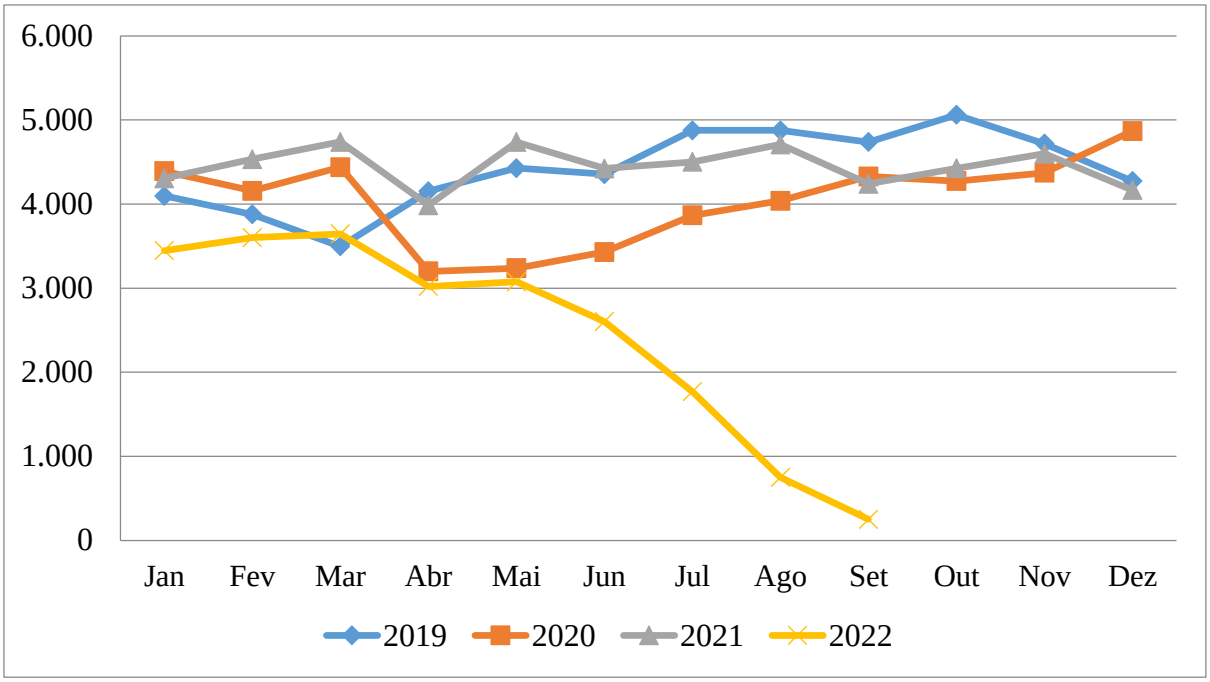
Na Tabela 2 e no Gráfico 2 podemos encontrar o número de casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil de acordo com o Mês/Ano de diagnóstico. Considera-se o período de pandemia de covid-19 a partir de março de 2020 até setembro de 2022.

Tabela 2. Casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil por Mês/Ano de diagnóstico – 2019 a 2022.

Mês	2019, n (%)	2020, n (%)	2021, n (%)	2022, n (%)
Janeiro	4.096 (7,7)	4.391 (9)	4.306 (8,0)	3.447 (15,5)
Fevereiro	3.877 (7,3)	4.158 (8,5)	4.535 (8,5)	3.601 (16,2)
Março	3.497 (6,6)	4.440 (9,1)	4.740 (8,9)	3.645 (16,4)
Abril	4.153 (7,8)	3.201 (6,6)	3.987 (7,5)	3.022 (13,6)
Maio	4.428 (8,3)	3.239 (6,6)	4.739 (8,9)	3.076 (13,9)
Junho	4.355 (8,2)	3.431 (7)	4.425 (8,3)	2.602 (11,7)
Julho	4.878 (9,2)	3.866 (7,9)	4.502 (8,4)	1.769 (7,9)
Agosto	4.878 (9,2)	4.040 (8,3)	4.709 (8,9)	751 (3,4)
Setembro	4.739 (8,9)	4.329 (8,9)	4.242 (7,9)	252 (1,1)
Outubro	5.061 (9,5)	4.274 (8,8)	4.426 (8,3)	-
Novembro	4.720 (8,9)	4.373 (9)	4.599 (8,6)	-
Dezembro	4.273 (8)	4.870 (10)	4.167 (7,8)	-
Total	52.955 (100)	48.612 (100)	53.377 (100)	22.165 (100)

Fontes: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade; Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informações de Câncer (SISCAN). Data de atualização dos dados: 15/09/2022[8].

Gráfico 2. Casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil por Mês/Ano de diagnóstico – 2019 a 2022.



Fontes: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade; Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informações de Câncer (SISCAN). Data de atualização dos dados: 15/09/2022[8].

A partir dos dados obtidos pelo DATASUS, percebe-se que no ano de 2019, período pré-pandemia, a região Sudeste possui o maior número e a região Norte possui o menor número de casos diagnosticados de câncer de mama. Neste mesmo ano, o mês de março possui o menor número de casos, e o mês de outubro, mês de prevenção do câncer de mama, se sobressai em relação aos outros meses por possuir o maior número de casos diagnosticados.

Em 2020, período de pandemia, observa-se uma diminuição significativa no número de casos de câncer de mama diagnosticados no Brasil, principalmente no mês de abril e nas regiões de maior desenvolvimento socioeconômico, como a região Sudeste. Observa-se uma redução de 4.919 (-10,94%) casos diagnosticados de março (início da pandemia) a dezembro de 2020, em comparação aos meses de março a dezembro de 2019. Entretanto, identifica-se o retorno gradual do número de casos a partir do último trimestre de 2020.

Em 2021 houve um aumento de 422 (+0,79%) casos diagnosticados de câncer de mama, principalmente na região Nordeste, em comparação ao ano de 2019.

Ressalta-se que este pequeno aumento em 2021 não foi o suficiente para compensar a queda do ano de 2020.

O ano de 2022 por enquanto possui 22.165 casos diagnosticados de câncer de mama entre os meses de janeiro a setembro. A atualização constante do DATASUS sobre o ano de 2022 não permite concluir com segurança e nem fazer comparativos com o período pré-pandemia.

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva estimou, para cada ano entre 2020 a 2022, 66.280 novos casos de câncer de mama, correspondendo a 61,61 casos a cada 100 mil mulheres, sendo as maiores taxas de incidência e mortalidade nas regiões de maior desenvolvimento socioeconômico. O risco é estimado de 81,06 por 100 mil na Região Sudeste; de 71,16 por 100 mil na Região Sul; de 45,24 por 100 mil na Região Centro-Oeste; de 44,29 por 100 mil na Região Nordeste; e de 21,34 por 100 mil na Região Norte[10].

Percebe-se que os números estimados pelo INCA não foram atingidos após a análise das tabelas obtidas pelo DATASUS. Utilizou-se esta plataforma para o levantamento de dados acerca do cenário do câncer de mama no Brasil, sendo um instrumento extremamente útil para avaliar o perfil de incidência e correlacionar a pandemia de covid-19 e o câncer de mama. Devemos considerar que as mamografias de instituições privadas não foram incluídas nos quadros acima. O Brasil possui muitos serviços privados de saúde, cujos dados não estão disponíveis nesta plataforma online.

Devido ao fato de o tema escolhido estar em andamento, este estudo reconhece que o período de análise foi limitado. Futuros trabalhos sobre o assunto em questão podem contribuir para novos resultados.

5. DISCUSSÃO

Em 2020, devido à pandemia de covid-19, a recomendação era de que a população não procurasse os serviços de saúde para rastreamento de câncer, adiando a realização de mamografia, consultas e exames para quando as restrições da pandemia reduzissem. Em contrapartida, os pacientes com sinais e sintomas de

câncer de mama e/ou com resultados de exame de rastreio anormais realizados antes da pandemia deveriam ser preferencialmente atendidos na atenção primária para fins de investigação diagnóstica inicial[9, 11].

A maioria dos procedimentos eletivos no Brasil voltados ao rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer sofreu queda na produção. Em 2020, houve uma redução de 1.624.056 (-42,6%) mamografias registradas, principalmente entre os meses de abril a junho de 2020, em comparação ao registrado em 2019 de 3.810.427 mamografias, período pré-pandemia. A região Centro-Oeste evidenciou as maiores quedas nos procedimentos de rastreamento para o câncer de mama neste período[12].

Em 2020, em um departamento de exames de imagem de um hospital privado renomado na cidade de São Paulo, houve evidências de um aumento na proporção de mamografias classificadas como BI-RADS® 4 e 5 (achados suspeito e altamente suspeito, respectivamente) comparados aos BI-RADS® 1 e 2 (exame normal e achado benigno, respectivamente), em comparação a 2019. Observou-se também a redução da média de idade das pacientes (50,44) submetidas às mamografias, em relação ao observado em 2019 (52,11). Assim, as pacientes submetidas aos exames de rastreio durante esse período foram aquelas que realmente necessitavam de acompanhamento médico[13].

Os procedimentos de investigação diagnóstica dos cânceres de colo de útero e de mama em 2020 tiveram uma redução de 257.697 (-35,3%) biópsias, principalmente na região Nordeste, em comparação ao registrado em 2019 de 729.399 biópsias. Houve também uma redução de 737.852 (-26,7%) exames anatomopatológicos, principalmente na região Centro-Oeste, em relação ao registrado em 2019 de 2.762.682 exames anatomopatológicos[12].

Em relação ao tratamento, em 2020 houve uma redução de 25.172 cirurgias oncológicas (-15,7%), principalmente na região Nordeste, em comparação ao registrado em 2019 de 160.384 cirurgias oncológicas; redução de 552 procedimentos em radioterapia (-0,7%), principalmente na região Norte, em comparação ao registrado em 2019 de 80.615 procedimentos em radioterapia; e aumento de 117.631 (+3,2%) procedimentos de quimioterapia, em comparação ao registrado em 2019 de 3.661.306 procedimentos de quimioterapia. Vale ressaltar que as regiões Nordeste,

Sudeste e Centro-Oeste não apresentaram redução no número de registros de radioterapia em 2020[12].

Considerando que o Brasil é um país com distribuição heterogênea quanto ao índice de desenvolvimento, o país teve um pico não uniforme de incidência de covid-19, com diferentes regiões passando por diferentes fases da pandemia. As regiões Norte e Nordeste possuem menos recursos econômicos e apresentaram as maiores quedas no número de procedimentos diagnósticos e as maiores taxas de mortalidade hospitalar. A região Norte foi uma das primeiras regiões a enfrentar um pico de incidência de covid-19 e experimentou um colapso no sistema de saúde, podendo explicar a redução significativa do número de procedimentos nessa região[14].

No Brasil, o rastreamento e o diagnóstico do câncer de mama foram mais afetados do que o tratamento, sendo esse um desfecho esperado devido às recomendações governamentais[12] e está correlacionado com os resultados encontrados neste estudo.

Nota-se que apesar da diminuição do tratamento cirúrgico, houve aumento no uso do tratamento sistêmico com quimioterapia devido, provavelmente, a impossibilidade de realização de procedimentos eletivos durante o período crítico da covid-19.

Muitos hospitais se tornaram referência para a covid-19 e vários outros serviços de saúde se reorganizaram para proteger os profissionais de saúde e os pacientes do vírus. Além da suspensão ou adiamento dos procedimentos eletivos, uma alternativa foi introduzir a telemedicina para manter a assistência e seguimento do público oncológico[15].

O Governo Brasileiro aprovou o uso da telemedicina em abril de 2020 na tentativa de controlar a disseminação da covid-19 e reduzir os impactos causados pelas estratégias dos serviços de saúde no enfrentamento da doença, sendo possível realizar o agendamento de consultas médicas de forma online. Sua introdução também foi para melhorar o acesso à informação e aos serviços, aumentar a prestação de cuidados, permitir o controle de qualidade dos programas de triagem e reduzir os custos de saúde, além de melhorar a educação profissional[16].

Um estudo teve como objetivo avaliar a efetividade e o contentamento das pacientes de baixa renda com câncer de mama e provenientes do sistema público de saúde que receberam orientações por telemedicina durante a pandemia de covid-19 em 2020. A teleorientação foi classificada como muito positiva por 95,3% das pacientes entrevistadas, levando em consideração ao benefício, facilidade e qualidade do serviço. Concluiu-se que a telemedicina mostrou ser possível e praticável, além de altas taxas de satisfação[17].

Existe a possibilidade de que o impacto da covid-19 no câncer de mama no Brasil só não trouxe piores consequências às mulheres devido à introdução da telemedicina. O uso de recursos online pode ser uma alternativa viável para reduzir as consultas médicas presenciais não apenas durante a pandemia, auxiliando pacientes à distância e/ou devido à indisponibilidade de acesso.

Entretanto, existem alguns obstáculos em sua introdução. Dentre as desvantagens de seu uso destacam-se os pacientes de baixa renda ou moradores de áreas rurais que não possuem acesso à internet. Além disso, pacientes idosos e pacientes com baixo nível de alfabetização podem ter dificuldade em lidar com os aparelhos tecnológicos, limitando o seu uso. A privacidade dos dados é outra preocupação. É primordial que as consultas online sejam realizadas em uma plataforma segura, com certificação de segurança, garantindo o sigilo médico-paciente[16]. Além das dificuldades citadas, destaca-se a impossibilidade de realizar a inspeção, a ausculta, a palpação e a percussão nos pacientes, ou seja, um exame físico adequado.

É necessário a implementação de estratégias que possam amenizar os danos e atrasos ocasionados pela covid-19. Entre essas estratégias, Villain[18] cita as iniciativas propostas pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer: a criação de aplicativos ou linhas de telefone para agendar as consultas médicas e para esclarecer as dúvidas dos pacientes; a disponibilização dos laudos das mamografias de forma online; o uso da telemedicina para pacientes com teste positivo para covid-19; o transporte gratuito para pacientes com mamografias suspeitas; e o engajamento de voluntários para ajudar a identificar e apoiar os pacientes necessitados que possuem limitações de acesso aos serviços de saúde.

Um hospital privado da região Sul do Brasil realizou adaptações em seus serviços no período mais crítico da pandemia de covid-19, considerando em especial o cuidado das pacientes com câncer de mama. Foram incluídas medidas como: suspensão dos procedimentos eletivos não essenciais como exérese de nódulos benignos, mamoplastia redutora e reconstrução mamária tardia; busca ativa de pacientes por via telefônica; realização de triagem prévia, visando identificar queixas gripais; gestão da agenda de consultas, com o intuito de não gerar aglomerações em salas de espera e possibilitar a higienização adequada dos ambientes; uso de equipamentos de proteção individual (EPIs); gestão do ambiente do serviço para reduzir o risco de disseminação do vírus; reuniões científicas por videoconferência; e orientações de enfermagem por via telefônica. Priorizou-se a realização de cirurgias em pacientes com câncer de mama que não fossem candidatas à hormonioterapia ou quimioterapia neoadjuvante. Assim, o estudo concluiu que as medidas adotadas contribuíram para que todas as pacientes com câncer de mama daquele serviço fossem orientadas em tempo hábil[15].

Medidas semelhantes foram adotadas em um ambulatório de mastologia de serviço público universitário na região Nordeste entre março e abril de 2020, como a suspensão de procedimentos eletivos e a realização de cirurgias de pacientes cujo procedimento teria impacto positivo no prognóstico, além da reorganização da agenda de consultas médicas, otimizando o tempo de espera e evitando aglomerações, consequentemente levando uma maior segurança às pacientes atendidas naquele serviço[19].

Entretanto, um hospital privado especialista em tratamento oncológico na capital de São Paulo, sem fins lucrativos, optou por seguir com as suas próprias estratégias para o enfrentamento da pandemia. O comitê administrativo do hospital sugeriu a redução da carga de cirurgia, sem afetar negativamente o prognóstico dos pacientes com câncer de mama. A partir das estratégias estabelecidas, o hospital não suspendeu e nem postergou as cirurgias eletivas que englobassem tumores com melhores prognósticos, a exemplo dos carcinomas in situ. Neste serviço, os resultados mostram redução do número de mortes e do número de complicações pós-operatórias relacionadas a covid-19. Os resultados foram considerados favoráveis[20], contudo, fica o questionamento se a maioria dos hospitais, em especial os públicos, conseguiu remanejar seus pacientes oncológicos da melhor forma possível.

Percebe-se que o redirecionamento dos recursos públicos para o atendimento de pacientes afetados pelo novo coronavírus também foi fator decisivo nas menores taxas diagnósticas da doença em questão.

Em julho de 2020, as medidas restritivas governamentais variaram entre estados e regiões devido às recomendações divulgadas pelo INCA para organizar o retorno dos procedimentos eletivos[5]. Devido às hesitações acerca da evolução da pandemia de covid-19, os serviços de saúde retomaram gradualmente o rastreamento do câncer de mama no último trimestre de 2020[12].

De acordo com a nota publicada pelo INCA, não é possível estabelecer uma única recomendação devido à heterogeneidade que é o Brasil. Recomendou-se a volta dos procedimentos eletivos levando em consideração os indicadores locais a respeito da incidência da covid-19, bem como as consequências dos efeitos da pandemia em cada região[5].

A campanha “Outubro Rosa” teve papel importante na retomada da detecção precoce, pois promove a conscientização e o rastreamento do câncer de mama. Outubro é, aliás, o mês com mais mamografias realizadas ao longo do ano, e teve um efeito positivo em 2020 para aliviar o cenário pandêmico de covid-19[21].

Apesar da redução substancial no rastreamento mamográfico que ocorreu em todos os setores de saúde devido à pandemia, o volume de mamografias está voltando aos níveis pré-pandemia. Contudo, não é o suficiente para compensar o que foi interrompido. Podemos ter um aumento no diagnóstico de câncer de mama em estágio avançado e até mesmo na mortalidade nos próximos anos[22].

Além das consequências que o atraso na detecção precoce do câncer de mama pode trazer às mulheres, a adesão ao isolamento social devido ao medo de se infectar com o novo coronavírus se tornou um preditor de risco para questões psicológicas, sendo um gatilho para estresse, ansiedade, raiva, medo, tédio, frustração e sensação de isolamento das pacientes oncológicas em relação ao resto da população[6].

A prática de atividades físicas também foi prejudicada devido às orientações de isolamento social. Um estudo qualitativo e exploratório, em uma universidade pública do Sul do Brasil, descreveu o aumento das dores físicas e emocionais,

aumento da fadiga, indisposição para realizar as atividades básicas diárias e aumento no número das participantes que passaram a ter um comportamento sedentário, trazendo resultados como o aumento do peso corporal, aumento da insônia, linfedema e dor persistente. Muitas participantes mencionaram que as dores físicas já eram uma situação habitual em suas rotinas, no período pré-pandemia, porém permaneceram no período da pandemia em maior intensidade[23].

Torna-se importante uma maior atenção à prática de atividades físicas devido ao impacto que a mesma possui na saúde das pacientes em terapia oncológica, com o objetivo de minimizar as consequências negativas causadas pelo isolamento social[23].

Após o controle da pandemia, novos planejamentos e estratégias devem priorizar a estratificação de risco: confirmação diagnóstica e tratamento das pacientes com câncer de mama; resgate de indivíduos com teste de rastreamento alterado, antes ou durante a pandemia; e busca ativa da população-alvo nunca rastreada ou em atraso de acordo com a periodicidade recomendada pelo Ministério da Saúde[24].

Logo, é visível o interesse em tentar compensar o que foi suspenso durante os momentos críticos da pandemia, entretanto, existem outras preocupações além da saúde física. Esperam-se novos planejamentos que priorizem outras dimensões como a saúde mental, social, intelectual, ocupacional e espiritual.

Para tal, o acompanhamento biopsicossocial com a equipe multidisciplinar torna-se fundamental no seguimento oncológico, devido às diversas mudanças a curto e longo prazo na vida das mulheres com câncer de mama[24].

6. CONCLUSÃO

Mediante o exposto, considerando o impacto negativo da covid-19, a diminuição significativa do número de casos diagnosticados de câncer de mama no Brasil durante o período da pandemia, em comparação ao período pré-pandemia, se deve a múltiplos fatores, em especial ao isolamento social incentivado mundialmente na tentativa de conter o novo coronavírus, associado à redução de mamografias e exames diagnósticos neste período.

Os atrasos no diagnóstico, tratamento e seguimento do câncer de mama refletirão nos próximos anos em piores prognósticos, menores expectativas de vida e maior prejuízo socioeconômico para o país.

Considerando que ainda não foi declarado o final da pandemia, sugere-se continuidade do acompanhamento dos dados encontrados neste estudo, a fim de observar o retorno gradual e significativo da população feminina nos serviços de saúde para a detecção precoce do câncer de mama.

Lista de Abreviaturas.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

MS – Ministério da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

MMG – Mamografia

OMS – Organização Mundial da Saúde

SIA – Sistema de Informação Ambulatorial

BPA-I – Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado

SIH – Sistema de Informação Hospitalar

SISCAN – Sistema de Informações de Câncer

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Santos M de O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rev. Bras. Cancerol. [Internet]. 2018 [Acesso em 2022 abril 15];64(1):119-20. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/115

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

Panamerican Health Organization. Considerations for the Reorganization of Cancer Services during the COVID-19 Pandemic. Pan American Health Organization (PAHO); 2020. [Acesso em 2022 maio 01]. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52263.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Divisão De Detecção Precoce E Apoio À Organização De Rede. Nota Técnica – Rastreamento de câncer durante a pandemia de COVID-19. INCA. [Internet]. 2020. [Acesso em 2022 Abril 25]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/nota-tecnica-rastreamento-covid-didepre-09-jul-2020.pdf.

Souza, J, Conceição, V, Araujo, J, Bitencourt, J, Silva Filho, C, Rossetto, M. Câncer em tempos de COVID-19: repercussões na vida de mulheres em tratamento oncológico. Rev. enferm. UERJ. 2020; 28: p. e51821-e51821.

Corrêa, KM, Oliveira, JBD, Taets, G. Impact on the quality of life of cancer patients in the midst of the COVID-19 pandemic: a reflection from Abraham Maslow's theory of basic human needs. In: Impact on the quality of life of cancer patients in the midst of the COVID-19 pandemic: a reflection from Abraham Maslow's theory of basic human needs. Revista Brasileira de Cancerologia 2020; 66(TemaAtual):e-1068.

Ministério da Saúde do Brasil. Banco de dados do Sistema Único de Saúde: DATASUS. 2022. [Acesso em 2022 set. 15]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def.

Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva; Coordenação De Prevenção E Vigilância; Divisão De Detecção Precoce E Apoio À Organização De Rede. Nota Técnica – Detecção precoce de câncer durante a pandemia de Covid-19. INCA [Internet]. 2020. [Acesso em 2022 abr. 25]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//nota-tecnica-deteccao-precoce.pdf.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Migowski, A.; Correa, F. Recomendações para detecção precoce de câncer durante a pandemia de covid-19 em 2021. Revista de APS. 2020; 23 (1): p.235-240..

Ribeiro, CM; Correa, FM; Migowski, A. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. 2022; 31(1): e2021405.

Tachibana BMT, Ribeiro RLM, Federicci EF, Feres R, Lupinacci FAS, Yonekura I, et e tal. The delay of breast cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic in São Paulo, Brazil. einstein (São Paulo). 2021;19:eAO6721.

Fonseca GA, Normando PG, Loureiro LM, Rodrigues RF, Oliveira VA, Melo MT, et e tal Reduction in the number of procedures and hospitalizations and increase in cancer mortality during the COVID-19 pandemic in Brazil. JCO global oncology. 2021; 7.

Osorio AP, Flôr JS, Saraiva TKG, Maestri RN, Rohsig V, Caleffi M. Navegação de enfermagem na atenção ao câncer de mama durante a pandemia: relato de experiência. J. nurs. health. 2020;10(n.esp.):e20104032

Sonagli1 M, Neto RC, Leite FPM, Makdissi FBA.The use of telemedicine to maintain breast cancer follow-up and surveillance during the COVID-19 pandemic. Journal of Surgical Oncology. 2021. 123 (2): p. 371-374.

Miziara RA, Maesaka JY, Matsumoto DRM, Penteado L, Anacleto AAS, Accorsi TAD. Teleoncology Orientation of Low-Income Breast Cancer Patients during the COVID-19 Pandemic: Feasibility and Patient Satisfaction. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. RevBrasGinecolObstet2021;43(11):840–846.

Villain P, Carvalho AL, Lucas E, Mosquera I, Zhang L, Muwonge R, et e tal. Cross-sectional survey of the impact of the COVID-19 pandemic on cancer screening programs in selected low-and middle-income countries: Study from the IARC COVID-19 impact study group. International journal of cancer, 2021. 149 (1): 97-107.

Santos, CPRS, Fernandes, AFC, Silva, DM, Castro, RCMB. Restructuring service at a mastology outpatient clinic during the COVID-19 pandemic. Rev Brasileira de Enfermagem. 2021. 74 (1).

Leite FPM, Curi C, Sanches SM, Curado MP, Fernandes GA, Moraes S, et e tal. How to maintain elective treatment of breast cancer during the COVID-19 pandemic—A cancer center experience. Journal of Surgical Oncology, 2021. 123 (1): 9-11.

Bessa J de F. Breast imaging hindered during covid-19 pandemic, in Brazil. Rev. saúde pública [Internet]. 2021. [Acesso em 2022 Oct. 7]; 55:8. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/184827

Júnior, NJWM, Moterani VC, Moterani LBBG, Pimentel FF, Reis FJC. Impact of coronavirus disease 2019 pandemic on breast cancer screening and detection of high-risk mammographic findings. Rev. Assoc. Med. Bras, 2022. 68 (6).

Lyra VB, Fretta T de B, Stein F, Sperandio FF, Guimarães AC de A. Câncer de Mama e Atividade Física: Percepções durante a Pandemia de Covid-19. Rev. Bras. Cancerol.

[Internet]. 2021. [Acesso em 2022 out. 7]; 67(2):e-111291. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1291

Zúñiga-Tapia R, Panobianco MS, Prado MAS, Henríquez PC. Experience in a rehabilitation center for mastectomized women at the start of the COVID-19 pandemic. Rev Gaúcha de Enferm. 2021. 42 (spe).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA GRAVIDEZ ECTÓPICA ABDOMINAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Anna Clara Oliveira Paranhos Ferreira[1]
Gustavo Maximiliano Dutra da Silva[2]
[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM
E-mail: annaclaraparanhos@hotmail.com
[2] Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

Introdução: A gravidez ectópica abdominal (GEA) é um tipo raro, representando aproximadamente 1,3% do número total de gravidezes ectópicas. As taxas de mortalidade são até 89,9 vezes maiores do que na gravidez uterina. Porém, com o diagnóstico precoce, a interrupção é segura. Logo, é necessário que profissionais da saúde estejam bem informados e aptos a conduzir o caso com conhecimento dos riscos e possibilidades de resolução. **Objetivos**: descrever os principais métodos diagnósticos e terapêuticos sobre a GEA relatados na literatura. **Métodos**: trata-se de um estudo de natureza bibliográfica e qualitativa. Foi realizado uma busca em bancos de dados e selecionados 38 estudos sobre o tema. **Resultados**: as manifestações clínicas da GEA são inespecíficas e podem se apresentar desde um quadro leve a uma emergência cirúrgica. Exames de imagem são inestimáveis para o diagnóstico da GEA. A ultrassonografia deve ser o primeiro método, com uma taxa média de 54% de diagnósticos pré-operatório. O uso de ressonância magnética ou tomografia computadorizada deve ser considerado em pacientes estáveis com dúvida diagnóstica, para avaliação da inserção placentária e planejamento terapêutico. Os principais tratamentos incluem a cirurgia, uso de metotrexato e embolização arterial. O manejo da placenta é o maior desafio, e para isto o tratamento cirúrgico tem a maior taxa de sucesso, com relato de até 59% de recuperação sem complicações. A conduta conservadora, mantendo a placenta *in situ*, é uma alternativa, realizada através do uso de metotrexato ou embolização arterial isolado, antes ou após a cirurgia. Condutas conservadoras possuem maior risco de infecção. **Conclusão**: O manejo terapêutico depende da estabilidade clínica da paciente, do tempo de gestação, da decisão ou não de levar a gestação a termo, dos recursos locais e da experiência da

equipe médica. Ainda assim, mais estudos são necessários para auxiliar no manejo da GEA.

Palavras-chave: Gravidez ectópica; Gravidez abdominal; Ultrassonografia; Imageamento por ressonância magnética; Tomografia computadorizada por raio-x; Laparotomia; Laparoscopia; Metotrexato; Embolização terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Abdominal ectopic pregnancy (EAG) is a rare type, representing approximately 1.3% of the total number of ectopic pregnancies. Mortality rates are up to 89.9 times higher than in uterine pregnancy. However, with early diagnosis, interruption is safe. Therefore, it is necessary that health professionals are well informed and able to conduct the case with knowledge of the risks and possibilities of resolution. **Objectives**: to describe the main diagnostic and therapeutic methods on GEA reported in the literature. Methods: This is a bibliographic and qualitative study. A search was carried out in databases and 38 studies on the topic were selected. **Results**: the clinical manifestations of GEA are nonspecific and can range from a mild condition to a surgical emergency. Imaging tests are invaluable in diagnosing AEG. Ultrasonography should be the first method, with an average rate of 54% of preoperative diagnoses. The use of magnetic resonance imaging or computed tomography should be considered in stable patients with diagnostic doubt, for assessment of placental insertion and therapeutic planning. The main treatments include surgery, the use of methotrexate, and arterial embolization. The management of the placenta is the biggest challenge, and for this, surgical treatment has the highest success rate, with a report of up to 59% of recovery without complications. The conservative approach, keeping the placenta in situ, is an alternative, performed through the use of methotrexate or isolated arterial embolization, before or after surgery. Conservative approaches have a higher risk of infection. **Conclusion**: Therapeutic management depends on the clinical stability of the patient, the length of gestation, the decision or not to carry the pregnancy to term, local resources, and the experience of the medical team. Still, more studies are needed to assist in the management of AEG.

Keywords: Ectopic pregnancy. Abdominal pregnancy. Ultrasonography. Magnetic Resonance Imaging. Tomography, x-ray computed. Laparotomy. Laparoscopy. Methotrexate. Embolization, Therapeutic.

1. INTRODUÇÃO

Uma gravidez ectópica (GE) ocorre quando um óvulo fertilizado se implanta fora da cavidade uterina, fugindo da normalidade a qual a implantação e desenvolvimento fetal se dão no endométrio materno. Ocorre em cerca de 0,64% a 3% das gestações, sendo a principal responsável pelas mortes maternas no primeiro trimestre[1]. Em cerca de 98% das gestações ectópicas, o óvulo fertilizado se implanta na tuba ovariana, a trompa estreita que liga os ovários ao útero, sendo nomeada gravidez tubária. A etiologia desta doença é desconhecida e a detecção precoce é difícil. Na maioria das vezes ela é facilmente abortada e é diagnosticada quando a paciente apresenta complicações hemorrágicas e necessita de tratamento imediato[2]. A GE contribui para 80% das mortes maternas que ocorrem no primeiro trimestre, principalmente em gestações abdominais[3].

A gravidez ectópica abdominal (GEA) é um tipo raro, representando aproximadamente 1,3% do número total de gravidezes ectópicas[4]. As taxas de mortalidade são 7,7 vezes maiores do que na gravidez tubária e até 89,9 vezes maiores do que na gravidez uterina, ocorrendo em 5,1 a cada 1000 gestações[5,6]. Os principais locais de implantação são os órgãos uterinos, omento maior, grandes vasos, fundo de saco, intestino, apêndice, ligamento largo, parede lateral pélvica, peritônio, baço, fígado e, em casos raros o óvulo fertilizado pode implantar no colo do útero de uma mulher ou em uma cicatriz de uma cesariana anterior[7].

A GEA pode ser classificada em primária e secundária. A gravidez abdominal primária é mais rara, e ocorre quando há nidação dentro da cavidade peritoneal. Se houver rompimento da trompa e o óvulo fertilizado se implantar em outro local, a gravidez abdominal é então classificada como secundária[8,9]. Studdiford[10] propôs em 1942 os critérios diagnósticos para uma GEA primária: (1) trompas de Falópio e ovários normais; (2) ausência de fístula útero-peritoneal; (3) a gravidez só existe na cavidade abdominal; (4) não há possibilidade de gravidez tubária.

Existem vários fatores de risco para a GEA que incluem: doença inflamatória pélvica, o uso de dispositivo intrauterino, cirurgia tubária prévia, antecedente de gravidez ectópica, procedimentos relacionados à reprodução assistida, uso de anticoncepção de emergência, entre outros fatores[11].

Ao contrário das gestações ectópicas tubárias e ovarianas, a GEA pode se desenvolver até o termo, porém há maiores riscos de malformações fetais e de

mortalidade materno-fetal. A gravidez abdominal com feto vivo é uma condição extremamente rara e requer um alto índice de suspeitas e acompanhamento, devido ao alto risco de vida, além dos riscos de ruptura placentária e hemorragia falta[12].

O diagnóstico precoce da GE depende do alto índice de suspeita dos profissionais de saúde e mostra-se essencial na redução dos riscos de complicações. Embora a ultrassonografia possa ser útil no diagnóstico da GEA, pode falhar na detecção precoce devido à dificuldade na visualização de órgãos pélvicos, sendo o diagnóstico muitas vezes feito no intraoperatório. Outras ferramentas de diagnóstico incluem tomografia computadoriza (TC) e ressonância magnética (RM)[11].

O manejo da GEA é controverso. O consenso na prática obstétrica, baseado nos relatos descritos na literatura, é interromper a gravidez quando esta é diagnosticada com menos de 20 semanas. O manejo conservador pode ser considerado após 20 semanas e o parto programado realizado com 32 semanas, desde que gestante e feto estáveis[13]. A remoção ou não da placenta representa o maior desafio na GEA, pois a remoção pode levar a hemorragias graves, e mantê-la *in situ* pode implicar em infecções graves e obstrução intestinal[8].

Com a detecção precoce de uma gravidez abdominal, a interrupção é segura. Sendo assim, tal entidade apesar de ser uma condição considerada rara pelos históricos clínicos, se faz necessário que os médicos e outros profissionais da saúde estejam bem informados e aptos a conduzirem o caso com conhecimento dos riscos e possibilidades de resolução. A decisão de manter a gestação por parte da paciente deve ser considerada e, se possível, manejada de forma segura. Esta decisão depende do conhecimento acerca dos principais métodos utilizados nos últimos anos e suas possíveis complicações, além de reconhecer a tecnologia local do hospital como um fator decisivo na escolha do método terapêutico. Portanto, é de suma importância estudos que esclarecem os métodos mais utilizados, além de seus riscos e benefícios. O maior conhecimento desta entidade clínica pode auxiliar no diagnóstico precoce e na condução de gestações mais seguras, evitando complicações ou diagnósticos tardios que cursam com o risco de vida materno-fetal.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica dos relatos de casos sobre gravidez ectópica abdominal.

2.2. Objetivos específicos

Identificar os principais métodos de diagnóstico relatados na literatura.

Identificar a eficácia e as complicações dos principais tratamentos para gravidez abdominal.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo de natureza bibliográfica e qualitativa. Foi realizado uma busca na literatura utilizando descritos em ciências da saúde da Biblioteca Virtual em Saúde: gravidez ectópica abdominal, gravidez abdominal, ressonância magnética, tomografia computadoriza, embolização, laparoscopia.

Foi consultado evidências na Biblioteca Virtual em Saúde (BVSP), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que engloba fontes de informação da *LILACS, IBECS, MEDLINE, SCIELO* e Biblioteca *Cochrane*, Banco de Testes da Capes, além do Portal do Ministério da Saúde de Evidências Científicas.

Foram encontrados 228 artigos entre 2012 e 2022 e selecionados 38 artigos. Foram selecionados artigos de revisão, relatos de caso e manuais acadêmicos. Priorizou-se artigos de revisão de relatos de caso de modo a contemplar um conjunto maior de dados. Após, foram comparados e usados relatos de caso para justificar ou contrariar um dado abordado.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Quadro clínico

A gravidez ectópica abdominal (GEA) pode se apresentar de forma complicada ou não. As manifestações clínicas são inespecíficas e incluem: dor abdominal, corrimento vaginal, sintomas gastrointestinais, movimentos fetais dolorosos, palpação de partes fetais ao exame físico, ausência de resposta contrátil uterina após administração de ocitocina e útero em posição elevado ou retropúbica ao toque vaginal[1,12]. Quando complicado pode se apresentar com quadro de abdome

agudo hemorrágico: dor abdominal intensa, irritação peritoneal e hipotensão, em clara instabilidade hemodinâmica. Nestes casos, a hemorragia se deve ao descolamento da placenta do local de implantação e o diagnóstico costuma ser intraoperatório[7].

A GEA com implante em órgãos abdominais altos é de diagnóstico ainda mais difícil. A gravidez esplênica apresenta sintomas atípicos e geralmente negligenciados. Revisões recentes da literatura revelaram que quase todos os pacientes apresentavam queixas como amenorreia (variando de 30 a 56 dias) e dor no quadrante superior esquerdo, e 73% apresentaram-se como emergência devido a ruptura da gravidez e sangramento intraperitoneal abundante. A taxa de mortalidade é desconhecida devido ao baixo número de casos na literatura atual, pois apenas 31 casos foram relatados no mundo até 2021. Nenhum caso de sobrevida neonatal foi descrito[3,4].

A gravidez hepática é um evento raro. Em uma revisão realizada em 2018 com 39 casos publicados desde 1952, a maioria apresentou dor pélvica aguda, dor abdominal superior direita ou difusa e choque hipovolêmico ocorrendo entre 4 e 12 semanas de amenorreia. Apenas um pequeno número apresentou sintomas inespecíficos, como dor epigástrica, dispepsia e sangramento vaginal irregular, mas muitas vezes esses sintomas anteciparam o quadro agudo. Em apenas 22,2% dos casos a gravidez ultrapassou o primeiro trimestre, e existem apenas dois relatos de sobrevida neonatal[9].

4.2. Gonadotrofina coriônica humana beta (β-hCG)

A gonadotrofina coriônica humana beta (β-hCG) pode ser detectada oito dias após a ovulação. A dosagem seriada do β-hCG a cada 48 horas pode auxiliar na diferenciação de uma gravidez intrauterina de uma ectópica. Em uma gravidez intrauterina com um β-hCG inicial inferior a 1.500 UI/L, existe 99% de chance de que o nível do β-hCG aumente em 50% em 48 horas. Conforme o β-hCG aumenta, a taxa de aumento por 48 horas diminui, mantendo o decréscimo conforme a progressão da gravidez, atingindo um platô em torno de 100.000 UI/l na décima semana de gestação. Uma diminuição do β-hCG de pelo menos 21% em 48 horas sugere provável aborto da gestação intrauterina, e uma diminuição menor é sugestivo de uma gravidez ectópica. Portanto, a dosagem sérica de β-hCG deve ser o primeiro exame de escolha diante de um quadro clínico suspeito de gravidez ectópica[14].

4.3. Ultrassonografia

A ultrassonografia é inestimável no diagnóstico precoce da GEA. Os achados clássicos descritos costumam ser a não visualização do miométrio entre o saco gestacional e a bexiga, posição excêntrica ou atitude fetal anormal, vasculatura incomum na periferia da placenta e partes fetais próximas ao abdome[15]. Porém, diversos relatos foram encontrados em que, mesmo com múltiplas ultrassonografias realizadas, não foi reconhecido a gravidez abdominal[12,13,16]. Em um relato de uma gravidez abdominal tardia assintomática com 41 semanas de gestação, apesar das doze consultas de pré-natais, de duas ecografias por ultrassonografistas independentes às 36 e 41 semanas, avaliação obstétrica antes e durante indução do trabalho de parto, o diagnóstico só foi realizado no intraoperatório após falha de indução[13]. Em outro caso, diversas ultrassonografias foram realizadas e apenas achados de anomalias estruturais fetais foram identificadas, porém após resolução cirúrgica o feto foi encontrado sem anormalidades grosseiras, e os achados prévios na verdade foram imagens mal diagnosticadas de um feto constrito por sua localização extrauterina. Tanto o saco gestacional quanto a placenta não estavam fixos ao útero ou aos anexos, evidenciando a dificuldade técnica do diagnóstico precoce[16].

A suspeita de gravidez abdominal com implantação em órgãos abdominais altos também se beneficia dos achados ultrassonográficos. Garzon et al. revisou 39 casos de gravidez hepática primária. A ultrassonografia transvaginal (USTV) foi a abordagem diagnóstica de primeira linha, seguido de ultrassom abdominal. Os principais achados descritos foram massa ecogênica mista de tamanho variável, com borda lisa e regular, aderida à superfície do fígado. O principal local de implantação foi a face inferior do lobo direito[9].

No diagnóstico de gravidez esplênica, alguns casos foram diagnosticados apenas por ultrassonografia, mas todos eram pacientes estáveis e antes da ruptura da gravidez ectópica. O estudo afirma que a tomografia computadorizada é a o método mais confiável e deve ser considerado em todos os pacientes estáveis em que a ultrassonografia falhou em esclarecer o diagnóstico[3].

Apesar das dificuldades, a ultrassonografia tem um valor essencial no diagnóstico e vem apresentando melhorias ao longo dos anos. Em uma análise de

5.221 casos publicados em 1987, o diagnóstico pré-operatório pôde ser feito em apenas 11% dos pacientes[17]. Outra revisão realizada entre 1946 e 2008 com 163 casos, o diagnóstico pré-operatório foi estabelecido em 45% dos casos[18]. Revisões mais recentes já demonstraram uma taxa média de 54% (mínimo de 29,2% e máximo de 100% dos casos)[15, 19, 20, 21].

A ultrassonografia segue sendo o primeiro método diagnóstico de imagem, mesmo com baixa sensibilidade e especificidade. Porém, outros exames de imagem podem ser utilizados para esclarecer o diagnóstico e para delinear a localização e a relação da placenta com órgãos adjacentes[15].

4.4. Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) deve ser considerada nas seguintes situações: pacientes hemodinamicamente estáveis, ultrassonografias inconclusivas ou planejamento terapêutico. Os benefícios da RM incluem demonstrar com precisão a localização do feto, relações anatômicas com estruturas vitais adjacentes a gravidez, detecção mais precisa do local de implantação da placenta e acompanhamento durante conduta expectante da gestação. A angioressonância permite um estudo da vascularização placentária, importante no planejamento terapêutico[9, 15, 22].

Um estudo avaliou o uso de RM sem contraste em nove pacientes encaminhados a uma única instituição com gravidez abdominal com mais de 20 semanas (média de 26,3 semanas). Em todos os casos, a RM demonstrou com precisão a localização placentária e sua vascularização, além das aderências aos órgãos adjacentes. A RM também confirmou a presença de anomalia fetal em um feto[23]. Outra revisão com 26 casos, em que 14 obtiveram diagnóstico pré-operatório e receberam tratamento conservador até período de viabilidade fetal, poucos necessitaram da RM para localizar a inserção placentária. Porém, a RM periódica foi de suma importância durante o acompanhamento pré-operatório para avaliar a integridade do saco gestacional[15].

A RM não é indicada em pacientes com suspeita de ruptura da gravidez ectópica com choque hipovolêmico, pois este é candidato ao tratamento cirúrgico de urgência. É mais indicada em pacientes estáveis. Apesar de não apresentar risco de radiação ionizante para o feto, há descritos efeitos biológicos causados pela RM como aquecimento dos tecidos. Se houver a possibilidade de gravidez intra-abdominal ou

heterotópica, a RM só poderá ser utilizada após apresentados os riscos desconhecidos a paciente[9, 23].

O uso de contraste de gadolínio é raramente indicado, podendo ser utilizado em casos em que a RM sem contraste não conseguiu evidenciar o saco gestacional devido a presença de hemoperitônio ou hematoma tubário, e também para avaliar a vascularização em casos de alta suspeita de diagnóstico diferencial[23]. O contraste foi associado a natimortos, óbitos neonatais e doenças cutâneas após exposição ao gadolínio em gestações intraútero[24].

4.5. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é um método complementar que pode ser utilizado no diagnóstico da GEA, especialmente quando a RM é contraindicada ou não está disponível. É possível avaliar a anatomia do feto, a implantação da placenta, sua vascularização e relação com órgãos adjacentes, bem como auxiliar o planejamento intraoperatório[9,25]. A TC se torna um método valioso em casos de gestações abdominais altas. Em um relato de gravidez ectópica rota implantada no diafragma, a localização do saco gestacional não pôde ser identificada na ultrassonografia, apenas vista na tomografia computadorizada e descrita como uma massa hipervascular[8]. Em uma revisão de 27 casos de gestações esplênicas, foi concluído que a TC é o método investigativo mais confiável para diagnosticar casos tão raros, e deve ser considerado em todo paciente estável[3].

Um estudo avaliou o uso da TC multidetectores com contraste no pré-operatório de uma gravidez abdominal. Foi possível delinear a vascularização placentária e a avaliação de malformação arteriovenosa placentária, fornecendo informações importantes para o planejamento da radiologia intervencionista no manejo da placenta. Outro benefício da TC foi na avaliação da anatomia e ingurgitação das veias ovarianas, comumente dilatadas no contexto da gestação por aumento do fluxo sanguíneo. Apesar disso, o estudo é de acordo que a RM ainda é a modalidade de escolha mais desejável, porém a TC se torna uma alternativa eficaz[25].

4.6. Abordagem da gestação abdominal precoce

A GEA precoce é aquela que é diagnosticada antes de 20 semanas de gestação. É consenso na prática interromper a gravidez, mas a decisão de prosseguir cabe a paciente caso se apresente sem risco de vida imeadiato[13].

Em um relato de 17 casos que ocorreram em uma única instituição entre 1989 a 2021, 76,5% se apresentaram antes de 20 semanas de gestação. O tempo médio de gestação foi de 57 dias (entre 41 dias a 32 semanas), e apenas 29,4% teve diagnóstico pré-operatório, os outros 70,6% foram diagnosticados erroneamente como gravidez tubária, abdome agudo hemorrágico a esclarecer ou placenta prévia. A acurácia do diagnóstico aumentou conforme a idade gestacional e a detecção de batimentos cardíacos fetais. Todas receberam tratamento cirúrgico, e apesar das complicações pós-operatória, nenhum óbito foi relatado. A massa ectópica foi removida com sucesso em todas as pacientes, e os níveis de β-hCG caíram para faixa normal dentro de 1 mês[19].

O tratamento cirúrgico é o mais comum na GEA, tanto por laparotomia quanto por laparoscopia, a depender da estabilidade hemodinâmica e do conhecimento da equipe cirúrgica. A decisão de manter a placenta *in situ* ou não varia, e diversos métodos foram relatados como uso de metotrexato, cloreto de potássio, embolização arterial, etc.[14, 19, 20, 26, 27].

Foi encontrado também relato de conduta totalmente expectante, sem qualquer tratamento médico. Uma paciente de 31 anos, multípara, se apresentou a assistência médica por dor abdominal moderada em baixo ventre, teste de β-hCG positivo com nível sérico de 944,3 UI/l e massa palpável no fundo de saco de Douglas. A suspeita de gravidez ectópica foi confirmada após ultrassonografia transvaginal revelando útero vazio com massa sólida heterogênea de 39x30mm na bolsa de Douglas, confirmado por ressonância magnética. Nenhum feto viável foi detectado. Foi decidido em conjunto com a paciente pela conduta expectante. A dor abdominal e os níveis séricos de β-hCG se resolveram em três meses. No entanto, após 2 anos e 10 meses, a paciente se apresentou com queixa de dor ao defecar, e uma RM com massa de 14 mm em contato próximo ao reto foi detectada. Após laparoscopia exploratória e retirada da massa sem complicações, a queixa se resolveu. Foi concluído que a conduta expectante da gestação, apesar da involução da massa ectópica, causou a dor. E apesar de ser possível uma conduta expectante, a massa abdominal pode vir a causar sintomas mesmo depois de anos[28].

4.7. Abordagem da gestação abdominal avançada

A resolução da GEA com um nascido vivo é descrita com frequência na literatura. O manejo conservador da gestação pode ser considerado se a gravidez for diagnosticada após 20 semanas em uma mãe saudável[21]. Deve ser orientado à paciente quanto as complicações e taxas de mortalidade perinatal que variam de 40-95%, com relato de 21% dos nascidos vivos com defeitos congênitos. As deformidades típicas incluem defeitos nos membros, assimetria facial e craniana, anormalidades articulares e malformações no sistema nervoso central[29].

Uma revisão com 31 casos de gestações avançadas (≥ 20 semanas) entre 1965 a 2012 foi realizada. Neste estudo, a idade gestacional média no momento do diagnóstico foi de 30,4 ± 7,4 semanas, o tempo médio de gestação foi de 33 ± 8,3 semanas, e o peso fetal médio no momento do parto foi de 2267 ± 888 gramas. Dos 31 casos revisados, apenas 26 documentaram os resultados fetais: 23 sobreviventes (88,5%), 1 interrupção da gestação com 21 semanas, 1 nascimento com 22 semanas e 1 óbito logo após o nascimento por asfixia neonatal com 33 semanas. As complicações foram abordadas em apenas 18 casos, e 11 (61,1%) não apresentaram complicações. Três (16,7%) destes bebês apresentaram malformações congênitas dos pés, outras complicações foram citadas, como: assimetria facial, restrição de crescimento intrauterino, espasticidade leve e contraturas articulares. A taxa de óbitos maternos foi de 26,9%, e as principais causas foram hemorragia, choque séptico e embolia pulmonar[21].

Outra revisão com 26 casos entre 2013 e 2017, o diagnóstico pré-operatório foi estabelecido em 57,6%, e todos os casos receberam tratamento conservador até o período de viabilidade fetal, exceto um caso de gravidez precoce. As pacientes foram hospitalizadas durante todo o período que antecedeu o parto, em vigilância rigorosa do bem-estar materno e fetal, através de contagem diária de movimentos fetais, perfil biofísico e RM periódica. Todos resultaram em nascimentos, mas um veio a óbito na terceira semana de vida por sepse. O estudo relata uma incidência de malformações de 23% de maioria deformacional[15].

Apesar da maioria dos casos em que o casal decide manter a gestação o parto ocorrer em torno de 32 semanas, há relatos na literatura de gestações ainda mais avançadas. Nassali[13] relatou em 2016 uma gestação abdominal tardia com 41 semanas com diagnóstico intraoperatório após falha na indução do trabalho de parto

e ultrassonografias sem alterações. Um saco gestacional íntegro foi encontrado na cavidade peritoneal com mecônio grau 3 e ausência de hemoperitônio. Apesar do bebê se estabilizar inicialmente, veio a óbito no segundo dia de vida por pneumonia por aspiração de mecônio. A mãe sobreviveu apesar das complicações hemorrágicas intraoperatórias após descolamento da placenta.

Diante de um caso de gestação abdominal avançada, o maior desafio é o manejo da placenta. O risco de descolamento da placenta antes e durante o parto é alto, com risco de grandes perdas sanguíneas a depender do método de resolução. Diversos métodos são descritos na literatura: retirada cirúrgica, manter a placenta *in situ* sem qualquer intervenção, ou intervindo com metotrexato ou embolização arterial. Cada método possui benefícios e complicações possíveis, e a escolha deve depender da estabilidade hemodinâmica da paciente, do conhecimento técnico da equipe médica, dos recursos tecnológicos do local e da preferência da paciente.

4.8. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico tem a maior taxa de sucesso na abordagem da gravidez ectópica. Se a gravidez for diagnosticada no primeiro trimestre e a paciente se encontrar estável, a laparoscopia é o método mais indicado[14, 30].

O sangramento no local de implantação da placenta é a complicação que apresenta maior risco de vida durante a cirurgia. Retirar ou não a placenta pode ser um fator determinante para a sobrevivência da paciente. Quando há sangramento significativo devido ao descolamento da placenta, a indicação é a remoção cirúrgica para garantir hemostasia[31]. Durante a cirurgia, existe o risco da necessidade de histerectomia e/ou salpingooforectomia. A perda sanguínea é de aproximadamente 2.000 ml, principalmente quando há remoção da placenta junto com o feto[7, 13, 21].

Em um estudo em que 17 casos relatados foram tratados totalmente por cirurgia, 58,8% se recuperaram sem complicações, 29,4% desenvolveram febre que se resolveu com o uso de antibióticos, e uma paciente apresentou hemorragia intra-abdominal e choque hipovolêmico, necessitando de reoperação, e outra apresentou trombose venosa em membros inferiores. Nenhum óbito foi relatado[19].

A laparotomia é o método de escolha mais frequente na gravidez esplênica e hepática, principalmente se houver rompimento[4, 9]. A preservação do baço é possível e foi relatada em alguns casos. Em um relato, a paciente foi tratada via laparoscopia

com remoção de todo o tecido de vilosidades coriônicas que se encontravam na superfície do baço. A localização superficial da massa ectópica garantiu o sucesso da abordagem conservadora[4]. Em outro relato, foi possível realizar uma esplenectomia parcial, pois o saco gestacional também se encontrava na periferia do baço. Foi realizado ressecção em cunha e rafia. Para isso, é necessário que ao menos um terço do tecido esplênico esteja viável[3]. Logo, a depender do local de implantação da massa ectópica, é possível preservar o baço em uma gravidez esplênica mesmo quando houver ruptura e sangramento importante. Os benefícios consistem em menores complicações pós-operatórias, pois a esplenectomia pode levar à lesão de estruturas adjacentes, hematoma ou abscesso subfrênico, íleo gástrico, pancreatite aguda, atelectasia, pneumonia pós-operatória, eventos tromboembólicos e a síndrome de infecção pós-esplenectomia[32].

4.9. Metotrexato

Quando a placenta é mantida *in situ*, ou seja, não é removida cirurgicamente no momento do parto, uma das opções é tentar a involução da placenta com o uso de metotrexato (MTX).

O metotrexato é um antagonista do folato, e atua inibindo a síntese e reparo de DNA e a replicação celular, afetando tecidos em proliferação ativa. A via intramuscular é a mais utilizada e recomendada. Outras vias de administração possuem estudos escassos e benefícios limitados. Portanto, é o medicamento mais apropriado e utilizado na prática em gestações ectópicas em geral. Sua taxa de sucesso diminui conforme o nível inicial de β-hCG for mais elevado, ou se a taxa de aumento do β-hCG a cada 48 horas for superior a 50% de sua concentração inicial. Outro preditor de falha do tratamento é a presença de uma gestação avançada ou de rápido crescimento (batimentos cardíacos fetais presentes)[14, 33].

O metotrexato, na gravidez ectópica tubária, pode ser administrado de três formas diferentes, conforme protocolo: em dose única, em duas doses (1° e 4° dia) ou dose múltipla (até 8 dias de tratamento com administração alternada de metotrexato e ácido folínico). A escolha do protocolo deve ser guiada pelo nível inicial de β-hCG e pela escolha da paciente, entendendo os riscos e benefícios de cada abordagem[33].

Os efeitos adversos do metotrexato dependem da dose e duração do tratamento e incluem: sintomas gastrointestinais (náusea, vômitos, estomatite),

manchas em região genital, dor abdominal 2 a 3 dias após administração, elevação de enzimas hepáticas, alopecia e pneumonite. As contraindicações são: insuficiência renal e hepática; disfunção medular (anemia moderada a grave, leucopenia ou trombocitopenia; doenças gastrointestinais, respiratórias ou sanguíneas ativas. Apesar disso, a asma não se configura como uma contraindicação ao uso de metotrexato[33].

Diferente da gravidez tubária, o uso do metotrexato na GEA não possui protocolos fixos e estudos de forte evidência na literatura. Diversos esquemas foram utilizados e descritos visando diminuir a hemorragia intraoperatória, principal complicação cirúrgica.

O esquema mais utilizado é o uso de MTX intramuscular após a cirurgia. Um estudo analisou 10 casos de gravidez abdominal precoce tratados em único hospital entre 2006 e 2017. Destes, 6 pacientes foram submetidos a tratamento somente cirúrgico e 4 pacientes a tratamento cirúrgico seguido de MTX em dose de 50 mg/m² IM após 24 horas. Aqueles que foram tratados com metotrexato tinham idade gestacional e níveis séricos β-hCG significantemente menores do que o outro grupo. Os dias de internação foram menores no grupo com uso de metotrexato se comparado aquele que realizou apenas cirurgia (3,0 ± 0,8 vs. 5,6 ± 2,8). O estudo concluiu que aqueles que obtém o diagnóstico mais precoce, quando associado ao uso de metotrexato, podem obter benefícios do esquema terapêutico e prevenir complicações futuras, além de menor tempo de internação. O estudo apenas não analisou casos de gestações mais avançadas com o uso de metotrexato, sendo inconclusivo se existe ou não benefício[20].

Uma revisão de gestações abdominais avançadas (≥ 20 semanas de gestação), 56% (14) das pacientes mantiveram a placenta *in situ*. Desses 14 casos, 6 (42,9%) receberam metotrexato e 3 (21,4%) não receberam. Os outros 5 casos não abordaram sobre. Quatro dos 6 pacientes que receberam MTX foram na dose de 10 mg/dia via oral por 5 dias, iniciando entre o 4° e o 6° dia de pós-operatório. Dos 14 casos, 5 apresentaram abscesso intra-abdominal, dos quais 4 destes receberam MTX. Nesta revisão, o uso de MTX foi associado a maiores incidências de formação de abscesso intra-abdominal (66,7%)[21]. Porém, o resultado é questionável, pois o uso de MTX oral é associado a menores taxas de eficácia na gravidez tubária[33], podendo ter ocorrido o mesmo em uma gestação abdominal.

Outra técnica descrita para administração de metotrexato é a injeção direta no saco gestacional guiada por ultrassom. Porém esta técnica é mais utilizada em gestações intersticiais, cervicais e em cicatriz de cesárea, por serem mais fáceis de localização e não se apresentarem tão próximas a órgãos vitais como acontece na GEA[34]. Porém, a injeção local de metotrexato durante o ato cirúrgico é possível. Um relato de gestação abdominal com sítio do embrião no músculo psoas, após retirada cirúrgica do saco gestacional, fez uso de MTX 10 mg IM no músculo psoas com o objetivo de eliminar trofoblastos residuais. A técnica foi satisfatória na resolução do caso[35].

Apesar de diversos relatos do uso de metotrexato no manejo da placenta *in situ*, não existe um consenso sobre o esquema de doses e a real eficácia. O MTX pode ter benefícios em gestações precoces ou após cirurgia[20]. Porém, é descrito uma maior incidência de formação de abscesso intra-abdominal e muitos autores desencorajam a técnica devido ao alto risco de infecção[15, 21].

4.10. Embolização arterial

A embolização arterial é uma opção minimamente invasiva que tem sido estudada no tratamento da GEA e se mostrando altamente eficaz. As técnicas consistem em embolização da artéria responsável pela vascularização da placenta.

Na gravidez abdominal precoce, o uso isolado é possível se houver um diagnóstico preciso. Foi descrito uma gestação de 11 semanas com gravidez ectópica implantada no fundo de saco posterior, estável, apenas com dor abdominal leve e sangramento vaginal. O diagnóstico foi realizado por meio da ultrassonografia transvaginal e confirmado por RM. O tratamento, sob sedação, consistiu em uma embolização bilateral da artéria uterina. Uma arteriografia pélvica demonstrou diminuição significativa da vascularização da placenta. No segundo dia após o procedimento, foi realizado metotrexato IM. Onível de β-hCG decresceu progressivamente em 11 semanas e o USTV comprovou resolução da gravidez após 3 meses[27]. A mesma técnica já foi utilizada em uma gravidez esplênica, permitindo preservação do baço e evitando maiores complicações[32].

Outra possibilidade é a embolização seguida de remoção cirúrgica do saco gestacional. A técnica foi utilizada em uma gestante de 20 semanas com gravidez posterior ao útero e placenta implantada na parede lateral pélvica, com suprimento

vascular feito pela artéria ilíaca esquerda. O diagnóstico foi realizado por ultrassonografia e angiotomografia computadorizada. Após 10 semanas do procedimento foi confirmado placenta sem realce de contraste na TC. Com 13 semanas foi realizado laparotomia para remoção do saco gestacional, sem complicações e perda sanguínea mínima[36].

Em gestações abdominais avançadas é possível realizar embolização após o parto, com extração de feto vivo e placenta *in situ*. A vascularização deve ser criteriosamente estudada através de arteriografias, RM ou TC antes e após a cirurgia. Em um dos casos, a massa teve involução gradativa em até 15 meses, sem complicações[3]. Em outro, foi necessário remoção via laparoscopia da placenta após 45 dias da embolização, devido formação de abscesso na placenta residual por *Staphylococcus Aureus*[38].

Embora a fertilidade seja preservada e as perdas sanguíneas sejam mínimas, o tratamento conservador da placenta *in situ* ou até mesmo da própria gestação, apresenta um risco maior de infecções. No entanto, pode ser uma alternativa eficaz para evitar cirurgias invasivas com riscos altos de hemorragia. Em gestações muito avançadas, com mais de 34 semanas, a placenta costuma aumentar progressivamente, com maior risco de ruptura. Nestes pacientes o tratamento conservador pode ser mais arriscado. Mais estudos são necessários para elucidar os riscos, benefícios e indicações da embolização na gestação abdominal[38].

5. CONCLUSÃO

A gestação ectópica abdominal, apesar de ser uma entidade clínica rara, é de alta morbimortalidade materna e fetal, principalmente quando o diagnóstico é tardio. A suspeita clínica seguida de dosagem sérica de β-hCG combinado a ultrassonografia, pode diagnosticar a maioria dos casos. O uso da ressonância magnética ou da tomografia computadorizada pode ser de grande valor para elucidar diagnósticos e avaliar a localização e vascularização placentária. O manejo terapêutico depende da estabilidade clínica da paciente, do tempo de gestação, da decisão ou não de levar a gestação a termo, dos recursos locais e da experiência da equipe médica. Apesar dos riscos de hemorragia e outras complicações, o tratamento cirúrgico é o mais indicado, apresentando boa eficácia na resolução da gestação. Técnicas conservadoras podem ser utilizadas, como a embolização e o uso de

metotrexato, porém são associadas a maiores riscos de infecção e possuem menos relatos do que a técnica cirúrgica. A escolha do tratamento deve ser abordada em conjunto entre médico e paciente, apresentando riscos e possibilidades, principalmente quando existe alto risco de vida e há decisão de manter a gestação até termo. Portanto, mais estudos são necessários para auxiliar no diagnóstico e tratamento da gestação abdominal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Souza BOAS, Bitencourt EL, Oliveira, VV, Araujo RR. Gravidez ectópica abdominal com implante em grande omento. Relatos Casos Cir. 2019. 5 (2): e2113.

Huang K, Song L, Wang L, Gao Z, Meng Y, Lu Y. Advanced abdominal pregnancy: an increasingly challenging clinical concern for obstetricians. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Aug 15;7(9):5461-72.

Antequera A, Babar Z, Balachandar C, Johal K, Sapundjieski M, Qandil N. Managing Ruptured Splenic Ectopic Pregnancy Without Splenectomy: Case Report and Literature Review. Reprod Sci. 2021 Aug;28(8):2323-2330.

Wang M, Mo S, Yao Y, Li J. Laparoscopic surgery with spleen preservation to treat primary splenic pregnancy: Case report and literature review. J Obstet Gynaecol Res. 2019 Sep;45(9):1932-1935.

Fessehaye A, Gashawbeza B, Daba M, Arusi M, Terefe T. Abdominal ectopic pregnancy complicated with a large bowel injury: a case report. J Med Case Rep. 2021 Mar 22;15(1):127.

Poole AT, Poole A, Haas D, Magann EF. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. Gynecol Obstet Investig. 2012;74(4):249–260.
Bohiltea R, Radoi V, Tufan C, Horhoianu IA, Bohiltea C. Abdominal pregnancy - Case presentation. J Med Life. 2015. 8(1):49-54.

Kang OJ, Koh JH, Yoo JE, Park SY, Park JI, Yang S, Lee SH, Lee SJ, Ahn JW, Roh HJ, Kim JS. Ruptured Hemorrhagic Ectopic Pregnancy Implanted in the Diaphragm: A Rare Case Report and Brief Literature Review. Diagnostics (Basel). 2021 Dec 13;11(12):2342.

Garzon S, Raffaelli R, Montin U, Ghezzi F. Primary hepatic pregnancy: report of a case treated with laparoscopic approach and review of the literature. Fertil Steril. 2018 Oct;110(5):925-931

Studdiford WE. Gravidez peritoneal primária. Am J Obstet Gynecol. 1946. 44(3):487–491.

Matovelo, D.; Ng'Walida, N. Hemoperitoneum in advanced abdominal pregnancy with a live baby: a case report. BMC research notes. 2014. 7 (1); 106.

Hailu FG, Yihunie GT, Essa AA, Tsega WK. Advanced abdominal pregnancy, with live fetus and severe preeclampsia, case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2017. 17(1):243.

Nassali MN, Benti TM, Bandani-Ntsabele M, Musinguzi E. A case report of an asymptomatic late term abdominal pregnancy with a live birth at 41 weeks of gestation. BMC Res Notes. 2016. 19 (9):31.

Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2020 May 15;101(10):599-606.

Rohilla M, Joshi B, Jain V, Neetimala, Gainder S. Advanced abdominal pregnancy: a search for consensus. Review of literature along with case report. Arch Gynecol Obstet. 2018. 298(1):1-8.

Tucker K, Bhardwaj NR, Clark E, Espey E. Delayed diagnosis and management of second trimester abdominal pregnancy. BMJ Case Rep. 2017. 1.

Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. Obstet Gynecol. 1987 Mar;69(3 Pt 1):333-7. PMID: 3822281.

Nkusu Nunyalulndho D, Eintrerz EM (2008) Advanced abdominal pregnancy: case report and review of 163 cases reported since 1946. Rural Remote Health 8(4):1087

Chen Y, Peng P, Li C, Teng L, Liu X, Liu J, Cao D, Zhu L, Lang J. Abdominal pregnancy: a case report and review of 17 cases. Arch Gynecol Obstet. 2022

Ansong E, Illahi GS, Shen L, Wu X. Analyzing the clinical significance of postoperative methotrexate in the management of early abdominal pregnancy: analysis of 10 cases. Ginekol Pol. 2019;90(8):438-443.

Hymel JA, Hughes DS, Gehlot A, Ramseyer AM, Magann EF. Late Abdominal Pregnancies (≥20 Weeks Gestation): A Review from 1965 to 2012. Gynecol Obstet Invest. 2015;80(4):253-8.

Ramanathan S, Raghu V, Ladumor SB, Nagadi AN, Palaniappan Y, Dogra V, Schieda N. Magnetic resonance imaging of common, uncommon, and rare implantation sites in ectopic pregnancy. Abdom Radiol (NY). 2018. 43(12):3425-3435.

Lockhat F, Corr P, Ramphal S, Moodley J. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of extra-uterine abdominal pregnancy. Clin Radiol. 2006. 61(3):264-9.

Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL (2016). Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. JAMA 316(9):952–961.

Chan A, Rampersad FS, Ramsundar A, Boodram A, Rampersad R. The Use of Contrast-Enhanced Multidetector Computed Tomography Imaging in Advanced Abdominal Pregnancy. Cureus. 2022. 14(2):e22542.

Patel C, Feldman J, Ogedegbe C. Complicated abdominal pregnancy with placenta feeding off sacral plexus and subsequent multiple ectopic pregnancies during a 4-year follow-up: a case report. J Med Case Rep. 2016.11 (10):37.

Ozen M, Birmingham E, Hoffman M, Raissi D. Non-surgical management of abdominal ectopic pregnancy with uterine artery embolization. Radiol Case Rep. 2022 Mar 19;17(5):1631-1633.

Yasumoto K, Sato Y, Ueda Y, Ito T, Kawaguchi H, Nakajima M, Muneshige A. Expectant management for abdominal pregnancy. Gynecol Minim Invasive Ther. 2017. 6(2):82-84.

Zuñiga LA, Alas-Pineda C, Reyes-Guardado CL, Melgar GI, Gaitán-Zambrano K, Gough S. Advanced Abdominal Ectopic Pregnancy with Subsequent Fetal and Placental Extraction: A Case Report. Biomed Hub. 2022. 7(1):42-47.

Nielsen SK, Møller C, Glavind-Kristensen M. Abdominal ectopic pregnancy. Ugeskr Laeger. 2020. 182(15):V08190467.

Gurjar R. Full-Term Live Secondary Abdominal Pregnancy: A Rare Case Report. J Obstet Gynaecol India. 2019 Apr;69(Suppl 1):36-39.

Makrigiannakis A, Raissaki M, Vrekoussis T, Patramani S, Makrygiannakis F, Kholcheva N, Tsetis D. Splenic pregnancy treated with transcatheter embolization and methotrexate. Arch Gynecol Obstet. 2021. 303(1):55-59.

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018. 131(3):e91-e103.

Fornazari VA, Szejnfeld D, Elito Júnior J, Goldman SM. Interventional radiology and endovascular surgery in the treatment of ectopic pregnancies. Einstein (Sao Paulo). 2015. 13(1):167-9.

Wang X, Ma D, Zhang Y, Chen Y, Zhang Y, Liu Z, Bi X, Wu X, Fan J. Rare heterotopic pregnancy after frozen embryo transfer: a case report and literature review. BMC Pregnancy Childbirth. 2020. 20(1):542.

Frischhertz S, Eubanks-Bradley J, Gilbert P. Endovascular Therapy for Abdominal Pregnancy. Ochsner J. 2019. 19(2):74-76.

Marcellin L, Ménard S, Lamau MC, Mignon A, Aubelle MS, Grangé G, Goffinet F. Conservative management of an advanced abdominal pregnancy at 22 weeks. AJP Rep. 2014. 4(1):55-60.

Marcelin C, Kouchner P, Bintner M, Linard M, Boukerrou M, Goupil J. Placenta embolization of advanced abdominal pregnancy. Diagn Interv Imaging. 2018. 99(4):265-266.

A INFLUÊNCIA DO HIPERANDROGENISMO SOBRE A SEXUALIDADE DE MULHERES PORTADORAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Antônio Roberto Cerqueira Losacco[1]

Prof. Dr. Luís Carlos Sakamoto[2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.
E -mail: betolosacco@hotmail.com

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma doença endócrinometabólica que cursa clinicamente com hirsutismo e acne decorrente da hiperandrogenemia, amenorreia devido os ciclos anovulatórios e esterilidade. O aspecto da dificuldade de uma gestação não pode ser compreendida como uma visão simplista da anovulação, mas, que, se estende sobre a sexualidade dessas mulheres sob o ponto de vista estético. **Objetivo**: Descrever a influência do hiperandrogenismo sobre a sexualidade das mulheres portadoras de SOP com diagnóstico de esterilidade. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo realizado por meio de revisão bibliográfica, entre abril e agosto de 2022, sobre a temática da relação entre a SOP e infertilidade em artigos nacionais e internacionais. Utilizou-se artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), The New England Journal Of Medicine e MedLine/PubMed (US National Library of Medicine). **Resultados:** As manifestações físicas de hirsutismo decorrentes do hiperandrogenismo podem interferir sobre a atividade sexual através da redução da libido. As modificações hormonais presentes nas pacientes com SOP podem interferir sobre a saúde reprodutiva. O tratamento se dá por meio da mudança no estilo de vida em mulheres obesas, melhorando hábitos alimentares e com a prática de exercícios. A infertilidade é tratada através da utilização de medicamentos como o letrozole. **Conclusão:** A SOP pode influenciar negativamente sobre a sexualidade por diversos meios, desde alterações físicas que

diminuem a autoestima, como o hirsutismo, obesidade e acne, e também por meio da modificação nos hormônios sexuais causadas pela própria síndrome.

Palavras-chave: Síndrome dos ovários policísticos; esterilidade; hiperandrogenismo; sexualidade.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine-metabolic disease that courses clinically with hirsutism and acne due to hyperandrogenemia, amenorrhoea due to anovulatory cycles and sterility. The aspect of the difficulty of a pregnancy cannot be faced with a simplistic view of anovulation, but which extends over the sexuality of these women from the aesthetic point of view. **Objective:** To describe the influence of hyperandrogenism on the sexuality of women with PCOS with a diagnosis of sterility. **Methodology:** This is a study conducted through a literature review, between April 2022 and August 2022, on the theme of the relationship between PCOS and infertility in national and international articles. Scientific articles published in the Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), The New England Journal Of Medicine and MedLine/PubMed (US National Library of Medicine) were used. **Development:** The physical manifestations of hirsutism resulting from hyperandrogenism can interfere with sexual activity by reducing libido. The hormonal changes present in patients with PCOS can interfere with reproductive health. The treatment takes place through the change in lifestyle in obese women, improving eating habits and exercising. Infertility is treated through the use of medicines such as letrozole. **Conclusion:** PCOS can negatively influence sexuality by various means, from physical changes that decrease self-esteem, such as hirsutism, obesity and acne, and also through the modification of sex hormones caused by the syndrome itself.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; sterility; hyperandrogenism; sexuality.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos (SOP) se evidencia através de critérios clínicos e laboratoriais, como ciclo menstrual irregular representado pela amenorreia, hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia, e, ultrassonografia apresentando ovários aumentados com volume igual ou maior a 10 cm^3 e mais do que 12 cistos na periferia com diâmetro inferior a 1 cm (FEBRASGO, 2018; TAVARES 2019).

Na SOP, a produção excessiva de androgênios se relaciona com a atuação das adrenais e dos ovários. O aumento dos androgênios ovarianos é o mais evidente e provoca elevação da testosterona, advinda do hiperestímulo do hormônio luteinizante (LH), fortalecida pela ampliação intrínseca da secreção destes androgênios nas células da teca ou pela ação da insulina (DIAMOND; LEGRO; COUTIFARIS; ALVERO; ROBINSON; CASSON; CHRISTMAN; HUANG; HANSEN; BAKER, 2017). O hiperandrogenismo
acarreta manifestações clínicas de diferentes intensidades entre essas mulheres, como irregularidades menstruais, puberdade precoce, distúrbios psicológicos, síndrome metabólica, alopecia, seborreia, acne, hirsutismo e virilização (CAVALCANTE, 2021).

As alterações na sexualidade em mulheres com SOP estão muitas vezes associadas a níveis mais baixos de escolaridade e ao hirsutismo (PARKER; O'BRIEN; HAWRELAK; GERSH, 2022). Além da diminuição na quantidade de relações sexuais, a presença da infertilidade em muitos casos decorrente dos distúrbios relacionados à ovulação, faz com que a dificuldade para engravidar torne-se frequente nessas mulheres
(HUDDLESTON, 2021; KEMPEGOWDA; MELSON; MANOLOPOULOS; ARLT;

O'REILLY, 2020).

Esse projeto tem como finalidade contribuir com estudos recentes sobre a influência do hiperandrogenismo na sexualidade de mulheres portadoras de SOP, identificando os principais fatores, mecanismos e os desfechos envolvidos, sendo eles benéficos ou não. E por fim, elucidar, baseado nas principais evidências científicas,

qual o melhor tratamento para as mulheres que desejam engravidar (PASTOOR; TIMMAN; KLERK; BRAMER; LAAN; LAVEN, 2018; ZHAO, 2018).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo realizado por meio de revisão bibliográfica integrativa, entre abril e agosto de 2022, sobre a temática a influência do hiperandrogenismo e a sexualidade de mulheres portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos em artigos nacionais e internacionais publicados nos últimos 5 anos.

Para isso, utilizou-se artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), The New England Journal Of Medicine e MedLine/PubMed (US National Library of Medicine). Utilizando terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvidos a partir do Medical Subject Headings da US National Library of Medicine.

Para busca, foram utilizados os termos “síndrome dos ovários policísticos”; “esterilidade”; “hiperandrogenismo”; “sexualidade”.

Os critérios de inclusão foram: publicações resultantes da pesquisa utilizando os filtros descritores, nas bases de dados, publicados em português e inglês, nos anos de 2017 até 2022 e disponíveis na íntegra, sendo os critérios de exclusão: documentos que não estavam de acordo com os objetivos deste trabalho, além cartas ao editor, teses, dissertações, e artigos repetidos.

RESULTADOS

Com finalidade de esclarecer melhor sobre o tema, descrevo a seguir os principais achados (quadro 1).

No que se refere aos estudos que correlacionaram a SOP com a sexualidade, grande parte indicou uma associação significativa entre aumento da disfunção sexual e infertilidade em mulheres com SOP (MENDONÇA; ARRUDA; NOLL; CAMPOLI;

AMARAL, 2017). Vários fatores podem influenciar a função sexual, como idade, frequência de exercícios e desejo de engravidar (TIAN; RUAN; DU; WANG; YIN; CHENG; JU; MUECK, 2021).

Trata-se de um distúrbio endócrino complexo e multifatorial. As mulheres com SOP frequentemente apresentam anormalidades reprodutivas juntamente com resistência à insulina, complicações cardiovasculares, dislipidemia e obesidade. Notavelmente, a inflamação crônica se sobrepõe a essas comorbidades nessas mulheres. O quadro inflamatório como causa ou consequência da SOP causa um perfil permanente e alterado de marcadores inflamatórios na circulação e nos tecidos reprodutivos, prejudicando a maturação folicular e a ovulação subsequente. Mesmo que a ovulação seja bem-sucedida, há uma alta taxa de falhas de implantação, perda precoce da gravidez e complicações na gravidez em mulheres com SOP, e o estabelecimento de um perfil pró-inflamatório crônico pode ter um papel fundamental nesses distúrbios reprodutivos (VELEZ; SELDIN; MOTTA, 2021).

Quadro 1. Principais achados dos estudos selecionados

Autor	
	A infertilidade foi associada a um aumento da disfunção sexual feminina . As áreas da função
MENDONÇA; ARRUDA; NOLL; CAMPOLI; AMARAL, 2017	sexual mais afetadas foram lubrificação, orgasmo e satisfação. A meta-análise foi realizada em 11 dos 13 estudos comparativos. O resultado indicou uma associação significativa entre aumento da disfunção sexual e infertilidade em mulheres (WMD = -0,16, intervalo de confiança de 95% = -0,254 a -0,084, p < 0,001), e foi observada alta heterogeneidade entre os estudos (I 2 = 98,6 %, p < 0,000). A análise de metaregressão não indicou heterogeneidade (I 2 = 0,00%).

NOROOZZADEH; TEHRANI; KHOMAMI; AZIZI, 2017	A disfunção sexual foi significativamente maior em mulheres com SOP cujas mães também tinham SOP, em comparação com aquelas cujas mães não tinham (38,6 vs. 25,3%, p = 0,01). Após o ajuste para variáveis de confusão, a análise de regressão logística mostrou que as razões de chance para disfunção sexual (total) e disfunção sexual no domínio da dor foram significativamente maiores nas mulheres expostas à SOP versus as mulheres não expostas (OR 1,81, IC 95% 1,06–3,07 , p = 0,02 e 1,68, IC 95% 1,01–2,77,p = 0,04, respectivamente). O estudo demonstra disfunção sexual aumentada em mulheres com SOP cujas mães também tinham SOP.
TIAN; RUAN; DU; WANG; YIN; CHENG; JU; MUECK, 2021	A prevalência de mulheres com SOP com alto risco de FSD neste estudo é maior do que na população geral na China e maior do que em alguns outros países. Encontramos vários fatores que podem influenciar a função sexual, como idade, frequência de exercícios e desejo de engravidar. Embora vários distúrbios bioquímicos possam influenciar a função sexual de pacientes com SOP, nossos resultados destacam o papel de sinais típicos de SOP, como

	obesidade, infertilidade e sinais clínicos de hiperandrogenismo. Portanto, os médicos devem avaliar regularmente as dimensões clínicas da SOP, bem como os fatores bioquímicos em termos de possíveis efeitos na vida sexual.

WEISS; ROE; ALLISON; DODSON; KRIS-ETHERTON; KUNSELMAN; STETTER; WILLIAMS; GNATUK; ESTES, 2021	A disfunção sexual feminina é altamente prevalente entre as mulheres com SOP. Nossos achados sugerem que os tratamentos comuns para SOP, incluindo modificação intensiva do estilo de vida e a combinação de modificação intensiva do estilo de vida e ACOs, têm o potencial de melhorar a função sexual dessas mulheres; o mecanismo para essas melhorias é provavelmente multifatorial.
LOPES; RIBEIRO; REIS; SILVA; SOUZA; KOGURE; FERRIANI; LARA, 2018	Os protocolos CAT e IAT melhoraram a função sexual e reduziram a ansiedade e a depressão de mulheres com SOP. Ambos os protocolos foram semelhantes para melhorar os escores dos domínios do FSFI.
LUCA; PARRETTINI; SANSONE; CALAFIORE; JANNINI, 2021	A literatura constatou amplamente que a intimidade e a sexualidade aparecem especificamente prejudicadas pela intrusão de tratamentos e prescrições médicas. Além disso, existe uma estreita relação entre os aspectos emocionais, psicológicos e sexuais, que podem ser integrados no novo conceito de Síndrome Inferto-Sex (ISS) que pode prejudicar os resultados do tratamento de TARV. Evidências demonstram que a avaliação da função sexual é necessária em casais submetidos a diagnóstico de infertilidade e TARV.
	Seis resoluções foram criadas, debatidas e acordadas em discussão e finalmente aprovadas em sua forma

AVERSA; LA VIGNERA; RAGO; GAMBINERI; NAPPI; CALOGERO; FERLIN, 2020	final em uma reunião de consenso ao vivo realizada em 15 de abril. O resumo das resoluções são: (1) SOP é uma condição médica bem estabelecida que afeta negativamente a reprodução, a saúde geral, a saúde sexual e a qualidade de vida; (2) os sintomas e sinais da SOP aparecem precocemente na vida, principalmente em recém-nascidos do sexo feminino de portadores de SOP; (3) mulheres com SOP têm risco significativamente aumentado de complicações relacionadas à gravidez incluindo diabetes mellitus gestacional; (4) existe um equivalente masculino da SOP, e pode ter impacto na saúde metabólica e provavelmente na reprodução; (5) as evidências sustentam que a terapia médica para SOP é eficaz, racional e baseada em evidências; (6) a evidência suporta uma importante iniciativa de pesquisa para explorar possíveis benefícios da terapia nutracêutica para SOP. As resoluções propostas podem ser consideradas pontos de concordância com base nas evidências científicas atuais disponíveis.

STENER-VICTORIN; PADMANABHAN; A WALTERS; CAMPBELL; BENRICK; GIACOBINI; A DUMESIC; ABBOTT, 2020	A SOP é a principal causa de disfunção reprodutiva e metabólica feminina. Apesar de sua alta prevalência, a SOP e suas morbidades associadas são provavelmente subdiagnosticadas, com média > 2 anos e 3 médicos antes que as mulheres sejam diagnosticadas. Embora tenha sido intensamente pesquisado, a(s) causa(s) subjacente(s) da SOP ainda não foi definida. Para entender a fisiopatologia da SOP, suas origens de desenvolvimento e como prever e prevenir o início da SOP, há uma necessidade urgente de marcadores e tratamentos seguros e eficazes. Nesta revisão, detalhamos quais modelos

	animais são mais adequados para contribuir para nossa compreensão da etiologia e fisiopatologia da SOP.
PASTOOR; BOTH; TIMMAN; LAAN; LAVEN, 2020	Os pontos fortes deste estudo são a inclusão de uma ampla gama de medidas de resultados biopsicossociais, incluindo análise de DNA, um grupo de controle saudável e avaliação padronizada da excitação sexual genital e autorrelatada em um ambiente de laboratório. Com o desenho deste estudo, pretendemos fornecer uma visão sobre quais fatores biopsicossociais associados à SOP estão relacionados à função sexual e como a função sexual pode ser afetada pelo tratamento. Esses novos insights podem ajudar a melhorar o manejo clínico da SOP, melhorando a qualidade de vida.

SENE; TAHMASBI; KEYPOUR; ZAMANIAN; GOLBABAEI; AMINI-TEHRANI, 2021	A média de idade dos pacientes foi de 32,00 ± 5,00 anos. Oitenta e quatro (40,2%) pacientes, incluindo 42,2% dos pacientes com SOP e 37,6% dos casos sem SOP (P>0,05), eram suspeitos de disfunção sexual feminina (DSF). As funções mais prejudicadas em ambos os grupos foram desejo e excitação. A função sexual não foi significativamente diferente entre os grupos. No entanto, as mulheres com SOP tiveram mais problemas de orgasmo e a acne piorou sua função sexual. O FSFI total foi positivamente associado ao nível de prolactina, mas negativamente associado à obesidade central no grupo sem SOP; correlacionou-se negativamente com a duração conjugal no grupo SOP. Hormônio luteinizante (LH) e dor, nível de prolactina e lubrificação, e obesidade central e excitação foram correlacionados nas

	mulheres sem SOP. Nível de prolactina e orgasmo, duração conjugal e excitação.

AZIZI-KUTENAEE; HEIDARI; TAGHAVI; BAZARGANIPOUR, 2022	Há aumento estatisticamente significativo na taxa de gravidez química (10% vs. 0%; *p* = 0,05) e gravidez clínica (10% vs. 0%; *p* = 0,05) no grupo probiótico mais letrozol comparado ao grupo letrozol após a intervenção. Com base em nossos resultados, houve diferença estatisticamente significativa em cada domínio e soma da pontuação da função sexual antes e após a intervenção entre os grupos (*P* < 0,05). Nossos achados mostraram que, após oito semanas, o grupo probiótico mais letrozol teve uma melhora significativa nos domínios e pontuação do FSFI em comparação com o grupo letrozol sozinho. Além disso, há uma melhora significativa na média (IQR) do escore de imagem corporal no grupo probiótico [30 (4,99) vs. 40 (4,36); *P* < 0,01].
KAłUŜNA; NOMEJKO; SŁOWIńSKA; WACHOWIAK-OCHMAńSKA; PIKOSZ; ZIEMNICKA; RUCHAŁA, 2021	Neste estudo, 190 pacientes com SOP (idade média 26,34 ± 5,47 anos) e 197 CON pareados por idade (idade média 27,12 ± 4,97 anos) foram incluídos. Todos os indivíduos completaram a versão polonesa do Questionário de Satisfação Sexual (SSQ), WHO Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF) e o questionário do Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised (CESDR). Amostras de sangue em jejum foram coletadas para avaliar os perfis hormonais, lipídicos e glicêmicos. As medidas antropométricas foram coletadas. A síndrome metabólica (SM) foi avaliada de acordo com os critérios da IDF-

	AHA/NHLBI. Pacientes com SOP e EM apresentaram menor SS vs
	SOP sem EM. Não houve diferenças significativas no nível de SS, presença de sintomas depressivos ou QVRS entre SOP e CON (*P* >0,05). Correlações negativas foram encontradas entre o nível de SS e IMC, circunferência da cintura e relação cinturaestatura em mulheres com SOP. No entanto, mulheres com sobrepeso ou obesas com SOP não diferiram nos níveis de SS versus pacientes com SOP com peso normal. A dimensão social do WHOQOL-BREF foi o único preditor significativo de SS em pacientes com SOP.

VELEZ; SELDIN; MOTTA, 2021	O presente trabalho pretende fornecer evidências atuais disponíveis sobre mediadores inflamatórios e fatores de risco em mulheres com SOP, com ênfase especial na função reprodutiva. Trata-se de um distúrbio endócrino complexo e multifatorial, e as mulheres com SOP frequentemente apresentam anormalidades reprodutivas juntamente com RI, complicações cardiovasculares, dislipidemia e obesidade. Notavelmente, a inflamação crônica se sobrepõe a essas comorbidades nessas mulheres. Embora não pretendamos discutir detalhadamente o quadro inflamatório como causa ou consequência da SOP, os dados aqui apresentados mostraram que as mulheres com SOP apresentam um perfil permanente e alterado de marcadores inflamatórios na circulação e nos tecidos reprodutivos, prejudicando a maturação folicular e a ovulação subsequente. Mesmo que a ovulação seja bem-sucedida, há uma alta taxa de falhas de implantação, perda precoce da gravidez e complicações na gravidez em mulheres com SOP, e o

	estabelecimento de um perfil pró-inflamatório crônico pode ter um papel fundamental nesses distúrbios reprodutivos. Por outro lado, há necessidade de um melhor entendimento das alterações inflamatórias em mulheres com SOP, para dissecar mecanismos inflamatórios fisiológicos versus patológicos nas funções reprodutivas, o que pode ter implicações na abordagem farmacológica e terapêutica em mulheres com esta síndrome. Esperase que estudos em andamento e futuros em modelos humanos e animais esclareçam as disfunções reprodutivas de mulheres com SOP, ajudando assim a desenvolver ferramentas para melhorar a saúde reprodutiva dessas pacientes.
FEREIDOONI; JENABI; KHAZAEI; ABDOLI, 2021	No total, 60% dos pacientes relataram disfunção sexual relacionada à lubrificação, satisfação e dor como domínios de disfunção sexual. O número 109 (83,85%) deles tinha hirsutismo e esses pacientes tiveram uma pontuação menor para lubrificação (3,7 ± 1,47 vs. 4,47 ± 1,71, P=0,03), orgasmo (3,2 ± 1,34 vs. 3,95 ± 1,37, P=0,02) , satisfação (3,4 ± 1,29 vs. 3,71 ± 1,33, P=0,03) e pontuação FSFI (22,56 ± 5,78 vs. 25,42 ± 5,51, P=0,04). Mulheres com nível superior relataram maiores escores do FSFI e seus domínios. Participantes rurais tiveram uma pontuação de excitação mais alta (3,93 ± 1,4 vs. 3,37 ± 1,28, P=0,04). Além disso, as donas de casa apresentaram pontuações mais altas em relação ao desejo, dor e pontuação total do FSFI. Nossos resultados mostraram que houve uma associação significativa entre hirsutismo e escores do FSFI, em

	diferentes domínios, incluindo lubrificação, orgasmo e satisfação.
PEÑA; CODNER; WITCHEL, 2022	Esta revisão resumiu as evidências disponíveis em relação aos critérios diagnósticos da SOP para adolescentes, destacando a necessidade de utilizar dois critérios principais (critérios NIH): o primeiro é a presença de ciclos menstruais irregulares que devem ser bem definidos de acordo com o número de anos pós- menarca e o segundo é o hiperandrogenismo (clínico e/ou bioquímico). Além disso, ultrassonografia pélvica e PCOM não devem ser usados como critério para diagnóstico de SOP em adolescentes, o que impede o uso de critérios diagnósticos de SOP de Rotterdam durante a adolescência. Existe a possibilidade de usar os níveis de AMH para apoiar o diagnóstico de SOP se os adolescentes atenderem a dois critérios principais.

SHELE; GENKIL; SPEELMAN, 2020	O exercício físico faz parte das recomendações de estilo de vida para mulheres com SOP. Exercícios aeróbicos vigorosos, especialmente quando praticados de forma consistente a longo prazo e em conjunto com o monitoramento da frequência cardíaca e/ou VO_2 max, podem melhorar as medidas de sensibilidade à insulina. Melhorias nos andrógenos são mais prováveis com treinamento de resistência ou força, embora mais estudos sejam necessários para confirmação. O impacto do yoga na sensibilidade à insulina e andrógenos parece promissor e requer mais estudos. Além disso, são necessárias mais investigações para determinar os efeitos de diferentes
	formas de exercício sobre adipocinas e AMH em mulheres com SOP.
MURGEL; SIMÕES; MACIEL; SOARES; BARACAT, 2019	A revisão sistemática abrangeu 19 estudos. A análise indicou que 11 específicos e 6 gerais instrumentos foram usados para medir a função sexual em mulheres com SOP. Destes, a Função Sexual Feminina. A escala de índice foi a mais utilizada. Todos os estudos avaliaram diferentes aspectos do desempenho sexual na SOP mulheres, e nenhuma diferença foi encontrada entre mulheres com SOP e indivíduos controle. Apesar do risco potencial de viés, como homogeneidade da população do estudo, a função sexual de ambos os grupos com SOP e mulheres com ciclos menstruais regulares podem, em geral, ser semelhantes.

YE; XIE; SONG; ZHOU, 2020	O hiperandrogenismo não é apenas uma característica clínica importante na SOP, mas também desempenha um papel crítico na ocorrência e desenvolvimento da SOP. Para esclarecer sua origem e efeitos é de grande importância identificar a inibição direcionada na SOP. Revisamos o papel fisiológico do andrógeno em mulheres e o papel patológico do andrógeno na SOP, apresentamos os sinais envolvidos e destacamos o papel do andrógeno nas complicações relacionadas à SOP. Considerando os fracos efeitos das terapias antiandrogênicas em ambientes clínicos hoje em dia, é crucial esclarecer os mecanismos reguladores dos androgênios na SOP para estabelecer as melhores estratégias para a inibição direcionada.

Com base nos achados (quadro 1), 58% dos artigos encontrados, associaram infertilidade e aumento da disfunção sexual em mulheres com SOP decorrente do hiperandrogenismo. Os tópicos mais afetados foram lubrificação, orgasmo e satisfação, bem como sinais típicos de SOP, como obesidade e infertilidade.

Por outro lado, 10% dos achados descritos no Anexo 1, avaliaram diferentes aspectos do desempenho sexual nas mulheres com SOP, e nenhuma diferença foi encontrada entre esse grupo e indivíduos controle.

Discussão Síndrome dos Ovários Policísticos

A SOP é uma doença endócrino-metabólica comum nas mulheres em idade reprodutiva, tendo sua prevalência de 9 a 18%, variando de acordo com os critérios de diagnóstico empregados e a população estudada. Caracteriza-se por disfunção ovulatória e hiperandrogenismo, além de relacionar-se com complicações metabólicas e cardiovasculares. (SIDRA, 2019; SPRITZER, 2014).

O diagnóstico da SOP ainda é orientado por consensos. Os mais conhecidos estão citados no quadro 2, sendo mais utilizado o de Rotterdam, que define dois dos seguintes critérios: a) menos de seis ciclos ao ano ou amenorréia; b) hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial); c) imagens sugestivas de ovários policísticos. Além disso, com base nesses critérios é possível observar a formação de quatro fenótipos de SOP: A: oligoovulação ou anovulação, hiperandrogenismo e ovários policísticos; B: oligoovulação ou anovulação e ovários policísticos; C: hiperandrogenismo e ovários policísticos; D: oligoovulação ou anovulação e hiperandrogenismo. (FEBRASGO, 2018; TAVARES 2019).

Quadro 2. Consensos para a Síndrome de Ovários Policísticos

NIH	Rotterdam	Sociedade AE-PCOS
Presença de dois critérios	Presença de dois dos três critérios	Presença de dois critérios
Disfunção menstrual Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo	Anovulação crônica Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo Ovários policísticos	Hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo Disfunção menstrual e/ou ovários policísticos

Para todos os critérios assume-se que foram descartadas outras causas de hiperandrogenismo

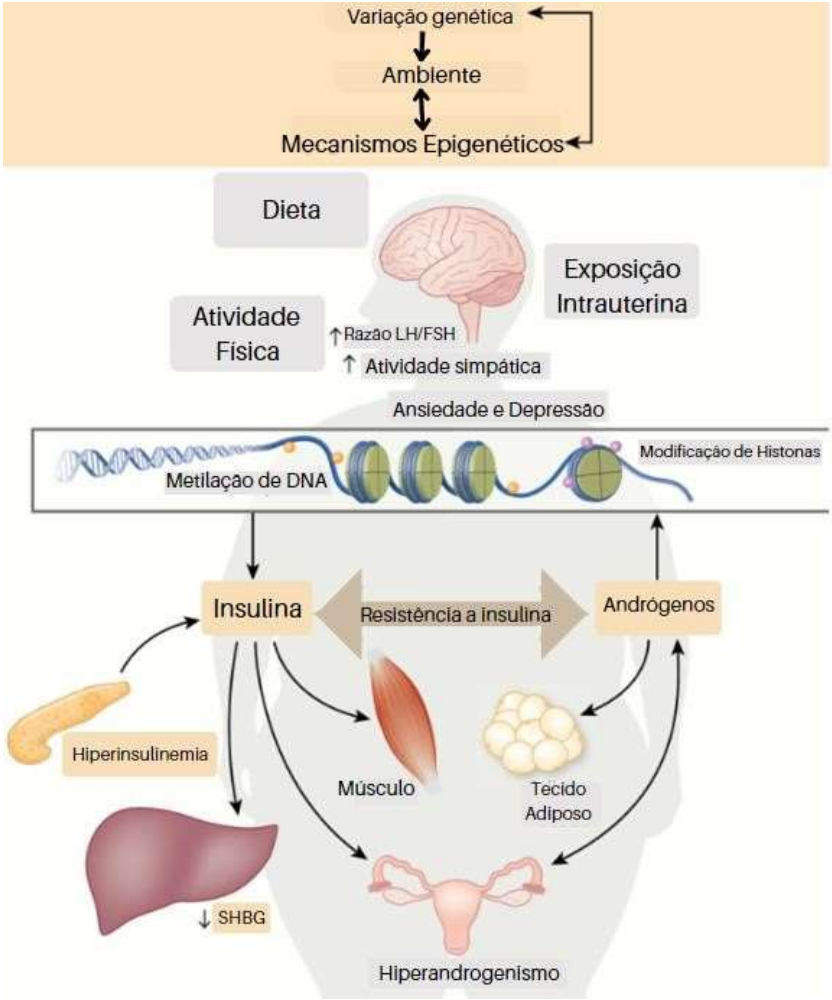
Fonte: Febrasgo (2018).

QUADRO CLÍNICO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A caracterização clínica da doença altera-se ao longo da vida. No período póspuberal as mudanças fisiológicas do eixo hipotálamo, hipófise e ovário ainda não estão completamente consolidadas, resultando em irregularidades menstruais e ciclos anovulatórios, fato que dificulta o diagnóstico da SOP na adolescência. No período de transição da menopausa, os distúrbios endócrinos se sobreporem aos ginecológicos. Nessa fase também há uma queda na produção androgênica, fato que torna difícil o diagnóstico (SPRITZER, 2014; BELLVER 2017; ABDEL-MABOUD; MENSHAWY; HASABO; ABDELRAOOF; ALSHANDIDY; EID; MENSHAWY; OUTANI; MENSHAWY, 2021).

A figura 1 revela a contribuição de fatores ambientais, epigenéticos e genéticos na fisiopatologia da SOP. A SOP é uma desordem endócrina heterogênea e sua patogênese é pouco compreendida. As evidências atuais apoiam as interações gene-ambiente e a regulação epigenética nas origens da SOP. O componente genético herdado parece abranger todos os sistemas orgânicos e funções fisiológicas, com a epigenética capaz de modificar os padrões de expressão dos genes herdados. Os elementos ambientais podem influenciar todos os componentes do desenvolvimento impactando os sistemas orgânicos, a função fisiológica e a regulação epigenética, com elementos ambientais específicos da população pensados para trazer diferenças étnicas nos subfenótipos da SOP. Embora ainda existam lacunas substanciais no conhecimento.

Figura 1. Contribuição de fatores ambientais, epigenéticos e genéticos na fisiopatologia da SOP.



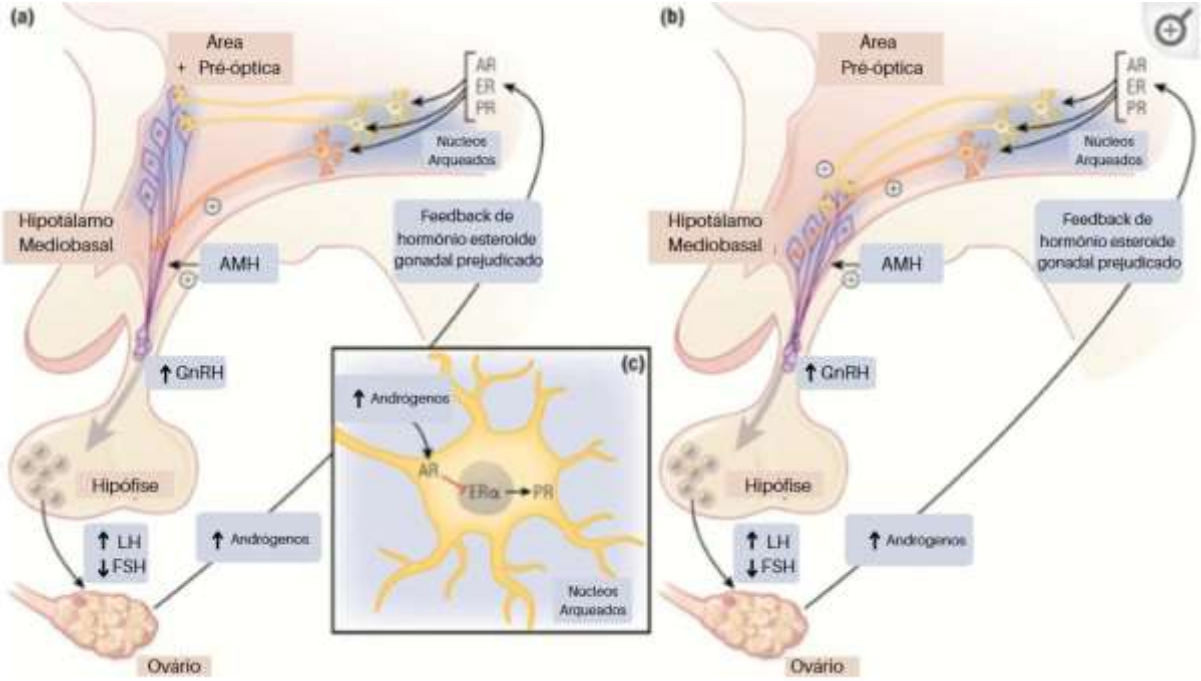
MODIFICADO da Fonte: STENER-VICTORIN; PADMANABHAN; A WALTERS; CAMPBELL; BENRICK; GIACOBINI; A DUMESIC; ABBOTT (2020).

Os mecanismos neuroendócrinos potencialmente envolvidos na mediação do desenvolvimento da SOP. Evidências indicam um papel fundamental para o sistema neuroendócrino na patogênese da SOP. O painel (A) ilustra os loops de feedback do hipotálamo-hipófise-gonadal de roedor e do painel (B) de primata.

A relação LH/FSH elevada observada em mulheres com SOP é provavelmente devido ao aumento da atividade e secreção de neurônios GnRH no prosencéfalo rostral (camundongos) e hipotálamo mediobasal (NHP e humanos). O aumento resultante na pulsatilidade do LH contribui para o desenvolvimento de características ovarianas da SOP, incluindo hiperplasia das células da teca e produção elevada de andrógenos. A sensibilidade prejudicada do feedback negativo do hormônio esteróide gonadal é indicativa de deficiências específicas do cérebro na regulação dos neurônios GnRH. Pesquisas recentes usando modelos animais identificaram que alterações na sinalização específica do cérebro de GABA, KNDy e AMH provavelmente estão envolvidas na hiperatividade do neurônio GnRH na SOP. Em modelos animais com SOP hiperandrogenizada, as anormalidades do circuito de GABA se desenvolvem antes do surgimento dos sintomas da SOP, e as fêmeas adultas exibem transmissão aumentada de GABA para neurônios GnRH, juntamente com inervação aumentada para neurônios GnRH, e ainda o bloqueio AR restaura a inervação e transmissão normais de GABA.

Os neurônios KNDy desempenham um papel fundamental na geração de pulso, no entanto, várias diferenças sutis e frequentemente ausentes no circuito KNDy foram identificadas em modelos animais hiperandrogenizados da SOP. O AMH estimula diretamente a atividade do GnRH e o excesso de AMH materno pré-natal demonstrou induzir características da SOP em camundongos, incluindo aumento das aposições GABAérgicas aos neurônios GnRH e aumento da taxa de disparo do neurônio GnRH na idade adulta.

Figura 2. Mecanismos neuroendócrinos potencialmente envolvidos na mediação do desenvolvimento da SOP.



Modificado da Fonte: STENER-VICTORIN; PADMANABHAN; A WALTERS; CAMPBELL; BENRICK; GIACOBINI; A DUMESIC; ABBOTT (2020)

EPIDEMIOLOGIA DA ESTERILIDADE

A infertilidade afeta aproximadamente 12% dos casais de todo o mundo, com prevalência geral de 5% na população em idade reprodutiva (MITCHELL; GEARY; GRAHAM; DATTA; WELLINGS; SONNENBERG; FIELD; NUNNS; BANCROFT; JONES, 2017). O diagnóstico é feito a partir da constatação de incapacidade do casal de engravidar após um ano de tentativas regulares sem o uso de qualquer tipo de contracepção (CAMPO, 2021).

HIPERANDROGENISMO E INTERFERÊNCIA SOBRE A SEXUALIDADE

Os recursos médicos possibilitam tratamentos para fertilidade, com processo de reprodução assistida, que se trata de um conjunto de técnicas que buscam viabilizar uma gestação. Entretanto, sustentar o processo de tratamento exige muito do casal, já que se fazem necessários procedimentos invasivos, dolorosos e custosos, tornando o próprio tratamento um fator de risco para os casais que se submetem a ele, sem a garantia de uma gravidez (ASHRAFI; JAHANGIRI; SADATMAHALLEH; MIRZAEI; HESARI; ROSTAMI; MOUSAVI; ZEINALOO, 2022). A experiência do tratamento revela-se, então, como um processo dinâmico, em que o comportamento de um dos cônjuges refletese na resposta emocional do outro, podendo aumentar seus níveis de estresse, ansiedade e comprometer a rotina do casal, além da qualidade da relação conjugal e sexual (SOUZA, 2017).

Uma pesquisa avaliou 16 mulheres diagnosticadas com SOP para avaliar a disfunção sexual. Os itens do questionário foram divididos nos seguintes domínios: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor. Dentre esses quesitos, a disfunção sexual na área da excitação foi a maior, presente em 98,3% das mulheres e na área do orgasmo foi a menor, presente em 18,8%. Os resultados do questionário evidenciaram que as alterações na sexualidade em mulheres com SOP está muitas vezes, associada a níveis mais baixos de educação e ao hirsutismo. Além da redução na atividade sexual, a infertilidade também está presente em muitos casos decorrente dos distúrbios relacionados à ovulação, a dificuldade de engravidar torna-se comum em pacientes com SOP. A anovulação manifesta-se clinicamente e deve ser identificada por meio de características do ciclo menstrual sendo frequente a amenorreia (DASHTI, 2016; SANCHEZ-GARRIDO; TENA-SEMPERE, 2020)

INTERFERÊNCIA DO HIPERANDROGENISMO NA INCIDÊNCIA DA ESTERILIDADE

A disfunção sexual é caracterizada como um problema que ocorre em alguma das fases da resposta sexual. Essa modificação em mulheres com SOP pode ocorrer por conta das alterações físicas que diminuem a autoestima, como o hirsutismo, obesidade e acne, e também da modificação nos hormônios

sexuais. As manifestações físicas advindas do hiperandrogenismo interferem na atividade sexual (DASHTI, 2016); (SILVA; DECOSTER; TROVA; MIMOUNI; DELLI; CHACHLAKI; YU; BOEHM; PREVOT; GIACOBINI, 2022).

Nas mulheres, as manifestações clínicas decorrentes do hiperandrogenismo ocorrem em diferentes intensidades, como acne, alopecia, seborréia, irregularidades menstruais, puberdade precoce, distúrbios psicológicos, síndrome metabólica, virilização e hirsutismo (MOLLAIOLI; CIOCCA; LIMONCIN; SANTE; GRAVINA; CAROSA;
LENZI; JANNINI, 2020). O hirsutismo é um parâmetro clínico que se caracteriza com o crescimento exacerbado de pelos terminais faciais ou corporais por conta da elevação de andrógeno ou ampliação da sensibilidade do folículo capilar para níveis normais de androgênio. Outro aspecto relevante sobre o hirsutismo está na determinação de que as mulheres com hirsutismo possuem uma amplificação da atividade da enzima 5a-redutase nos folículos pilosos, essa atividade é estimulada tanto pelo hiperandrogenismo, quanto pelo fator de crescimento insulina-like e a própria insulina. (CAVALCANTE, 2021).

Sinais como o hirsutismo podem fazer com que a mulher sinta perda de identidade e redução da libido (KęPCZYńSKA-NYK; KURYłOWICZ; NOWAK; BEDNARCZUK; AMBROZIAK, 2020). Dessa forma, muitas pacientes são prejudicadas na relação conjugal e adquirem problemas com o parceiro. Além disso, a situação gera estresse psicológico na mulher e reduz a sensação de bem estar (MOREIRA; SA; COSTA; AZEVEDO, 2013); (OSUKA; IWASE; NAKAHARA; KONDO; SAITO; BAYASULA, NAKAMURA; TAKIKAWA; GOTO; KOTANI; KIKKAWA, 2017).

As modificações hormonais presentes em pacientes com SOP e interferem na saúde reprodutiva. A proporção entre do LH e o FSH estão alteradas pelo excesso de LH. Com isso, ocorre um aumento da quantidade de androgênios que gera excesso nos níveis de estrogênios, ciclo menstrual irregular e anovulação, como importante fator para a infertilidade (DASHTI, 2016; (SILVA; PRESCOTT; CAMPBELL, 2018).

A relação entre obesidade e SOP é complexa. Alguns estudos sugerem que existe relação entre a adiposidade e a gravidade das manifestações

clínicas das mulheres com essa síndrome, ou seja, a obesidade pode agravar o quadro clínico da paciente, exacerbando os sintomas, os distúrbios metabólicos e reprodutivos que estão associados comumente à SOP (TAVARES & BARROS, 2019; PUTTABYATAPPA; PADMANABHAN, 2018).

A obesidade como fator isolado, afeta o ciclo menstrual das mulheres, alterando seu padrão (FERNANDEZ; MOORE; VAN RYSWYK; VARCOE; RODGERS; MARCH; MORAN; AVERY; MCEVOY; DAVIES, 2018). Um estudo evidenciou que todas as mulheres obesas portadoras de SOP que participaram do trabalho manifestaram anovulação, e mesmo nas mulheres obesas que não tem SOP, a anovulação esteve presente. O mesmo estudo ainda mostrou que todas as mulheres obesas com SOP tinham hiperandrogenismo, em detrimento do grupo de mulheres obesas sem a SOP, no qual nenhuma apresentou essa manifestação característica da síndrome (CAVALCANTE, 2021; (TATA; MIMOUNI; BARBOTIN; MALONE; LOYENS; PIGNY; DEWAILLY; CATTEAU-JONARD; SUNDSTRÖM-POROMAA; PILTONEN, 2018).

Os resultados de um estudo revelaram que a sexualidade tem sido vivenciada por mulheres com sobrepeso e obesidade de forma negativa. É possível constatar o complexo conjunto de aspectos fisiológicos, psíquicos e sociais que envolvem a dinâmica da obesidade feminina. Verificou-se que a abordagem multiprofissional é uma ferramenta importante para a efetividade do tratamento. Atividades visando conscientização para mudanças no estilo de vida tamvém são importantes. A atividade grupal possibilita o aprofundamento das discussões referentes às questões de saúde, uma vez que no grupo os participantes podem enfrentar melhor suas limitações, pelo resgate da autonomia e possibilidade de viver de modo mais harmônico com sua condição de saúde (CECILIO; SANCHES; RADOVANOVIC; MARCON, 2014).

TRATAMENTO

Dieta e exercícios físicos representam o tratamento de primeira linha, melhorando a resistência à insulina e retorno dos ciclos ovulatórios, mesmo na ausência de perda de peso (CAVALCANTE, 2021; (FLIEGNER; RICHTER-APPELT; KRUPP; BRUNNER, 2019).

É importante que as possibilidades para o tratamento da infertilidade sejam apresentadas para a mulher. Sobre a medicação a ser utilizada, enquanto diretrizes mais antigas recomendam a utilização de citrato de clomifeno, as mais recentes apontam o letrozol como melhor opção por possuir maior eficácia (Sidra et al. 2019).

Outro fator de relevância nesse quadro clínico é a obesidade. Se a mulher for obesa e infértil, o tratamento de primeira escolha acontece por meio da mudança no estilo de vida. No caso do tratamento não apresentar resultado, ou se a obesidade não estiver presente, a utilização de medicamentos é indicada (CALCATERRA; VERDUCI; CENA; MAGENES; TODISCO; TENUTA; GREGORIO; GIUSEPPE; BOSETTI; PROFIO, 2021). As interferências na sexualidade de mulheres com SOP necessitam de reconhecimento e intervenção precoce, para que haja o tratamento adequado. Nesses casos, depressão e ansiedade podem estar presentes e a atuação do profissional de saúde para encaminhamento psicológico é de fundamental importância para melhoria da qualidade de vida das mulheres (BELLVER, 2017).

A droga de escolha para indução da ovulação em pacientes com SOP é o citrato de clomifeno (CC), 50 a 200 mg/dia durante cinco dias, a partir do 3º, 4º ou 5º dia do ciclo. Cerca de 50% a 80% das pacientes apresentam ovulação e 40% a 50% engravidam.

Pacientes com SOP resistentes ao CC podem utilizar drogas que diminuem os níveis de insulina, isoladas ou em associação ao CC. A utilização isolada da metformina (1500mg/dia a 2000mg/dia) promove a ovulação em 78% a 96% das pacientes. Pacientes com níveis elevados de DHEAS são mais resistentes ao CC e podem beneficiar-se da administração de corticóide. A fertilização *in vitro* (FIV) pode ser utilizada nos casos em que a estimulação ovariana foi exagerada, com o objetivo de evitar o cancelamento do ciclo. Pacientes com SOP parecem ter maior risco de abortamento após FIV (CAVALCANTE, 2021).

CONCLUSÃO

O hiperandrogenismo pode influenciar negativamente sobre a sobre a sexualidade de mulheres com SOP, seja por meio da autoestima baixa oriunda das manifestações clínicas, ou por meio das alterações endócrino-metabólicas desencadeadas pela própria doença. Porém, mais trabalhos são necessários sobre essa relação, bem como novas formas de tratamento para a resolução ou redução do quadro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-MABOUD, Mohamed; MENSHAWY, Amr; HASABO, Elfatih A.; ABDELRAOOF, Mohamed Ibrahim; ALSHANDIDY, Mohamed; EID, Muhammad; MENSHAWY, Esraa; OUTANI, Oumaima; MENSHAWY, Ahmed. The comparative effectiveness of 55 interventions in obese patients with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis of 101 randomized trials. **Plos One**, [S.L.], v. 16, n. 7, p. 0254412, 19 jul. 2021. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0254412. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289030/. Acesso em: 01 out. 2022.

ASHRAFI, Mahnaz; JAHANGIRI, Nadia; SADATMAHALLEH, Shahideh Jahanian; MIRZAEI, Negin; HESARI, Naiiere Gharagozloo; ROSTAMI, Frahnaz; MOUSAVI, Seyedeh Saeedeh; ZEINALOO, Mona. Does prevalence of sexual dysfunction differ among the most common causes of infertility? A cross-sectional study. **Bmc Women'S Health**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 2-8, 27 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01708-y. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9044873/. Acesso em: 25 set. 2022.

AVERSA, Antonio; LAVIGNERA, Sandro; RAGO, Rocco; GAMBINERI, Alessandra; NAPPI, Rossella E.; CALOGERO, Aldo E.; FERLIN, Alberto. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: expert consensus resolutions. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 11516, n. 11, 11 ago. 2020. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00516. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431619/. Acesso em: 27 set. 2022.

ÁVILA, Márcio Augusto Pinto de. Síndrome dos ovários policísticos: implicações da disfunção metabólica. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 41, p. 106-111, 25 jan. 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rcbc/a/TPyz45bFx8gzsbcqzWdtqJK/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 25 jan. 2022.

AZIZI-KUTENAEE, Maryam; HEIDARI, Solmaz; TAGHAVI, Seyed-Abdolvahab; BAZARGANIPOUR, Fatemeh. Probiotic effects on sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a double blinded randomized controlled trial. **Bmc Women'S Health**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1-2, 12 set. 2022. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01955-z. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9465857/. Acesso em: 01 out. 2022.

BELLVER, José; RODRÍGUEZ-TABERNERO, Luis; ROBLES, Ana; MUÑOZ, Elkin; MARTÍNEZ, Francisca; LANDERAS, José; GARCÍA-VELASCO, Juan; FONTES, Juan; ÁLVAREZ, Mónica. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. **Journal Of Assisted Reproduction And Genetics**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 25-39, 27 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s10815017-1047-7. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-017-10477#citeas. Acesso em: 25 set. 2022.

CALCATERRA, Valeria; VERDUCI, Elvira; CENA, Hellas; MAGENES, Vittoria Carlotta; TODISCO, Carolina Federica; TENUTA, Elisavietta; GREGORIO, Cristina; GIUSEPPE, Rachele de; BOSETTI, Alessandra; PROFIO, Elisabetta di. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: the role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 1848, 28 maio 2021. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/nu13061848. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8228678/. Acesso em: 28 set. 2022.

CAMPO, Suzana Oliveira. INFERTILIDADE FEMININA E CONJUGALIDADE: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. **Phenomenological Studies - Revista da Abordagem Gestáltica**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 279-290, jan. 2021. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rag/v27n3/v27n3a04.pdf. Acesso em: 26 jan. 2022.

CAVALCANTE, I. dos S. .; MENDES, IPG.; SILVA, MLL dos S.; BARBOSA, GSL.; HASEGAWA, LEM.; VEIGA, AVM.; FERRAZ, IC.; GOMES, FÊS.; SANTOS, LM de SA dos . Síndrome dos ovários policísticos: aspectos clínicos e impactos na saúde da mulher. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento** , *[S. l.]* , v. 10, n. 2, pág. e23810212398, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i2.12398. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12398. Acesso em: 25 jan. 2022.

CECILIO, Hellen Pollyanna Mantelo; SANCHES, Rafaely de Cássia Nogueira; RADOVANOVIC, Cremilde Aparecida Trindade; MARCON, Sonia Silva. PERCEPTIONS OF OBESE WOMEN ON SEXUALITY. **Reme**: Revista Mineira de Enfermagem, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 955-960, out. 2014. GN1 Genesis Network.

http://dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140070. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/reme.org.br/pdf/v18n4a14.pdf. Acesso em: 26 maio 2014. 14

DASHTI S., Lattif L. A., Hamid H. A., Sani S. M., Akhtari-Zavare M., Bakar A. S. A., Sabri N. A. I. B., Ismail M., Esfehani A. J. (2016). SEXUAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN MALAYSIA. **Asian Pac J Cancer Prev**, 17 (8): 3747-51. http://journal.waocp.org/article_33048_88d7908ddc7bc886baa5077ae8cce06a.pdf. Acesso em: 10 fev. 2022.

DIAMOND, Michael P.; LEGRO, Richard S.; COUTIFARIS, Christos; ALVERO, Ruben; ROBINSON, Randal D.; CASSON, Peter A.; CHRISTMAN, Gregory M.; HUANG, Hao; HANSEN, Karl R.; BAKER, Valerie. Sexual function in infertile women with polycystic ovary syndrome and unexplained infertility. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 217, n. 2, p. 191.1-191.19, ago. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.034. Acesso em: 25 set. 2022.

FEBRASGO. **Síndrome dos Ovários Policísticos na adolescência**: como fazer o diagnóstico na síndrome de ovários policísticos?. Como fazer o diagnóstico na Síndrome de Ovários Policísticos?. 2018. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/310-sindrome-dos-ovarios-policisticos-naadolescencia?highlight=WyJzb3AiXQ==. Acesso em: 25 jan. 2022.

FEREIDOONI, Bitabita; JENABI, Ensieh; KHAZAEI, Salman; ABDOLI, Sara. Sexual function among women with polycystic ovary syndrome (PCOS) in the west of Iran: a cross-sectional study. **International Journal Of Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 3, n. 16, dez. 2021. Royan Institute, Iranian Academic Center for Education Culture and Research (ACECR). http://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2021.531195.1129. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9396011/. Acesso em: 01 out. 2022.

FERNANDEZ, Renae; MOORE, Vivienne; VAN RYSWYK, Emer; VARCOE, Tamara; RODGERS, Raymond; MARCH, Wendy; MORAN, Lisa; AVERY, Jodie; MCEVOY, Doug; DAVIES, Michael. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. **Nature And Science Of Sleep**, [S.L.], v. 10, p. 45-64, fev. 2018. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.2147/nss.s127475. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799701/. Acesso em: 30 set. 2022.

FLIEGNER, Maike; RICHTER-APPELT, Hertha; KRUPP, Kerstin; BRUNNER, Franziska. Sexual Function and Socio-Sexual Difficulties in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). **Geburtshilfe Und Frauenheilkunde**, [S.L.], v. 79, n. 05, p. 498-509, maio 2019. Georg Thieme Verlag KG. http://dx.doi.org/10.1055/a-0828-7901. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529231/. Acesso em: 28 set. 2022.

HUDDLESTON, Heather G.. Sexual dysfunction in polycystic ovary syndrome: a complex entity that may find improvement with the simplest of solutions. **Fertility And Sterility**, San Francisco, v. 115, n. 2, p. 332-333, fev. 2021. Disponível em:

https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)32756-4/fulltext. Acesso em: 25 set. 2022.

JUNQUEIRA, Paulo Augusto de Almeida. Síndrome dos ovários policísticos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, Sp, v. 1, n. 49, p. 1-23, jan. 2003. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ramb/a/bjgCw87FBPgbNFskTS7jgsh/?lang=pt. Acesso em: 25 jan. 2022.

KAłUŜNA, Małgorzata; NOMEJKO, Agnieszka; SłOWIńSKA, Aleksandra; WACHOWIAK-OCHMAńSKA, Katarzyna; PIKOSZ, Katarzyna; ZIEMNICKA, Katarzyna; RUCHAłA, Marek. Lower sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. **Endocrine Connections**, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 1035-1044, 1 set. 2021. Bioscientifica. http://dx.doi.org/10.1530/ec-21-0257. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428045/. Acesso em: 01 out. 2022.

KEMPEGOWDA, Punith; MELSON, Eka; MANOLOPOULOS, Konstantinos N.; ARLT, Wiebke; O'REILLY, Michael W.. Implicating androgen excess in propagating metabolic disease in polycystic ovary syndrome. **Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism**, [S.L.], v. 11, p. 204201882093431, jan. 2020. SAGE Publications. http://dx.doi.org/10.1177/2042018820934319. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315669/. Acesso em: 01 out. 2022.

KęPCZYńSKA-NYK, A.; KURYłOWICZ, A.; NOWAK, A.; BEDNARCZUK, T.; AMBROZIAK, U.. Sexual function in women with androgen excess disorders: classic forms of congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovary syndrome. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 505-513, 15 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s40618-020-01332-3. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7878262/. Acesso em: 30 set. 2022.

LOPES, Iris Palma; RIBEIRO, Victor Barbosa; REIS, Rosana Maria; SILVA, Rafael Costa; SOUZA, Hugo Celso Dutra de; KOGURE, Gislaine Satyko; FERRIANI, Rui Alberto; LARA, Lúcia Alves da Silva. Comparison of the Effect of Intermittent and Continuous Aerobic Physical Training on Sexual Function of Women With Polycystic Ovary Syndrome: randomized controlled trial. **The Journal Of Sexual Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1609-1619, nov. 2018. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.09.002. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1743609518311640. Acesso em:
25 set. 2022.

LUCA, G.; PARRETTINI, S.; SANSONE, A.; CALAFIORE, R.; JANNINI, E. A.. The Inferto-Sex Syndrome (ISS): sexual dysfunction in fertility care setting and

assisted reproduction. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [S.L.], v. 44, n. 10, p. 2071-
2102, 6 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s40618-021-01581-w. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421318/. Acesso em: 25 set. 2022.

MENDONÇA, Carolina R. de; ARRUDA, Jalsi T.; NOLL, Matias; CAMPOLI, Paulo M. de O.; AMARAL, Waldemar N. do. Sexual dysfunction in infertile women: a systematic review and meta-analysis. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [S.L.], v. 215, p. 153-163, ago. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211517302877. Acesso em: 25 set. 2022.

MITCHELL, Kr; GEARY, R; GRAHAM, Ca; DATTA, J; WELLINGS, K; SONNENBERG, P; FIELD, N; NUNNS, D; BANCROFT, J; JONES, Kg. Painful sex (dyspareunia) in women: prevalence and associated factors in a british population probability survey. **Bjog**: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, [S.L.], v. 124, n. 11, p. 1689-1697, 25 jan. 2017. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/14710528.14518. Disponível em: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/14710528.14518. Acesso em: 25 set. 2022.

MOLLAIOLI, Daniele; CIOCCA, Giacomo; LIMONCIN, Erika; SANTE, Stefania di; GRAVINA, Giovanni Luca; CAROSA, Eleonora; LENZI, Andrea; JANNINI, Emmanuele Angelo Francesco. Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. **Reproductive Biology And Endocrinology**, [S.L.], v. 18, n. 1, 17 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s12958-019-0557-9. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025405/. Acesso em: 27 set. 2022.

MOREIRA, Simone da Nóbrega Tomaz; SA, Joceline Cássia Ferezini de; COSTA, Eduardo Caldas; AZEVEDO, George Dantas de. Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 35, n. 11, p. 503-510, nov. 2013. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032013001100005. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbgo/a/wgXnMY6rMX9JxGLrsZCN6yq/?lang=pt. Acesso em: 10 fev. 2022.

MURGEL, Ana Carolina Firmino; SIMÕES, Ricardo Santos; MACIEL, Gustavo Arantes Rosa; SOARES, José Maria; BARACAT, Edmund Chada. Sexual Dysfunction in Women With Polycystic Ovary Syndrome: systematic review and meta-analysis. **The Journal Of Sexual Medicine**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 542-550, abr. 2019. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.01.313.

Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833151/. Acesso em: 17 out. 2022.

NOROOZZADEH, Mahsa; TEHRANI, Fahimeh Ramezani; KHOMAMI, Mahnaz Bahri; AZIZI, Fereidoun. A Comparison of Sexual Function in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Whose Mothers Had PCOS During Their Pregnancy Period with Those Without PCOS. **Archives Of Sexual Behavior**, [S.L.], v. 46, n. 7, p. 2033-

2042, 9 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s10508-016-0919-8. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10508-016-0919-8#citeas. Acesso em: 25 set. 2022.

NOROOZZADEH, M; TEHRANI, F Ramezani; MOBARAKABADI, S Sedigh; FARAHMAND, M; DOVOM, M Rostami. Sexual function and hormonal profiles in women with and without polycystic ovary syndrome: a population-based study. **International Journal Of Impotence Research**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 1-6, 22 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2016.35. Disponível em: https://www.nature.com/articles/ijir201635#citeas. Acesso em: 25 set. 2022.

OSUKA, S., IWASE, A., NAKAHARA, T., KONDO, M., SAITO, A., BAYASULA, NAKAMURA, T., TAKIKAWA, S., GOTO, M., KOTANI, T., & KIKKAWA, F. (2017). Kisspeptin in the Hypothalamus of 2 Rat Models of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*, *158*(2), 367–377. https://doi.org/10.1210/en.2016-1333. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27983870/. Acesso em: 28 set. 2022

PARKER, Jim; O'BRIEN, Claire; HAWRELAK, Jason; GERSH, Felice L.. Polycystic Ovary Syndrome: an evolutionary adaptation to lifestyle and the environment. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 1336, 25 jan. 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19031336. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8835454/. Acesso em: 01 out. 2022.

PASTOOR, Hester; BOTH, Stephanie; TIMMAN, Reinier; LAAN, Ellen T.M.; LAVEN, Joop S.e.. Sexual Function in Women With Polycystic Ovary Syndrome: design of an observational prospective multicenter case control study. **Sexual Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 718-729, dez. 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2020.07.002. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7691880/. Acesso em: 28 set. 2022.

PASTOOR, Hester; TIMMAN, Reinier; KLERK, Cora de; BRAMER, Wichor M; LAAN, Ellen Tm; LAVEN, Joop Se. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Biomedicine Online**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 750-760, dez. 2018. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.09.010. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648318304863. Acesso em: 25 set. 2022.

PEÑA, Alexia S.; CODNER, Ethel; WITCHEL, Selma. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: literature review. **Diagnostics**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 1931, 10 ago. 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12081931. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9406411/. Acesso em: 01 out. 2022.

PUTTABYATAPPA, Muraly; PADMANABHAN, Vasantha. Ovarian and extra-ovarian mediators in the development of polycystic ovary syndrome. **Journal Of Molecular Endocrinology**, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 161-184, nov. 2018. Bioscientifica. http://dx.doi.org/10.1530/jme-18-0079. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192837/. Acesso em: 30 set. 2022.

SANCHEZ-GARRIDO, Miguel A.; TENA-SEMPERE, Manuel. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. **Molecular Metabolism**, [S.L.], v. 35, p. 100937, maio 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7115104/. Acesso em: 30 set. 2022.

SENE, Azadeh Akbari; TAHMASBI, Bita; KEYPOUR, Farideh; ZAMANIAN, Hadi; GOLBABAEI, Fahimeh; AMINI-TEHRANI, Mohammadali. Differences in and Correlates of Sexual Function in Infertile Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. **International Journal Of Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-2, jan. 2021. Royan Institute, Iranian Academic Center for Education Culture and Research (ACECR). http://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2021.6206. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7838754/. Acesso em: 30 set. 2022.

SHELE, Grei; GENKIL, Jessica; SPEELMAN, Diana. A Systematic Review of the Effects of Exercise on Hormones in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Journal Of Functional Morphology And Kinesiology**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 35, 31 maio 2020. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/jfmk5020035. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7739243/. Acesso em: 01 out. 2022.

SIDRA, Syeda. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. **Plos One**, v. 10, n. 14, p. 1-17, out. 2019. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0223329. Acesso em: 25 jan. 2022.

SILVA, Mauro S. B.; DECOSTER, Laurine; TROVA, Sara; MIMOUNI, Nour E.H.; DELLI, Virginia; CHACHLAKI, Konstantina; YU, Qiang; BOEHM, Ulrich; PREVOT, Vincent; GIACOBINI, Paolo. Female sexual behavior is disrupted in a preclinical mouse model of PCOS via an attenuated hypothalamic nitric oxide pathway. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 119, n. 30, 22 jul. 2022. Proceedings of the National Academy of Sciences. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2203503119. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9335209/. Acesso em: 27 set. 2022.

SILVA, Mauro S.B.; PRESCOTT, Melanie; CAMPBELL, Rebecca E.. Ontogeny and reversal of brain circuit abnormalities in a preclinical model of PCOS. **Jci Insight**, [S.L.], v. 3, n. 7, 5 abr. 2018. American Society for Clinical Investigation. http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.99405. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618656/. Acesso em: 28 set. 2022.

SOUZA, Ângela Machado de. Casais inférteis e a busca pela parentalidade biológica: uma compreensão das experiências envolvidas. **Pensando Fam.**, Porto Alegre, v. 21, n. 2, p. 76-88, dez. 2017. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679494X2017000200007. Acesso em: 26 jan. 2022.

SPRITZER, Poli Mara. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Porto Alegre, v. 2, n. 58, p. 182-187, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abem/a/fXLbSCGTnFBWfvX9yRD73Pn/?lang=en. Acesso em: 25 dez. 2022.

STENER-VICTORIN, Elisabet; PADMANABHAN, Vasantha; A WALTERS, Kirsty; CAMPBELL, Rebecca e; BENRICK, Anna; GIACOBINI, Paolo; A DUMESIC, Daniel; ABBOTT, David H. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrine Reviews**, [S.L.], v. 41, n. 4, 20 abr. 2020. The Endocrine Society. http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnaa010. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279705/. Acesso em: 27 set. 2022.

TATA, Brooke; MIMOUNI, Nour El Houda; BARBOTIN, Anne-Laure; MALONE, Samuel A.; LOYENS, Anne; PIGNY, Pascal; DEWAILLY, Didier; CATTEAUJONARD, Sophie; SUNDSTRÖM-POROMAA, Inger; PILTONEN, Terhi T.. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 24, n. 6, p. 834-846, 14 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC.

http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-00355. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760445/. Acesso em: 28 set. 2022.

TAVARES, Aleide. The Prevalence of Metabolic Syndrome in the Different Phenotypes of Polycystic Ovarian Syndrome. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Pernambuco, v. 41, p. 37-43, 02 abr. 2019. Disponível em: https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1676568.pdf. Acesso em: 26 jan. 2022.

TIAN, Xuanxuan; RUAN, Xiangyan; DU, Juan; WANG, Juan; YIN, Dongmei; CHENG, Jiaojiao; JU, Rui; MUECK, Alfred O.. Sexual Function in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome and Correlation with Clinical and Biochemical Characteristics. **Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 28, n. 11, p. 3181-3192, 2 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s43032-02100612-4. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8526448/. Acesso em: 25 set. 2022.

VELEZ, Leandro M; SELDIN, Marcus; MOTTA, Alicia B. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome. **Biology Of Reproduction**, [S.L.], v. 104, n. 6, p. 1205-1217, 19 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioab050. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8785941/. Acesso em: 01 out. 2022.

WEISS, Marissa Steinberg; ROE, Andrea Hsu; ALLISON, Kelly C.; DODSON, William C.; KRIS-ETHERTON, Penny M.; KUNSELMAN, Allen R.; STETTER, Christy M.; WILLIAMS, Nancy I.; GNATUK, Carol L.; ESTES, Stepanie J.. Lifestyle modifications alone or combined with hormonal contraceptives improve sexual dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 115, n. 2, p. 474-482, fev. 2021. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.1396. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028220321506. Acesso em: 25 set. 2022.

YE, Wenting; XIE, Tingting; SONG, Yali; ZHOU, Lili. The role of androgen and its related signals in PCOS. **Journal Of Cellular And Molecular Medicine**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 1825-1837, 23 dez. 2020. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.16205. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7882969/. Acesso em: 01 out. 2022.

ZHAO, Shankun. Is polycystic ovary syndrome associated with risk of female sexual dysfunction? A systematic review and meta-analysis. **Rbmo**, [*s. l*], v. 38, n. 6, p. 979989, 28 nov. 2018.

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS MAIS RECORRENTES OBSERVADOS EM PACIENTES APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Bruna Amaraisa da Silva[1]
Tereza Manpetit[2]

[1] Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário das Américas - FAM.
E-mail: amaraiisabruna@gmail.com
[2] Docente do Curso de Psicologia do Centro Universitário das Américas - FAM.

RESUMO

Introdução: A obesidade é definida como uma doença crônica, crescente, associada a inúmeras complicações de saúde. O manejo da obesidade e suas complicações evoluíram, desde estratégias dietéticas, farmacológicas até tratamentos mais definitivos, como a cirurgia bariátrica. Entretanto, junto a esse novo panorama emerge também novos questionamentos, pois é crescente a quantidade de estudos que relacionam a intervenção cirúrgica ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. Nesse sentido, faz-se necessário investigar os vieses que envolvem o tema em questão. **Objetivos**: o objetivo deste trabalho foi investigar as variáveis entre a intervenção cirúrgica bariátrica e suas repercussões na saúde mental dos pacientes submetidos ao procedimento. **Métodos**: Trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa, o qual os dados foram retirados de estudos científicos publicados nas bases de eletrônicas de dados *Pubmed,, LILACS*, *Scielo*-Brasil, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). **Resultados**: A técnica do Bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) é a mais prevalente, aproximadamente 75%, seguida da técnica de Gastrectomia em manga. Somando-se a isso acredita-se que devido às alterações fisiológicas provenientes do procedimento cirúrgico RYGB, contribuam para a predisposição de transtornos psiquiátricos, seja por alteração na farmacocinética, na absorção, alterações no processamento de recompensa cerebral ou nos fatores psicossociais. Os transtornos psiquiátricos mais encontrados foram: Transtornos decorrentes do uso de substâncias, o álcool, em 57% dos artigos pesquisados,

seguido por transtornos de ansiedade, observado em 42%, em paridade com os transtornos do humor, em especial a depressão, também com 42% de prevalência. Além disso, os transtornos de compulsão alimentar foram observados em 28%, ademais foram enumerados transtornos psiquiátricos não especificados, correspondendo a 40% dos resultados. **Conclusão**: é de suma importância que novas pesquisas sejam realizadas, visto que pouco se sabe sobre as repercussões inerentes a cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: Obesidade. Transtornos psiquiátricos. Cirurgia bariátrica. Saúde mental.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is defined as a chronic, growing disease associated with numerous health complications. The management of obesity and its complications have evolved from dietary and pharmacological strategies to more definitive treatments, such as bariatric surgery. However, along with this new scenario, new questions also emerge, as there is a growing number of studies that relate surgical intervention to the development of psychiatric disorders, including anxiety, depression and substance abuse, especially alcohol. In this sense, it is necessary to investigate the biases that involve the theme in question. **Objectives**: the objective of this study was to investigate the variables between bariatric surgery and its repercussions on the mental health of patients undergoing the procedure. **Methods**: This is an integrative literature review, in which the data were taken from scientific studies published in the electronic databases Pubmed, LILACS, Scielo-Brasil, Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM), Brazilian Society of Bariatric and Metabolic Surgery (SBCBM).**Results**: The Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) technique is the most prevalent, approximately 75%, followed by the sleeve Gastrectomy technique. In addition, it is believed that due to the physiological changes resulting from the RYGB surgical procedure, they contribute to the predisposition of psychiatric disorders, either by changes in pharmacokinetics, absorption, changes in brain reward processing or psychosocial factors. The most common psychiatric disorders were: Disorders resulting from substance use, alcohol, in 57% of the articles surveyed, followed by anxiety disorders, observed in 42%, in parity with mood disorders, especially depression, also with 42% prevalence. In addition, binge eating disorders were observed in 28%, in addition, unspecified psychiatric disorders were listed, corresponding to 40% of the results. **Conclusion**: it is extremely important that further research be carried out, since little is known about the repercussions inherent to bariatric surgery.

Keywords: Obesity. Psychiatric disorders. Bariatric surgery. Mental health.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como sendo o acúmulo excessivo de gordura corporal, diretamente relacionado com o aumento da morbimortalidade. A obesidade como sendo uma doença crônica, complexa e multifatorial, associada ao comprometimento físico e mental, a qual inclui inúmeras facetas de uma doença ainda estigmatizada de difícil resolução, responsável por inúmeras complicações, agravos de doenças e redução da expectativa de vida[1,2,3].

Estima-se que no mundo existam 1,6 bilhões de pessoas adultas acima do peso, sendo 400 milhões consideradas obesas. No Brasil, cerca de 60% da população sofre com o excesso de peso. É possível observar que existe uma pandemia que acomete crianças, adultos e idosos[1,4].

A classificação da obesidade se baseia pelo parâmetro de Índice de Massa Corporal (IMC), que é calculado ao dividir o peso (em quilos) pelo quadrado da altura (em metros). O IMC é padronizado e utilizado pela OMS e permite classificar os graus de obesidade em: peso normal ou eutrófico (IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m²), sobrepeso ou pré obesidade (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m2), obesidade grau 1 (IMC entre 30 - 34,9 Kg/m2), obesidade grau 2 (IMC entre 35 e 39,9 Kg/m2) e obesidade grau 3 (IMC maior ou igual a 40 Kg/m2). Porém, o IMC apresenta algumas limitações como idade, gênero, massa muscular e etnia, que podem influenciar sua relação com a gordura corporal. Nesse sentido, medidas antropométricas como circunferência da cintura podem ser utilizas em conjunto na avaliação da obesidade[1,2].

Atualmente, o tratamento da obesidade e suas complicações associadas é realizado por meio do manejo dietético, alteração comportamental, implementação de atividade física, farmacológico e estratégias mais definitivas, como a cirurgia bariátrica, sendo o tratamento de escolha quando todas as outras intervenções falharam. A cirurgia bariátrica ou gastroplastia ou cirurgia da obesidade ou cirurgia da redução do estômago, ou ainda cirurgia bariátrica metabólica, nomenclatura utilizada, para cirurgia com indicação metabólica, ou seja, o intuito é resolver demandas metabólicas, principalmente o diabetes mellitus tipo 2, e não o excesso de peso em si[1,2].

As indicações cirúrgicas, segundo a OMS, são: obesidade há pelo menos dois anos, idade entre 18 e 65 anos, estabilidade psicológica, falha da terapia clínica, quando essa realizada por pelo menos 2 anos sem sucesso, IMC maior ou igual a 35

Kg/m2 associado a pelo menos uma comorbidade, IMC maior ou igual a 40 Kg/m2, IMC maior que 30 Kg/m2 associado a diabetes mellitus tipo 2 refratária ao tratamento há menos de 10 anos, sendo esta última a indicação da cirurgia bariátrica metabólica[1,2].

A indicação quanto a estabilidade psicológica é de suma importância para construção e alinhamento deste estudo. É um critério que considera as seguintes precauções para a realização da cirurgia: avaliação psicológica pré-operatória, não ingerir/possuir adicção por drogas ilícitas ou álcool, entendimento da proposta cirúrgica e suas consequências e compreensão de que somente a cirurgia não garante resultados, necessitando também de seu desempenho como protagonista do processo[1,2].

Comorbidades associadas à obesidade são de extrema relevância tanto para indicação cirúrgica, quanto para proposta de intervenção, sendo as principais: diabetes mellitus, hipertensão arterial, apneia obstrutiva do sono, dislipidemia, doenças cardiovasculares e suas repercussões como, infarto agudo do miocárdio, doença arterial crônica, insuficiência cardíaca, fibrilação arterial, acidente vascular cerebral, hérnias discais, doença do refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites de repetição, esteatose hepática e depressão[5,6].

A escolha da técnica na intervenção cirúrgica deve ser individualizada e partilhada entre o paciente e a equipe profissional, visto que a cirurgia requer um acompanhamento multidisciplinar por toda a vida. Atualmente, a técnica mais realizada no Brasil é o *Bypass* gástrico, correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Entretanto, há outras técnicas, entre elas a banda gástrica ajustável, a gastrectomia de manga e o desvio biliopancreático com interruptor duodenal (ABESO)[5].

A realização da cirurgia bariátrica se baseia em dois mecanismos básicos, gerando três tipos principais de técnicas cirúrgicas: a técnica restritiva que consiste na redução do armazenamento gástrico, ou seja, diminui o tamanho do estômago; a técnica disabsortiva que diminui a absorção de nutrientes; e a técnica mista, a junção das duas primeiras[1,5].

As cirurgias restritivas, são divididas em praticamente três técnicas principais: a Gastrectomia vertical (gastrectomia “em manga” ou *sleeve*), uma das mais aplicadas no mundo. Como o próprio nome sugere, é ressecado uma parte do estômago de

maneira vertical, onde é confeccionado um tubo gástrico restrito por meio do corte e da retirada da grande curvatura e do fundo gástrico, deixando um estômago residual com volume de 150-200 ml. Outra abordagem consiste na banda gástrica ajustável laparoscópica (BGA), a qual é colocado uma espécie de pulseira ajustável na parte proximal do estômago, perto da junção esôfago-gástrica, buscando limitar a quantidade de alimento ingerido. O grau de restrição é ajustado por um portal implantado no tecido subcutâneo. O balão intragástrico é uma técnica provisória, utilizada como adjuvante no tratamento de perda ponderal e consiste na introdução, por via endoscópica, de um balão macio no estômago do paciente e distendido com solução salina, promovendo saciedade e restrição da quantidade de alimentos ingeridos[1,2,5].

As cirurgias disabsortivas atuam impedindo a absorção dos alimentos, geralmente com desvio do trânsito gastrointestinal. A técnica de derivação biliopancreática (cirurgia de Scopinaro), consiste na secção horizontal de 2⁄3 do estômago e anastomose à uma alça do íleo, dando origem à chamada “via digestiva”. Outra técnica disabsortiva é a *Switch* duodenal (cirurgia de Hess-Marceau), realizada em dois tempos: em um primeiro momento é realizado a gastrectomia vertical “em manga”, via laparoscópica, e após uma perda de peso inicial, a parte disabsortiva é realizada, ou seja, é a associação entre gastrectomia vertical e um desvio intestinal[1,2,5].

Além disso, há as cirurgias mista, a qual une os dois mecanismos em proporção similar, a técnica *Bypass* gástrico com reconstrução em Y de *Roux* (RYGB) é a mais realizada no Brasil. Nesta técnica é feita uma sequência de passos, e inicialmente é seccionada uma porção proximal do estômago para a formação de um neoestômago (ou *pouch* gástrico) de baixo volume entre 10 a 30 ml, em seguido esse mini estômago é conectado ao jejuno proximal (seccionado cerca de 40 cm após o ângulo de Treitz, ponto que demarca a transição duodenojejunal), ou seja, há uma região composta pelo estômago residual e o duodenal que foi separado (*bypass*) e, então, conectada distalmente a alça jejunal para trânsito da bile e do suco pancreático[1,2,5].

Estudos atuais comprovam que a intervenção cirúrgica é responsável pela melhora global da saúde do paciente, entretanto pesquisas relatam crescentes questões críticas, em especial no que diz respeito à saúde mental e ao cuidado do paciente após a cirurgia bariátrica. Nesse sentido, atualmente o ramo da psiquiatria

bariátrica vem emergindo como uma nova subespecialidade de extrema importância, visto que a quantidade de pessoas submetidos a tal intervenção cirúrgica é crescente em contexto global, bem como suas possíveis repercussões psiquiátricas, dentre eles transtornos ansiosos, transtornos do humor, em especial a depressão, transtornos alimentares, transtornos decorrentes do uso de substâncias, principalmente o álcool[2].

Nesse sentido, faz-se necessário uma breve apresentação/explanação sobre os transtornos psiquiátricos citados acima. Os transtornos de ansiedade, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), incluem transtornos que compartilham características de medo e ansiedade excessivos e perturbações comportamentais relacionadas. O medo é a resposta emocional à ameaça iminente real ou percebida, enquanto a ansiedade é a antecipação de ameaça futura. Esses sintomas mantém o indivíduo preparado para o enfrentamento de riscos, entretanto, quando extrapolam a condição fisiológica, causam sofrimento clínico significativo, resultando em prejuízos funcionais[7].

Dentre os transtornos do humor há a depressão, caracterizada por humor triste, vazio ou irritável, em associação com alterações somáticas e cognitivas, causando algum nível de prejuízo social ao indivíduo, com duração igual ou superior a duas semanas, não ultrapassando dois anos[7].

Os transtornos decorrentes do uso de substâncias, dentre elas o álcool, tabaco e crack/cocaína, são psicoativos capazes de aliviar momentaneamente, sensações angustiantes, e servem ao homem como mecanismo de fuga, de alento, em situações de estresse. Cabe ressaltar que não é apenas o uso de tais substâncias que acarretam o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, mas sim a disfunção entre a substância, o indivíduo e a relação entre esses com o meio social é que deriva sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos[8].

2. OBJETIVOS

Investigar as variáveis entre a intervenção cirúrgica bariátrica e suas repercussões na saúde mental dos pacientes submetidos ao procedimento.

3. METODOLOGIA

O delineamento da pesquisa foi realizado por meio de uma revisão da literatura do tipo integrativa, entre maio de 2022 a outubro de 2022, sobre a temática da relação entre a cirurgia bariátrica e suas repercussões psiquiátricas em pacientes submetidos a tal intervenção cirúrgica.

Trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa. Foi realizado, durante o período de maio a outubro de 2022, uma busca de artigos científicos nas bases de dados eletrônicas *Pubmed (National Library of Medicine*), *LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature), Scielo*-Brasil (*Scientific Eletronic Library Online*), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) e Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP). Foram utilizadas terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvidos a partir do *Medical Subject Headings* da *US National Library of Medicine*. Os descritores utilizados foram: "*obesity*", "*psychiatric disorders*", "*bariatric surgery*", "obesidade", "cirurgia bariátrica", "saúde mental". Foram incluídos estudos publicados nos últimos 6 anos, e excluídos aqueles publicados há mais de 6 anos, artigos do tipo relato de caso e tipo carta ao editor.

4. RESULTADOS

Segundo um estudo realizado durante 4 anos com 26 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, sendo 85% composto por mulheres, entre 27 e 60 anos, os quais submetidos a RYGB ou a gastrectomia vertical, todos os pacientes preencheram os critérios objetivos para o uso problemático atual do álcool, com base nas pontuações de corte dos seguintes testes: teste de identificação de transtornos por uso de álcool (AUDIT), Michigan teste de triagem de álcool (MAST) e o teste de triagem para drogas de abuso (DAST). Os resultados encontrados foram: 46% dos pacientes com histórico de abuso ou dependência de álcool, 30% com início recente de uso de álcool (após o procedimento cirúrgico), 45% com depressão maior, com potencialização de sintomas de diagnóstico passado e/ou atual e 30% com transtornos de ansiedade[9].

Um estudo avaliou o histórico de álcool antes e após a cirurgia, descreveu que 57% dos participantes endossaram o consumo de álcool após a cirurgia, e 4% apresentaram envolvimento excessivo no consumo. Constatou-se que a idade mais jovem e o uso de álcool antes da cirurgia previram uso pós-cirúrgico de álcool. Além

disso, níveis mais elevados de sintomas depressivos e padrões alimentares mal adaptativos conferem como fatores de risco para o abuso de álcool[8]. .

Em um estudo de coorte multicêntrico prospectivo de 7 anos acompanhou 2458 pacientes, sendo 78% do sexo feminino com idade média de 46 anos, e 72% submetidos a Bypass gástrico em Y de Roux (RYGB). Os participantes participaram de avaliações pré-operatórias e pós-operatórias anuais durante todo o período. Os transtornos psiquiátricos acometeram 57,4% dos pacientes, sendo relatados principalmente transtornos do humor (depressão leve a grave). No total, 0,4% morreram por uso excessivo de álcool ou outras drogas (todos submetidos a RYGB), 75% aumentaram a ingestão de álcool, 25% aumentaram o uso de drogas ilícitas e 28,6% iniciaram o uso de opioides[10].

Da mesma forma, foi analisado a manifestação de transtornos psiquiátricos em 24766 pacientes após a cirurgia bariátrica por um período de 10 anos, o qual era composto por 77% por mulheres com idade média de 42,5. Constatou-se que 39% dos pacientes desenvolveram algum tipo de transtorno psiquiátrico após cirurgia[11].

Outro estudo acompanhou 69 pacientes e se baseou na avaliação pré-cirúrgica realizada rotineiramente antes da intervenção bariátrica. Características sociodemográficas e clínicas foram coletadas por psiquiatras durante uma única consulta. Os temperamentos afetivos, a desregulação emocional e a impulsividade também foram investigadas por meio de questionários de autorrelato. Constatou-se que 48% dos pacientes apresentavam algum transtorno psiquiátrico, e destes 49% apresentavam transtorno de compulsão alimentar e 43% transtornos de ansiedade. Limitações do estudo em questão: o pequeno tamanho da amostra, a avaliação retrospectiva de transtornos psiquiátricos e os questionários de autorrelato[12].

Diante dos altos índices de consumo de álcool, buscou-se identificar como ocorre este risco de uso excessivo. Um estudo utilizou durante 19 meses, através de análises descritivas e inferenciais, os padrões do uso de álcool, prevalência de pré e pós-cirurgia bariátrica, transtornos por uso de álcool e preditores de aumento e de uso problemático de álcool após procedimento entre 69 adultos jovens com idade média de 26,5 anos, o qual 50% realizaram a RYGB. Os resultados foram: 21% com histórico de abuso de álcool e 20% desenvolveram uso abusivo de álcool após procedimento cirúrgico[13].

O acompanhamento 281 pacientes, composto por 83% de mulheres, foi realizado durante 7 anos. As análises foram divididas em três tempos: T1 (primeiros

23 meses), T2 (3 anos) e T3 (7 anos). Observou-se que, com relação à ansiedade, depressão e compulsão alimentar, houve redução de todos os sintomas em T1, apontando para melhorias significativas nos primeiros 23 meses após a operação. Já em T2 e T3 observou-se aumento de todos os indicadores de ansiedade, depressão e compulsão alimentar, apontando para o impacto transitório da perda de peso alcançada pela cirurgia bariátrica nesses sintomas. Constatou-se que 45% apresentavam transtorno de ansiedade, 58% transtorno de humor e 27% transtorno alimentar. Logo, o estudo concluiu que quanto maior o tempo após a cirurgia, mais propenso o paciente se encontra em relação as manifestações dos transtornos psiquiátricos[4].

5. DISCUSSÃO

Por conseguinte, com base na avaliação de inúmeros trabalhos científicos, foi visto que há maior incidência de uso de álcool e de drogas entre os pacientes que realizaram o Bypass gástrico em Y de Roux (RYGB). Este fato pode ser atribuído aos mecanismos de alterações na absorção de medicamentos, na farmacocinética do álcool, no processamento de recompensa cerebral e fatores psicossociais, incluindo a insatisfação pós-cirúrgica com a própria cirurgia, uma hipótese que explicaria os altos níveis de drogas e ingestão de álcool. Não está claro se esses mesmos mecanismos também explicam a maior morbimortalidade relacionada a drogas e álcool relatados. Mais pesquisas devem examinar os possíveis mecanismos de morbimortalidade relacionados aos transtornos psiquiátricos que surgem após a cirurgia bariátrica, especialmente as relacionadas a técnica Bypass gástrico em Y de Roux (RYGB)[9,10,13].

Em concomitância, adultos mais jovens e indivíduos que usam álcool com mais frequência e em maior quantidade antes da cirurgia parecem estar em maior risco de consumo de álcool pós-cirúrgico e desenvolvimento de comportamento de ingestão excessiva[9,10,13]. Além disso, pacientes com níveis mais elevados de sintomas depressivos e padrões alimentares desadaptativos antes da cirurgia, incluindo o comer emocional e o purgar, são mais propensos a se envolver em consumo excessivo de álcool após cirurgia bariátrica[4,11].

O consumo excessivo de álcool pode ser especialmente problemático, considerando que a cirurgia pode aumentar a sensibilidade ao álcool. É necessária

uma investigação mais aprofundada com esta importante subpopulação para explorar os fatores de risco para uso problemático de álcool pós-cirurgia, importância de avaliações psicológicas contínuas e a necessidade de intervenções multiprofissionais apropriadas para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, mesmo após a perda de peso[13].Somando-se a isso, devido ao aumento do risco de transtornos psiquiátricos e sintomas de uso abusivo de álcool, é evidente que a triagem, a educação do paciente pré e pós-cirurgia, a avaliação e o aconselhamento sobre problemas futuros relacionados a transtornos psiquiátricos são necessários. Estes serviços devem ser prestados a longo prazo por todo um corpo multiprofissional especializado.

6. CONCLUSÃO

Diversos estudos convergem quanto ao fato de que pacientes submetidos a cirurgia bariátrica apresentam altos índices de transtornos psiquiátricos, uso abusivo de álcool e drogas ilícitas. Fatores prévios a cirurgia como uso frequente de álcool, sintomas depressivos, padrões alimentares desadaptativos influenciam um maior risco de uso excessivo de álcool após a cirurgia bariátrica.

Os transtornos psiquiátricos causam prejuízo individual, profissional e social. Logo, é de suma importância sua identificação e diagnóstico precoce, de forma a iniciar um tratamento adequado antes de quadros mais tardios e graves. Reitera-se a necessidade de promoção à saúde, de prevenção e rastreamento do uso de substâncias no cuidado multidisciplinar contínuo no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Da mesma forma, estudos futuros devem buscar compreender as razões e os mecanismos de risco no uso de substâncias antes e depois da cirurgia bariátrica, e como influenciam na saúde mental desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Troisi A. Emergence of bariatric psychiatry as a new subspecialty. World J Psychiatry. 2022 Jan 19;12(1):108-116.

Kalarchian MA, Marcus MD. Psychosocial Concerns Following Bariatric Surgery: Current Status. Curr Obes Rep. 2019 Mar;8(1):1-9.

Mitchell, James E. Mental illness and bariatric surgery. Obesity (Silver Spring, Md.) vol. 25,5 (2017): 819.

Ribeiro GANA, Giapietro HB, Belarmino LB, Salgado-Junior W. Depression, anxiety, and binge eating before and after bariatric surgery: problems that remain. Arq Bras Cir Dig. 2018 Jun 21;31(1):e1356.

Sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica (SBCBM). Cirurgia Bariátrica – Técnicas Cirúrgicas. 5 out 2017. Disponível em: https://www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>. Acesso em: 20 de Maio de 2022.

Koball, Afton M et al. Addiction Transfer and Other Behavioral Changes Following Bariatric Surgery. The Surgical clinics of North America vol. 101,2 (2021): 323- 333.
American psychiatric association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 2014. 5.

Miller-Matero LR, Hamann A, LaLonde L, Martens KM, Son J, Clark-Sienkiewicz S, Sata M, Coleman JP, Hecht LM, Braciszewski JM, Carlin AM. Predictors of Alcohol Use after Bariatric Surgery. J Clin Psychol Med Settings. 2021 Sep;28(3):596-602.

Smith, Kathryn E et al. Problematic Alcohol Use and Associated Characteristics Following Bariatric Surgery. Obesity surgery vol. 28,5 (2018): 1248-1254.

White Ge, Courcoulas Ap, King Wc. Drug- and alcohol-related mortality risk after bariatric surgery: evidence from a 7-year prospective multicenter cohort study. Surgery for Obesity and Related Diaseases, 2019; 15(7):1160-1169.
Morgan DJR, Ho KM, Platell C. Incidence and Determinants of Mental Health Service Use After Bariatric Surgery. JAMA Psychiatry. 2020 Jan 1;77(1):60-67.

Barbuti M, Brancati GE, Calderone A, Fierabracci P, Salvetti G, Weiss F, Carignani G, Santini F, Perugi G. Prevalence of mood, panic and eating disorders in obese patients referred to bariatric surgery: patterns of comorbidity and relationship with body mass index. Eat Weight Disord. 2022 Apr;27(3):1021-1027

Spadola CE, Wagner EF, Accornero VH, Vidot DC, de la Cruz-Munoz N, Messiah SE. Alcohol use patterns and alcohol use disorders among young adult, ethnically diverse bariatric surgery patients. Subst Abus. 2017 Jan-Mar;38(1):82-87.

O USO DA ABOBOTULINUMTOXINA A (DYSPORT®) COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO DA SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA QUANDO A ONABOTULINUMTOXINA A (BOTOX®) NÃO ESTÁ DISPONÍVEL

Caio Alcântara Durante[1]

Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira[2]

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM e -mail: caio.alcantara2622@gmail.com

[2] Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

A aplicação intra-detrusora de toxina botulínica do tipo A é uma das opções terapêuticas em pacientes portadores de síndrome da bexiga hiperativa refratária ao tratamento conservador ou quando há intolerância ao uso de medicamentos por via oral. Os pacientes submetidos a estas aplicações endoscópicas apresentam, em sua maioria, uma melhora nos sintomas de urgência e urgeincontinência e, por consequência, em sua qualidade de vida. Este estudo revisou artigos os quais ocorreu o uso da Abobotulinumtoxina A (Dysport®) no tratamento desta disfunção miccional. **Metodologia:** Entre dezembro de 2021 e março de 2022 foram realizadas buscas no banco de dados PubMed utilizando os termos MeSH 'overactive bladder' e as palavras chave 'onabotulinumtoxinA', 'abobotulinumtoxinA'. Os critérios de inclusão foram artigos relatando o uso da abobotulinumtoxina A no tratamento de bexiga hiperativa emcomparação com a onabotulinumtoxina A. Como critério de exclusão utilizou-se artigos que utilizaram qualquer toxina botulínica do tipo A diferente da abobotulinumtoxina A e onabotulinumtoxina A. Vale ressaltar que nenhuma exclusão de idioma foi aplicada. As bibliografias dos artigos foram examinadas para estudos adicionais que atendessem aos critérios de inclusão. A delimitação do período ficou entre os últimos 10 anos. Ao todo, 8 dos 41 artigos identificados atenderam aos critérios de inclusão/exclusão e foram submetidos à revisão completa. **Resultados:** Dentre os artigos selecionados, 4 eram estudos prospectivos, 3 estudos retrospectivos e 1 revisão de literatura, sendo, que em sua maioria, os pacientes avaliados eram

portadores de bexiga hiperativa idiopática. A dosagem terapêutica utilizada de abobotulinumtoxina A variou de 250 a 750U e o intervalo de administração foi de 6 a 26,7 meses. A eficácia foi avaliada através de questionários validados de qualidade de vida, incontinência urinária "geral" e incontinência urinária de urgência, não sendo observadas diferenças estatisticamente relevantes em relação à onabotulinumtoxina A. Os efeitos adversos mais observados foram o aumento do resíduo pós-miccional, presença de infecção urinária e necessidade da realização de cateterismo intermitente limpo. **Discussão:** Apesar de controversa, a conversão mais indicada entre a onabotulinumtoxina A e a abobotulinumtoxina A é a 1: 2,5. Doses mais elevadas de abobotulinumtoxina A parecem estar associadas a um maior índice de complicações tais como aumento do resíduo pós-miccional, tendo como consequência o desenvolvimento de infecção urinária e necessidade de cateterismo intermitente limpo em pacientes portadores de bexiga hiperativa idiopática. Terapias repetidas com toxina botulínica são seguras e eficazes, sendo que existem evidências de que a eficácia após a primeira aplicação persiste por vários ciclos de tratamento. **Conclusão:** A abobotulinumtoxina A parece ser uma opção segura e eficaz no manejo da síndrome da bexiga hiperativa refratária, sendo conversão 1: 2,5U (abobotulinumtoxina A: onabotulinumtoxina A) a que aparenta ter eficácia clínica semelhante entre as duas formulações.

Palavras-chave: Bexiga hiperativa; hiperatividade do detrusor; onabotulinumtoxinA; abobotulinumtoxinA.

ABSTRACT

The intra-detrusor application of botulinum toxin type A is one of the therapeutic options in patients with overactive bladder syndrome that is refractory to conservative treatment or when there is intolerance to the use of oral medications. Patients undergoing these endoscopic applications show, for the most part, an improvement in symptoms of urgency and urge incontinence and, consequently, in their quality of life. This study reviewed articles in which AbobotulinumtoxinA (Dysport®) was used in the treatment of this voiding dysfunction. **Methods:** Between December 2021 and March 2022 searches were performed in the PubMed database using the MeSH terms 'overactive bladder' and the keywords 'onabotulinumtoxinA', 'abobotulinumtoxinA'. Inclusion criteria were articles reporting the use of abobotulinumtoxin A in the treatment of overactive bladder compared to onabotulinumtoxin A. As an exclusion criterion, articles were used that used any botulinum toxin type A other than abobotulinumtoxin A and onabotulinumtoxin A. that no language exclusions have been applied. The bibliographies of articles were examined for additional studies that met the inclusion criteria. The delimitation of the period was between the last 10 years. Altogether, 8 of the 41 articles identified met the inclusion/exclusion criteria and underwent full review. **Results:** Among those selected, 4 were prospective studies, 3 retrospective studies and 1 literature review, most of which were articles that were predicted for the idiopathic hyperactive possibility. The administered therapy of abobotulinum toxin A ranged from 250 to 750U and the administration interval was 6 to 267 months. The general importance of continence in quality of life was not observed in urinary continence, no statistical differences were observed in relation to the relationship between botanical continence and the most observed adverse effects of increased post-mic productivity, presence of urgency and need of performing clean intermittent catheterization. **Conclusion:** A abobotulinumtoxina A parece ser uma opção segura e eficaz no manejo da síndrome da bexiga hiperativa refratária, sendo conversão 1: 2,5U (abobotulinumtoxina A: onabotulinumtoxina A) a que aparenta ter eficácia clínica semelhante entre as duas formulações.

keywords: Overactive bladder; detrusor hyperactivity; onabotulinumtoxinA; abobotulinumtoxina

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A síndrome da bexiga hiperativa é caracterizada pela presença de urgência miccional, com ou sem a presença de incontinência urinária, geralmente associada ao aumento da frequência miccional (polaciúria) e noctúria na ausência de patologias locais. Apesar da BH não ser uma condição que ameace a saúde ou a vida dos pacientes, esta patologia traz um importante impacto na qualidade de vida de seus portadores, à medida que pode causar prejuízos psicológicos, fisiológicos, sociais, profissionais, familiares e sexuais (ZHOU *et al.*, 2019). Por isso, quando não se obtém uma resposta satisfatória ao tratamento conservador, que consiste em medidas comportamentais (micção programada, controle da ingesta de líquidos e substâncias estimulantes da bexiga) e o uso de medicações orais, terapias mais invasivas precisam ser consideradas, dando-se preferência para os tratamentos minimamente invasivos como a neuromodulação sacral e aplicação da toxina botulínica do tipo A no músculo detrusor por cistoscopia. Existem diversos tipos de toxina botulínica do tipo A, destacando-se a onabotulinumtoxina A (Botox®), cuja eficácia no tratamento da bexiga hiperativa já está bem estabelecida. Entretanto, em caso de indisponibilidade, uma aparente opção para o tratamento desta condição, seria a utilização da abobotulinumtoxina A (Dysport®) que, na dosagem adequada, poderia promover uma melhora nos sintomas e na qualidade de vida semelhantemente a onabotulinumtoxina A.

A abobotulinumtoxina A (Dysport®, Ipsen Biopharm Ltd, Slough, UK), é um subtipo de toxina botulínica do tipo A cuja forma de produção e isolamento é diferente da onabotulinumtoxina A (Botox®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA), a única toxina liberada pela *Food and Drug Association* (FDA) para tratamento da síndrome da bexiga hiperativa (A). Devido a esta distinção na forma de manufatura entre as substâncias e consequente absorção pelo organismo, as dosagens não são intercambiáveis.

Esta revisão discute achados da literatura atual sobre a terapêutica com abobotulinumtoxina A (Dysport®) em pacientes portadores de síndrome da bexiga hiperativa quando a onabotulinumtoxina A (Botox®) não está disponível. O objetivo

desse trabalho é descrever o uso da abobotulinumtoxina A (Dysport®) no tratamento desta alteração miccional buscando melhora da sintomatologia e qualidade de vida, bem como compará-la a onabotulinumtoxina A (Botox®) quanto à dose equivalência, eficácia, segurança, efeitos colaterais e complicações. Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, de abordagem qualitativa e quantitativa, documental, transversal, retrospectiva e de avaliação de saúde, onde os dados foram retirados de artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados MedLine/PubMed (*US National Library of Medicine*).

2. METODOLOGIA

Entre dezembro de 2021 e março de 2022 foram realizadas buscas no banco de dados PubMed utilizando os termos MeSH 'overactive bladder' e as palavras-chave 'onabotulinumtoxina', 'abobotulinumtoxinA'. Os critérios de inclusão foram artigos relatando o uso da abobotulinumtoxina A no tratamento de bexiga hiperativa em comparação com a onabotulinumtoxina A. Como critério de exclusão utilizou-se artigos que utilizaram qualquer toxina botulínica do tipo A diferente da abobotulinumtoxina A e onabotulinumtoxina A. Vale ressaltar que nenhuma exclusão de idioma foi aplicada. As bibliografias dos artigos foram examinadas para estudos adicionais que atendessem aos critérios de inclusão. A delimitação do período ficou entre os últimos 10 anos.

3. RESULTADOS

Foram identificados 41 artigos, sendo que apenas 8 (oito) atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Dentre os artigos selecionados, 4 (quatro) eram estudos prospectivos, 3 (três) estudos retrospectivos e 1 (uma) revisão de literatura. Em apenas um artigo, os pacientes eram portadores de bexiga hiperativa neurogênica.

Além disso, apesar de em alguns deles, a aplicação de Botox® não ter sido realizada durante o estudo, os resultados encontrados foram comparados aos já bem estabelecidos encontrados na literatura.

Os tipos de estudo, bexiga hiperativa, toxinas e dosagens utilizadas, bem como valores das amostras, encontram-se discriminadas na tabela 1.

Tabela 1: Estudos selecionados para análise

Tipo de Estudo	**Tipo de Bexiga Hiperativa**	**Amostra (n)**
Retrospectiv o	Neurogênica	211
Prospectivo	Idiopática	170
Prospectivo	Idiopática	25
Revisão de Literatura	Idiopática	-

Prospectivo	Idiopática	207
Retrospectiv o	Idiopática	59
Prospectivo	Idiopática	33
Retrospectiv o	Neurogênica	81

Estudo Toxina Botulínica (U)

Peyronnet B *et al*., 2016	
Craciun M, *et al*., 2019	Dysport® 500 e 750U
Jeffery S *et al.,* 2007	Botox® 200 U Dysport® 300U e 500U
Eldred-Evans D *et al*., 2017	Botox® 150 U Dysport® 250U e 500U
Ravindra P *et al*., 2013 Baron M *et al*., 2020.	Dysport® 500 e 750U
Abeywickrama L *et al.*, 2014.	Dysport® 750U
Peyronnet B *et al.*, 2017 Botox® 200 e 300U Dysport® 750U	Fonte: Autoria própria (2022)
Dysport® 250U Dysport® 500U	

3.1 DOSAGEM TERAPÊUTICA

Nos dois únicos estudos analisados, em que se tratou pacientes portadores de bexiga hiperativa neurogênica, Peyronnet *et al*. (2016) e Peyronnet *et al.* (2015) administraram 200U e 300U de onabotulinumtoxina A e 750U de abobotulinumtoxina A. Em geral, independente da dosagem, as taxas de sucesso obtidas foram semelhantes entre as duas toxinas, sendo que 200U Botox® obteve resultados piores em relação a 300U quando comparada a 750U de Dysport®. Já no estudo que avaliou o uso de Dysport 750U em pacientes com sintomas de IU, HND e baixa complacência da bexiga, de causa neurogênica, notou-se taxa de sucesso e de melhora dos sintomas de urge incontinência.

Nos demais estudos, em que apenas pacientes com bexiga hiperativa idiopática foram tratados, as dosagens de abobotulinumtoxina A, variaram de 250 a 750 U.

Craciun e Irwin (2019) utilizaram 250U de abobotulinumtoxina A e, apesar de não terem utilizado onabotulinumtoxina A durante o seu estudo, em comparação aos dados encontrados na literatura, os resultados em termos de sintomas e melhora nos questionários de qualidade de vida foram semelhantes. Em outro estudo, no qual foi utilizada uma maior dosagem de Dysport® (500U), também se observou melhorias significativas no resultado subjetivo e nas medidas objetivas de IU e qualidade de vida.

Na única revisão sistemática selecionada, houve a análise de três estudos. A dosagem de Dysport® variou de 250 a 750U e em todos eles se observou importante melhora nos parâmetros avaliados.

Diferentemente dos estudos citados anteriormente nos quais foram avaliados pacientes com bexiga hiperativa idiopática, Ravindra, Jackson e Parkinson (2013) utilizaram onabotulinumtoxina A (200U) e abobotulinumtoxina A (300 - 500U). Houve semelhante redução na frequência diurna, noctúria e episódios de incontinência após o tratamento. Resultados semelhantes, em relação aos sintomas, foi observado em um estudo realizado em mulheres submetidas a aplicação de 500 e 750U de Dysport®.

3.2 DURAÇÃO DO EFEITO E TEMPO DE REAPLICAÇÃO

Há uma ampla variação nos intervalos entre as aplicações de abobotulinumtoxina A. Nos estudos avaliados, o intervalo de administração foi de seis a 26,7 meses (FROHME *et al.* 2009; IRWIN *et al.* 2013).

A média de duração do efeito da ação da toxina botulínica em pacientes portadores de bexiga hiperativa neurogênica variou de sete a oito meses, sendo que a contratilidade detrusora após a aplicação, no estudo urodinâmico, evidenciou máxima melhora na décima segunda semana e uma piora da resposta terapêutica na trigésima sexta semana, evidenciada pelo retorno da incontinência (ROVNER *et al*., 2011).

Jeffery *et al.* (2007) demonstraram que 82% dos pacientes com bexiga hiperativa idiopática permaneceram continentes após, em média, nove meses da aplicação de Dysport®.

Na comparação entre Botox® (200U) e Dysport® (300 - 500U) não houve diferença estatística significativa na duração do efeito das duas toxinas utilizadas (10,65 e 10,87 meses, respectivamente). O maior intervalo, com relevância estatística, entre as aplicações foi observada em um estudo em que apenas a abobotulinumtoxina A foi utilizada: duração média entre o primeiro e a segunda administração foi de 15,2±7,2 meses e de 19,2±10 meses entre a segunda e a terceira.

Em alguns estudos onde a abobotulinumtoxina A foi a única toxina utilizada, a sua dosagem foi alterada, pois após a primeira administração, os sintomas retornaram pouco antes dos seis meses.

3.3 ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA E AVALIAÇÃO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA

Apesar de não ter ocorrido uma padronização nos instrumentos utilizados para avaliar os efeitos das toxinas, a grande maioria dos estudos analisados, fez sua avaliação através de questionários validados de qualidade de vida, incontinência urinária "geral" e incontinência urinária de urgência.

Ravindra, Jackson e Parkinson (2013) observaram uma queda importante, o que significa melhora, na pontuação média dos questionários de incontinência urinária

(ICIQ-OAB/ ICIQ-IU) em ambas as toxinas botulínicas aplicadas. Abeywickrama, Alunkaravaian e Quinlan (2013) utilizaram, além do ICIQ-SF, diário miccional e aplicação de questionário de qualidade de vida. Houve melhora importante nos sintomas, principalmente, na urgência miccional.

Craciun e Irwan (2019) analisaram homens e mulheres submetidos a aplicação de 250U de Dysport®, tendo como resultados uma melhora nos sintomas de bexiga hiperativa, avaliados pelo questionário OABSS, urgeincontinência e qualidade de vida 35%, 44,4% e 41%, respectivamente. Outros parâmetros como polaciúria e noctúria também melhoraram significativamente após o tratamento.

3.4 EVENTOS ADVERSOS

Em geral, a aplicação intra detrusora de abobotulinumtoxina A, terapia minimamente invasiva, foi bem tolerada pelos pacientes. A principal complicação foi a presença de infecção do trato urinário inferior não complicada, a qual foi resolvida com antibioticoterapia.

A presença de resíduo pós-miccional (RPM) é uma consequência da aplicação da toxina botulínica e que pode requerer algum tipo de intervenção. Ravindra, Jackson e Parkinson (2013) identificaram 103 indivíduos de um total de 208 que apresentaram algum grau de retenção urinária, sendo que destes, 47 haviam recebido onabotulinumtoxina A. Não foram todos os pacientes que necessitavam de cateterismo intermitente limpo (CIL): alguns com RPM > 150 mL (apenas os sintomáticos) e todos com RPM > 300 mL, à medida que todos tinham sintomas.

Observou-se, em um dos estudos, que o aumento da dosagem durante seu desenvolvimento, propiciou um aumento no CIL, porém os pacientes mostraram-se dispostos a esta submissão e mantiveram a sua satisfação. Além do aumento do resíduo, infecção do trato urinário (ITU) também foi observada (6%) com o procedimento.

4. DISCUSSÃO

As aplicações vesicais de Abobotulinumtoxina (Dysport®) têm demonstrado ser uma ótima opção terapêutica no manejo da bexiga hiperativa refratária (BH). Quando

se compara este tipo de toxina botulínica do tipo A com a Onabotulinumtoxina A (BOTOX®), que já mostrou sua eficácia e tolerabilidade em diversos estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, utilizando uma dose de 100U (CHAPPLE *et al.,* 2013; NITTI *et al.,* 2013) para tratamento de BH idiopática, é possível observar que os resultados obtidos são bastante semelhantes.

Sendo assim, o primeiro desafio é definir qual a dose-equivalência entre essas duas formulações. Em coortes com um menor número de aplicações e menor tempo de seguimento, as doses de abobotulinumtoxina A variaram de 250 a 750U (ABEYWICKRAMA; ARUNKALAVAINAN; QUINLAN, 2014; FROME *et al*., 2009; IRWIN *et al*., 2013). Em coortes com um menor número de aplicações e menor tempo de seguimento, as doses de abobotulinumtoxina A variaram de 250 a 750U (ABEYWICKRAMA; ARUNKALAVAINAN; QUINLAN, 2014; FROME *et al*., 2009; IRWIN *et al*., 2013). De acordo com a eficácia a curto e médio prazo, avaliadas através da aplicação de questionários validados sobre sintomas de bexiga hiperativa (p. ex., OABSS) e qualidade de vida (QoL) [2], bem como significativa melhora da incontinência urinária (ICIQ-OAB/ ICIQ-IU) em um estudo em que ambas as toxinas foram utilizadas, sugere-se que a melhor conversão seria de 3: 1U (abobotulinumtoxina A: onabotulinumtoxina A) [IRWIN *et al*., 2013; SAMPAIO *et al*., 2004).

Entretanto, essa proporção ainda não é consensual. Existem outros estudos, os quais dosagens menores de abobotulinumtoxina A foram utilizadas, e que são subsídios para a recomendação da conversão 1: 2,5 (abobotulinumtoxina A: onabotulinumtoxina A), à medida que foram encontrados resultados semelhantes e estatisticamente relevantes (RAVINDRA; JACKSON; PARKINSON, 2013). Peyronnet *et al.* (2015), em um estudo com pacientes (187) portadores de bexiga hiperativa neurogênica, em que as dosagens de Botox ® (300U) e Dysport® 750 U, observaram características importantes: a duração do efeito e a eficácia eram semelhantes entre as duas toxinas. Vale ressaltar que a dosagem já estabelecida de onabotulinumtoxina A para tratamento de bexiga hiperativa neurogênica é a de 300 U.

A aplicação de 300U e 500U, em pacientes com bexiga hiperativa idiopática, parecem estar mais associadas a complicações, tais como aumento do resíduo pós

miccional, tendo como consequência o desenvolvimento de infecção urinária e necessidade de cateterismo intermitente limpo.

Uma série de casos prospectivos com mulheres que receberam mais de três injeções de Dysport® (ABEYWICKRAMA; ARUNKALAVAINAN; QUINLAN, 2014) observaram que mesmo após a aplicação destes ciclos, houve manutenção da melhora na qualidade de vida e diminuição expressiva e duradoura na frequência urinária. A literatura atual demonstra que terapias repetidas de toxina botulínica do tipo A são seguras e eficazes em pacientes com BH. Há evidências de alta qualidade de que a eficácia após a primeira aplicação persiste em vários ciclos de tratamento.

5. CONCLUSÃO

A abobotulinumtoxina A parece ser uma opção segura e eficaz no manejo da síndrome da bexiga hiperativa refratária. A conversão 2,5U: 1 (abobotulinumtoxina A: onabotulinumtoxina A) aparenta ser a mais indicada, à medida que mostrou eficácia clínica semelhante entre as duas formulações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEYWICKRAMA, L.; ARUNKALAIVANAN, A.; QUILAN, M. Repeated botulinum toxin type A (Dysport) injections for women with intractable detrusor overactivity: a prospective outcome study. **International urogynecology journal**, v. 25, n. 5. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00192-013-2228-2. Acesso em: 13. set. 2022.

BARON, M.; AUBLÉ, A.; PARET, F; PFISTER, C.; CORNU, J. N. Long-term follow up reveals a low persistence rate of abobotulinumtoxin injections for idiopathic overactive bladder. **Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie**, v. 30, n. 12, p. 684-691. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.07.242. Acesso em: 14. set. 2022.

CHAPPLE, C.; SIEVERT, K. D.; MACDIARMID, S.; KHULLAR, V.; RADZISZEWSKI, P.; NARDO, C.; THOMPSON, C.; ZHOU, J.; HAAG-MOLKENTELLER, C. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial**. European urology**, v.64, n.2, p.249–256. 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.001. Acesso em: 20. Out. 2022.

CRACIUN, M.; IRWIN, P. P. Outcomes for Intravesical Abobotulinumtoxin A (Dysport) Treatment in the Active Management of Overactive Bladder Symptoms-A Prospective Study. **Urology**, v. 130, p. 54-58. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.04.018. Acesso em: 18. out. 2022.

ELDRED-EVANS, D.; SAHAI, A. Medium- to long-term outcomes of botulinum toxin A for idiopathic overactive bladder. **Therapeutic advances in urology**, v. 9, n. 1, p. 3-10. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1177/1756287216672180. Acesso em: 17. out. 2022.

FROHME, C; VARGA, Z; OLBERT, P.; HOFMANN, R; HEGELE, A. Wirkung von Butulitonintoxin A in der ein – und mehrmaleng Behandlung der überaktivin Blasé. **Der Urologe**, v. 49, p. 639-644. 2009. Disponível em: https://www.semanticscholar.org/paper/Wirkung-von-Botulinumtoxin%C2%A0A-in der-ein-und-der-Frohme-Varga/05d864ae464974d6243b7ca381514c92fb0e08df. Acesso em: 19. Out. 2022.

IRWIN, P.; SOMOV, P.; EKWUEME, K. Patient reported outcomes of abobotulinumtoxinA injection treatment for idiopathic detrusor overactivity: a pragmatic approach to management in secondary care. **Journal of Clinical Urology**, v. 6, n.1, p. 59-63. 2013. Disponível em: 10.1177/1875974212465577. Acesso em: 17. Out. 2022.

JEFFERY, S.; FYNES, M.; LEE, F.; WANG, K.; WILLIAMS, L.; MORLEY, R. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. **BJU International**, v. 100, n. 6, p. 1302-

1306. 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07186.x. Acesso em: 17. Out. 2022.

NITTI, V. W.; DMOCHOWSKI, R.; HERSCHORN, S.; SAND, P.; THOMPSON, C.;NARDO, C.; YAN, X.; HAAG-MOLKENTELLER, C.; EMBARK. Study Group OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. **The Journal of urology**, v,189, n. 6, p. 2186–2193. 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.12.022. Acesso em: 20. Out. 2022.

PEYRONNET, B.; ROUMIGUIÉ, M.; CASTEL-LACANAL, E.; GUILLOTREAU, J.; MARQUE.; P. RISCHMANN, P.; GAME, X. Efficacy and safety of the first and repeated intradetrusor injections of abobotulinum toxin A 750 U for treating neurological detrusor overactivity. **World journal of urology**, v. 34, n. 5, p. 755-761. 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00345-015-1666-5. Acesso em: 13. set. 2022.

PEYRONNET, B.; CASTEL-LACANAL, E.; ROUMIGUIÉ, M.; EVEN, L.; MARQUE, P.; SOULIÉ, M.; RISCHMANN, P.; GAME, X. Intradetrusor injections of onabotulinum toxin A (Botox®) 300 U or 200 U versus abobotulinum toxin A (Dysport®) 750 U in the management of neurogenic detrusor overactivity: A case control study. **Neurourol Urodyn**, v.36, n. 3, p.734-739. 2017. Disponível em: 10.1002/nau.23009. Acesso em: 18. Out. 2022.

RAVINDRA, P.; JACKSON, B. L.; PARKINSON, R. J. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox (®)) or abobotulinumtoxinA (Dysport(®)) make a difference? **BJU International**, v. 112, n. 1, p. 94-99. 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1111/bju.12028. Acesso em: 15. set. 2022.

ROVNER, E.; KENELLY, M.; SCHULTE-BLAUKOH, H.; ZHOU, J.; HAAG MOLKENTELLER, C.; DASGUPTA, P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxina in a randomized, placebo controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder**. Neurology and Urondynamics**, v. 30, n. 4. 2011. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/nau.21021. Acesso em 19. Out. 2022

SACCO, E.; BIENTINESI, R. Innovative pharmacotherapies for women with overactive bladder: where are we now and what is in the pipeline?.**International urogynecology journal**, v. 26, n. 5, p. 629-640. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00192-014-2557-9. Acesso em: 18. Set. 2022.

SAMPAIO C.; COSTA J.; FERREIRA J. J. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society,** v.19, p.129–136.2004. Disponível em: https://doi.org/10.1002/mds.20066. Acesso em: 18. Out. 2022.

ZHU, J.; HU, X.; DONG, X.; LI, L. Associations Between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis. **Female pelvic medicine & reconstructive surgery**, v.25, n. 3, p. 238–246.2019. Disponível em: https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000531. Acesso em: 18. Out. 2022.

ESTUDO DA QUALIDADE E MANEJO DA DOR EM OSTEOSSARCOMA NA ATUALIDADE: REVISÃO INTEGRATIVA

Carla Rottlisberger Souza da Silva[1]
Rodrigo Guilherme Varotti Pereira[2]

[1]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.
e -mail: crot88@gmail.com;

[2]Doutor em Ciências da Saúde, Docente Coordenador do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

O trabalho foi uma revisão bibliográfica com o objetivo de identificar como é a abordagem do manejo da dor associados ao osteossarcoma a seus sinais e sintomas. Além disso, através dos cuidados paliativos o tratamento pode ser tanto curativo quanto modificador de doença acontecendo a assistência em todos os níveis. Com a finalidade de abordar de maneira descritiva sobre sinais e sintomas da dor associados ao osteossarcoma, bem como o segmento de manejo e tratamento relacionado à dor. Tendo como estrutura de estudo uma revisão de literatura sobre a dor e seu manejo clínico e terapêutico do osteossarcoma. Por meio da análise de literatura publicada nos últimos 20 anos através de literaturas impressas, periódicos eletrônicos e relatos de caso. Sendo possível analisar os avanços e os retrocessos em relação ao tema. Sendo assim como consequência o controle da dor é importante para melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer avançado. O mecanismo pelo qual a dor é aliviada com o princípio da escala analgésica da Organização Mundial da Saúde permanece sendo o mais adequado, eficaz e seguro. Dessa forma, a revisão bibliográfica evidenciou que uma anamnese qualificada e o diagnóstico precoce são imprescindíveis, assim como novos estudos são importantes para o desenvolver de um melhor manejo e tratamento da dor desses pacientes, aprimorando assim sua sobrevida.

Palavras-chave: Osteossarcoma, manejo da dor, escada analgésica, cuidados paliativos.

INTRODUÇÃO

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) revisou o conceito de dor, após um consenso entre especialistas, no ano de 2020. Então, a dor foi definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante à associada a dano tecidual real ou potencial do tecido” [1].

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), dos cinco milhões de pessoas que morrem com neoplasia maligna a cada ano no Brasil, quatro milhões morrem com dor. Dentre os pacientes com osteossarcoma, a prevalência de dor é de mais de 50% no decorrer da doença, podendo estar presente em até mais de 90% dos indivíduos na fase avançada da doença neoplásica [2].

Considerada como um problema de saúde pública no país, a dor no paciente oncológico traz gastos financeiros com internações hospitalares, sem que haja uma melhoria de fato resolutiva para o tratamento da dor e a qualidade de vida ainda restantes. Diante do conhecimento de alta prevalência de internações, estudos e discussões foram se intensificando a respeito do manejo da dor no paciente oncológico sendo assim, têm surgido novas propostas para avaliação, intervenção e tratamentos da algia [3].

O osteossarcoma é o tumor ósseo mesenquimal maligno primário mais frequente, no qual as células cancerosas produzem matriz óssea. Crianças e adolescentes são os mais acometidos nas duas primeiras décadas de vida e o local anatômico mais inclinado a ter são as metáfises dos ossos longos. A tíbia proximal e o fêmur distal são os locais mais afetados com frequência, seguidos pelo úmero proximal [4,5].

Na maioria das vezes o quadro clínico tem acometimento de alguns meses apresentando dor e aumento de volume local. Estudos associaram altos níveis séricos de fosfatase alcalina e de desidrogenase lática para um pior prognóstico de sobrevida. Além disso, uma fratura patológica e um derrame articular mesmo raros, quando se apresentam, podem elevar as chances de recidiva local pela disseminação celular cancerígena [4].

A princípio, analgésicos simples podem ajudar no alívio da dor, porém conforme a progressão da doença tornam-se ineficazes. Dessa forma, é necessário um planejamento para avaliação da dor, procurando caracterizar aspectos básicos, se

houve mudança de padrão ou intensidade através da escala visual analógica (EVA) ou numérica ou de faces (figura 1) por exemplo [6,7].

Figura 1 – Escala da dor

Figura 1: Escala de dor.
Fonte: LEITE, N. M.; FALOPPA, F. Propedêutica ortopédica e traumatológica. Porto Alegre: Artmed, 2013.

Para o manejo da dor de maneira segura e eficaz a OMS desenvolveu uma ferramenta conhecida como Escada Analgésica (figura 2). Sendo assim, o tratamento farmacológico será melhor dirigido, associando a intensidade da dor com as classes de medicamentos indicadas para a situação necessária. De maneira geral, existem três esferas de analgésicos: não opioides (dipirona, paracetamol, anti-inflamatórios hormonais e não hormonais), os opioides e os adjuvantes (antidepressivos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, antagonistas NMDA e neurolépticos) [8,9].

Figura 2 – Escala analgésica

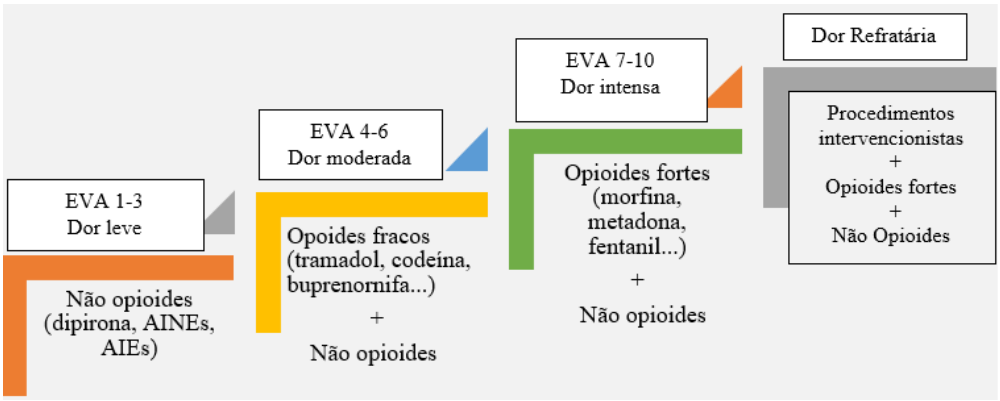


Figura 2: Escada analgésica da dor
Fonte: D'ALESSANDRO, M. P. S; PIRES, C. T.; FORTE, D.N.; [et al.]. Manual de Cuidados Paliativos. São Paulo: Hospital SírioLibanês; Ministério da Saúde; 2020.

O paciente com osteossarcoma necessita de alívio álgico mais preciso, dessa forma é necessário o diagnóstico do mecanismo da dor, se inflamatória, neuropática,

isquêmica ou compressiva. As combinações de procedimentos como: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, em conjunto com analgésicos e opioides são combatentes para diminuir a massa tumoral e reduzir a dor. Além disso, a equipe de multiprofissionais oncologistas, fisioterapeutas, psiquiatras, palativistas e enfermeiros devem em conjunto determinar qual a melhor opção terapêutica. Para se ter uma excelente repercussão no controle da dor, é necessário alcançar o equilíbrio entre: alívio da algia e efeitos colaterais medicamentosos [10,11].

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão de literatura sobre a dor e seu manejo clínico e terapêutico do osteossarcoma. Por meio da análise de literatura publicada nos últimos 20 anos através de literaturas impressas, periódicos eletrônicos e relatos de caso. Sendo possível analisar os avanços e os retrocessos em relação ao tema.

RESULTADOS

Durante o processo de pesquisa foi estabelecido algumas relações descritivas entre os textos analisados. Através de exploração do tema e seus descritores foram analisados e selecionados os textos mais pertinentes para tratar no presente trabalho. Tendo como descritores: osteossarcoma, manejo da dor, oncologia, tratamento de osteossarcoma, cuidados paliativos. Osteossarcoma: sobre esse descritor foram encontrados 417 artigos, dos quais foram salvos 27, que abordavam o tratamento. Manejo da dor: sobre esse descritor foram encontrados 3.789 artigos, dos quais foram salvos 44, os quais se apresentavam tratamentos para osteossarcoma. Já com o descritor oncologia foram encontrados 4.947, usando o mesmo critério, por se tratar de tratamento em câncer ósseo. Na busca pela expressão tratamento de osteossarcoma, foram encontrados 178 artigos, sendo destes, selecionados 5. E por fim, com o descritor cuidados paliativos, foram encontrados 2.332 artigos e selecionados 23 artigos.

Tabela 1 – Distribuição dos artigos pesquisados a partir de cada descritor considerado

Descritores	Total de artigos	Artigos selecionados	Artigos descartados	Artigos analisados
Osteossarcoma	417	27	390	4
Manejo da Dor	3.789	44	3745	5
Oncologia	4.947	52	4895	4
Tratamento de osteossarcoma	178	12	166	6
Cuidados Paliativos	2.332	23	2309	8
TOTAL	11.663	158	11.505	27

Tabela 1: Distribuição dos artigos pesquisados a partir de cada descritor considerado
Fonte: do Autor

DISCUSSÃO

Nos dias atuais, é necessário avaliar os efeitos do tratamento oncológico na perspectiva do paciente, pois só assim poderemos ajudar a determinar uma boa qualidade de vida ao doente portador de osteossarcoma e ter um bom resultado para o manejo da dor. A definição proposta pela OMS é sobre “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações’’. Para este conceito estão inseridos seis domínios: estado psicológico, saúde física, relacionamento social, níveis de independência, padrão espiritual e características ambientais [12,13].

Os cuidados paliativos aos poucos têm sido reconhecidos como parte integrante da cobertura universal de saúde e, junto com a prevenção, a promoção, o tratamento e a reabilitação, como uma estratégia chave para alcançar e manter a saúde da população. A pandemia COVID-19 destacou a necessidade de garantir que esses cuidados estejam disponíveis para todos que deles necessitem. Dessa maneira, após a reunião regional europeia da OMS foi esclarecido que os cuidados paliativos visam “dar vida aos dias e não dias de vida, permitindo que as pessoas vivam bem até morrerem” [14].

Através dessas ações aliado às escolhas farmacológicas disponíveis, os opioides constituem a base da terapia analgésica para pacientes com osteossarcoma.

Entretanto, os bisfosfonatos que são um grupo de medicamentos usados para tratar a osteoporose e certos tipos de câncer que se disseminaram para os ossos, reduzem a absorção óssea através da inibição da atividade de osteoclastos. Então, alguns destes medicamentos, como o pamidronato e o ácido zoledrônico, estão sendo estudados e podem ser úteis contra o osteossarcoma [15].

Os mecanismos da dor óssea envolvem interações entre células tumorais, células ósseas, células inflamatórias ativadas e neurônios que inervam os ossos. Todos os compartimentos ósseos são inervados por fibras nervosas sensoriais, porém de maneira desigual. A cada cem fibras nervosas no periósteo há duas fibras nervosas na medula óssea e 0,1 no osso mineralizado [16, 17, 18].

No processo de transformação neoplásica do osso, a remodelação óssea que é dependente do equilíbrio entre a atividade dos osteoblastos -formadora- e a atividade dos osteoclastos -absortiva- não acontecem mais em harmonia. A nível radiológico e histopatológico, as metástases ósseas podem ser classificadas como osteoblásticas, osteolíticas e mistas [16, 17, 18].

O crescimento patológico é iniciado com a invasão das células tumorais no osso e há uma formação de rede de fibras nervosas com uma morfologia, organização e densidade que ultrapassa em até setenta vezes a do osso normal. Essas fibras nervosas anormais - cujo fator de crescimento nervoso tem papel fundamental- são formadas no periósteo, no tecido mineralizado e na medula óssea como resultado da atividade de mediadores produzidos e liberados pelas células tumorais [16, 17, 18].

O fator de crescimento nervoso é produzido, normalmente, nos mastócitos, eosinófilos, células de *Scwann* e queratinócitos, porém em condições patológicas sua produção acontece por células inflamatórias, tumorais e do sistema imunológico. As fibras nervosas simpáticas e sensoriais são desmembradas no osso normal, mas com o crescimento induzido são levadas a reorganização e a formação de conexões. Com isso os estímulos dolorosos podem se originar através da ativação de fibras simpáticas [16, 17, 18].

Para abordar o manejo da dor na faixa etária mais acometida pelo osteossarcoma, crianças e adolescentes, deve-se avaliar os cuidados paliativos de uma maneira especial muito mais atenciosa, embora intimamente relacionado aos cuidados paliativos de adultos. Os cuidados paliativos para crianças são o cuidado total ativo do corpo, da mente e espírito, além disso envolve também dar apoio à

família; lembrando que a definição da OMS igualmente se aplica a outras doenças crônicas pediátricas [19,20].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos selecionados trazem em predominância experiências de pacientes com câncer em estágio terminal. Nenhum artigo vem tratando de cuidados paliativos em portadores de osteossarcoma. O que pode explicar tal fato é que os cuidados paliativos na sua origem eram direcionados aos pacientes com câncer em estágio terminal, e só depois agregados a outras comorbidades.

No processo de revisão da literatura para a elaboração deste artigo, constatou-se que a categoria que mais publica na temática é a oncologia, devido à própria essência de fisiopatologia e tratamento. A categoria com menor número de publicações é o tratamento de osteossarcoma, embora também seja câncer, ainda necessita de um olhar que venha a ser tratado com cuidados paliativos.

Um último ponto que merece destaque durante o processo de pesquisa é quanto a carência de disciplinas que envolvam os cuidados paliativos e o tema da morte na academia médica. A reformulação dos currículos é necessária para o profissional realizar ações mais eficazes, quando acionados para tratar de pacientes que estão à morte. A universidade pode contribuir para a formação médica promovendo debates sobre o tema para que o estudante se sinta mais capaz para atuar no campo, com maior segurança ao se deparar com a morte e no tratamento de pacientes fora de possibilidades de cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] RAJA, S. N.; CARR, D. B.; COHEN, M., FINNERUP, N.B., FLOR, H., GIBSON, S., et al. ***The revised International Association for the Study of Pain definition of pain***: *concepts, challenges, and compromises. Pain.* 2020.

[2] OMS. Organização Mundial de Saúde. OPAS. Organização Pan-americana da Saúde. **Câncer**. 2020. Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>. Acesso em: 21/abr. 2022.

[3] CARVALHO, Maria Margarida M. J. **A dor do adoecer e do morrer**. Boletim Academia Paulista de Psicologia. São Paulo, v. 29, n. 2, p. 322-328, dez. 2009. Disponível em:<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-711X2009000200009&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 21/abr. 2022.

[4] BARROS FILHO, T. E. P.; CAMARGO, O. P.; CAMANHO, G. L. **Clínica ortopédica.** Barueri/SP: Manole, 2012.

[5] SOARES, Rosilene C.; et al. Osteossarcoma de mandíbula inicialmente mimetizando lesão do periápice dental: relato de caso. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. 2005, v. 71, n. 2, pp. 242-245. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992005000200021>. Epub 02 Ago 2005. ISSN 0034-7299. https://doi.org/10.1590/S0034-72992005000200021. Acesso em: 21/abr. 2022.

[6] WARDEN V.; Hurley, A. C.; VOLICER, L. *Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale*. ***Journal of the American Medical Directors Association***. Vol. 4, Jan-Feb 2003, p. 9-15. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525861004702583>. Acesso em: 21/abr. 2022.

[7] LEITE, N. M.; FALOPPA, F. **Propedêutica ortopédica e traumatológica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

[8] VELASCO, I. T.; RIBEIRO, S. C. C. **Cuidados Paliativos na Emergência**. Barueri/SP: Manole, 2021.

[9] D'ALESSANDRO, M. P. S.; PIRES, C. T.; FORTE, D. N.; [et al.]. **Manual de Cuidados Paliativos.** São Paulo: Hospital Sírio Libanês; Ministério da Saúde, 2020.

[10] NEDEL, D. N.; FELIN, F. D.; FELIN, I. D.; MULLER, G. H.; NUNES, T. F.; FERNANDES, E. L. Dor oncológica: emergência médica mundial. In: **II Congresso Brasileiro de Medicina Hospitalar**. II CBMH. *Blucher Medical Proceedings*, vol.1, n. 5. São Paulo: Blucher, 2014.

[11] BREIVIK, H.; COLLETT, B.; VENTAFRIDDA, V.; COHEN, R.; GALLACHER, D. *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment*. ***European Journal of Pain***. vol. 10, n. 4.mai/2006, p. 287-333. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090380105000868>. Acesso em: 21/abr. 2022.

[12] WHOQOL. The WHOQOL Group. *The development of the world health organization quality of life assessment instrument (The WHOQOL).* In: ***Quality of Life Assessment***: *International Perspectives*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-79123-9_4>. Acesso em: 21/abr. 2022.

[13] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Silva, J. A. G. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

[14] *World Health Organization. Regional Office for Europe.WHO* (2022). *WHO regional technical briefing*: *strengthening palliative care in the WHO European Region*. In: ***Meeting report: virtual meeting hosted by the WHO Regional Office for Europe****, 29 November 2021*. Disponível em:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/351434. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO>. Acesso em: Acesso em: 21/abr. 2022.

[15] AMERICAN CANCER SOCIETY® **What's New in Osteosarcoma Research?** 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/about/new-research.html>. Acesso em: 23/abr. 2022.

[16] ZAJACZKOWSKA, R.; KOCOT-KEPSKA, M.; LEPPERT, W.; WORDLICZEK, J. *Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment*. In***: International Journal of Molecular Sciencest***. 2019. Disponivel em: < https://doi.org/10.3390/ijms20236047>. Acesso em: 23/abr. 2022.

[17] IAEA*. International Atomic Energy Agency*. ***Criteria for palliation of bone metástases****: clinical applications*. 2007. Disponível em: < https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te_1549_web.pdf>. Acesso em: 23/abr. 2022.

[18] COLEMAN, R. E.; BROWN, J.; HOLEN, I. *Bone Metastases.* In: ***Abeloff's Clinical Oncology.*** Elsevier: 2020. p. 809-830. Disponível em: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476744000566>. Acesso em: 23/abr. 2022.

[19] WHO. *World Health Organization.* ***National cancer control programmes****: policies and managerial guidelines.* 2 ed. Geneva: World Health Organization, 2002. Disponível em: < https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=7VQ0DgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR11&dq=policies+and+managerial+guidelines.&ots=qghyQoYe1G&sig=T9Oi-Wgw1FkJm1f5DWPefuN9Y9Q#v=onepage&q=policies%20and%20managerial%20guidelines.&f=false>. Acesso em: 23/abr. 2022.

[20] *WHO. World Health Organization*. **Children and cancer**. Geneva: World Health Organization, 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336870>. Acesso em: 23/abr. 2022.

Agradecimentos

Eu descobri que nada na vida vale a pena a menos que você assuma riscos, nada!

Número **um**, colocar Deus em primeiro lugar. Fui protegida. Fui dirigida. Fui corrigida. Eu tenho Deus na minha vida e isso me mantém humilde. Eu nem sempre fiquei com ele, mas ele sempre ficou comigo.

Número **dois**, falhar grande. Thomas Edson conduzia 1000 experimentos fracassados, o experimento n° 1001 foi a lâmpada elétrica. Cada experimento fracassado é um passo mais próximo do sucesso, aprendi a assumir riscos. Sei que ainda haverá mais falhas em algum momento da vida, e que eu vou perder. Vou me sentir envergonhada, e que eu serei horrível em alguma coisa. Não há dúvida sobre isso. Mas, se eu não falhar, é sinal de que nem se quer estou tentando.

Número **3**, não ter medo. Para conseguir algo que você nunca teve, você precisa fazer algo que nunca fez. Existe um teste antigo de Q.I. sobre 9 pontos, no qual você deve desenhar 5 linhas com um lápis passando por esses 9 pontos, sem levantar o lápis. O único jeito de fazer isso é saindo da caixa. Não tenha medo de pensar fora da caixa, não tenha medo de cometer uma grande falha, de sonhar grande. Mas lembre-se, sonhos sem objetivos são apenas sonhos.

Número **4**, amor. De todos os amores que podemos receber durante a vida, o amor dos nossos pais é o mais especial. Não existe outro que consiga ser incondicional, e demonstrar ao mesmo tempo um interesse tão grande e genuíno na nossa felicidade. Apenas posso agradecer por tudo que vocês têm me dado, pois nunca conseguirei compensar devidamente a dedicação que sempre manifestaram. A vocês, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, me dando apoio para chegar até aqui o meu muito obrigada, amo vocês!

Número **5**, irmandade. Ao meu irmão, eu gostaria de agradecer pelas inúmeras vezes que você me enxergou melhor do que eu sou. Pela sua capacidade de me olhar devagar, já que nessa vida muita gente já me olhou depressa demais. Amo você, muito obrigada!

Número **6**, presentes. As minhas amigas irmãs, agradeço do fundo do meu coração por todas as coisas que me proporcionaram. Vocês estiveram ao meu lado em várias ocasiões. Acho que cresci de um jeito incrível desde a hora que a vida nos juntou. Só desejo que esta amizade continue forte independentemente das reviravoltas que a vida dê. Amo vocês, muito obrigada!

PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS ANSIOSOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Carolina Cardoso Rodrigues[1]

Dra. Patrícia Gouveia Ferraz[2]

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. E-mail: carolinacardoso4@hotmail.com;

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno heterogêneo, que pode se apresentar em diferentes graus. Problemas psiquiátricos são comuns entre crianças e adolescentes com TEA, destacando-se a ansiedade como uma das comorbidades mais predominantes nesta população. O presente estudo teve como objetivo sintetizar a literatura sobre a prevalência de ansiedade em crianças e adolescentes com TEA, através da pesquisa em dois bancos de dados para publicações dos últimos 20 anos. Além disso, esta revisão identificou os gatilhos de ansiedade e como esse transtorno pode se manifestar nesta população. A pesquisa se concentrou em crianças em idade escolar, entre 6 a 18 anos, e a busca final identificou 14 artigos para inclusão. A prevalência geral de ansiedade variou de 15,3% a 56%. Um dos 14 estudos identificou que crianças e adolescentes com TEA apresentam gatilhos para ansiedade mais comumente associados a mudanças e situações sociais. Mudanças comportamentais são as principais formas de expressar a ansiedade nesses indivíduos. Mais pesquisas são necessárias para compreensão do perfil de ansiedade em crianças e adolescentes com TEA , para assim, ter a possibilidade de criação de políticas públicas para melhora da qualidade de vida desses jovens.

Palavras-chave: Prevalência; Sintomas de ansiedade; Transtorno do espectro autista.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a heterogeneous disorder, which can present in different degrees. Psychiatric problems are common among children and adolescents with ASD, and anxiety is one of the most prevalent comorbidities in this population. The present study aimed to synthesize the literature on the prevalence of anxiety in children and adolescents with ASD, through a search in two databases for publications from the last 20 years. In addition, this review identified the triggers of anxiety and how this disorder can manifest itself in this population. The search focused on school-age children aged 6 to 18 years old, and the final search identified 14 articles for inclusion. The overall prevalence of anxiety ranged from 15.3% to 56%. One of the 14 studies identified that children and adolescents with ASD present anxiety triggers more commonly associated with social changes and situations. Changes in behavior are the main ways of expressing anxiety in these individuals. More research is needed to understand the anxiety profile in children and adolescents with ASD, in order to have the possibility of creating public policies to improve the quality of life of these young people.

Keywords: Prevalence; Anxiety symptoms; Autism spectrum disorder.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno heterogêneo, que pode se apresentar em diferentes graus. Caracteriza-se principalmente por déficits na comunicação e interação social em diversas situações, além de padrões de comportamento, atividades ou interesses restritos e repetitivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Sabe-se que é comum pessoas com TEA apresentarem concomitantemente outros transtornos psiquiátricos associados, destacando-se os transtornos ansiosos como uma das comorbidades mais prevalentes relatadas nessa população (SIMONOFF et al., 2008).

De acordo com a Associação Brasileira de Psiquiatria (2022), os transtornos de ansiedade representam uma das principais causas de incapacidade no mundo. Os sintomas incluem características como medo e ansiedade excessivos e persistentes, podendo cursar com distúrbios comportamentais relacionados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Atualmente, existem vários estudos que mostram uma taxa mais elevada de ansiedade em crianças com TEA do que aquelas em desenvolvimento típico. Além disso, já é reconhecido por muitos médicos que os gatilhos e manifestações de ansiedade podem ser marcadamente diferentes em crianças com TEA daquelas sem esse diagnóstico (OZSIVADJIAN; KNOTT; MAGIATI, 2012).

Outro fato a ser observado é que problemas de ansiedade podem ser negligenciados devido ao fato de que os próprios sintomas centrais do TEA podem se sobrepor a algum outro diagnóstico psiquiátrico (BROOKMAN-FRAZEE et al., 2017). Este fato pode ocasionar inúmeros casos subdiagnosticados, levando à piora da qualidade de vida desses pacientes, que poderiam ser beneficiados com uma intervenção mais eficaz e direcionada.

Apesar da grande importância e relevância deste tema, sabe-se que até hoje não existem dados epidemiológicos sobre pessoas com TEA no Brasil. Em Dezembro de 2021 foi publicado, pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) dos Estados Unidos, um estudo a respeito da prevalência de autismo entre crianças de 8 anos: 1 a cada 44 crianças. O Brasil, por não ter pesquisas concretas sobre o assunto, ainda usa os estudos do CDC como base. Como consequência, também não há um

conhecimento concreto sobre a prevalência de transtornos ansiosos em crianças e adolescentes com TEA no país.

No ano de 2019, no Brasil, foi sancionada a lei 13.861/19 que obriga o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a inserir perguntas sobre o autismo no Censo 2020 (BRASIL, 2019). Devido à pandemia da COVID-19 e pela falta de orçamento, o censo foi adiado e realizado a partir de Agosto de 2022, com as perguntas sobre o autismo entrando no questionário de amostra. Logo, faz-se necessário o entendimento epidemiológico dessa população, assim como os profissionais de saúde saibam identificar e diagnosticar os sinais e sintomas dos transtornos ansiosos em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista.

A presente revisão visa buscar estudos existentes publicados dentro dos últimos 20 anos, a fim de realizar uma revisão integrativa com o objetivo de analisar a prevalência dos transtornos ansiosos em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. Além disso, se possível, identificar em tais estudos as prováveis causas que levam ao transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes com TEA e compreender como os tipos de ansiedade existentes se manifestam nesta população. Dessa forma, é possível estabelecer uma estimativa para que possa ser utilizada como referência a possíveis futuros estudos sobre a temática, além da criação de políticas públicas eficazes no Brasil para essa população, dado a grande importância do assunto para a sociedade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, em que foi realizada uma busca sistemática de artigos publicados disponíveis entre os anos de 2002 a 2022. A pesquisa foi feita nas bases de dados PUBMED e LILACS. Em ambos os portais foram pesquisados qualquer combinação dos seguintes termos na língua inglesa: (1) prevalence OR epidemiology OR incidence OR frequency AND (2) “autism spectrum disorder” OR autism OR “autistic disorder” AND (3) “anxiety disorders” OR anxiety OR “anxiety symptoms”. No portal PUBMED, nesta primeira etapa de busca, os artigos

encontrados foram selecionados com os seguintes filtros para critérios de inclusão: (a) a população-alvo abrangeu crianças ou adolescentes em idade escolar (entre 6 a 18 anos); (b) artigos publicados em inglês e/ou português; e (c) publicações feitas entre os anos de 2002 a 2022; A pesquisa bibliográfica inicial resultou em 375 citações. Após a filtragem, 164 artigos foram selecionados.

Para a segunda etapa da pesquisa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados e apenas 50 deles se encaixavam nos demais critérios de inclusão, que foram: crianças e/ou adolescentes com diagnóstico de TEA, incluindo autismo, transtorno de Asperger ou transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (TGD-SOE) e que falavam sobre a relação do TEA com ansiedade. Após isso, foi realizada a leitura de todos esses artigos finalizando com um total de 11 estudos originais que avaliavam a prevalência e os sintomas de ansiedade nos jovens com TEA através de avaliação direta ou observação, ou relatório (do pai, professor ou criança).

Não houveram restrições quanto ao tamanho mínimo da amostra. Artigos teóricos sobre ansiedade no TEA que não eram baseados em dados, estudos que examinaram populações não explicitamente identificadas como tendo TEA (por exemplo, atraso geral no desenvolvimento), dissertações não publicadas e revisões secundárias foram excluídos, assim como estudos não publicados em inglês e/ou português. Muitos dos estudos não selecionados na segunda etapa de pesquisa envolveram amostras fora da faixa etária alvo (por exemplo, adultos ou crianças em idade pré-escolar) ou com deficiências de desenvolvimento que não o TEA, como a Síndrome do X Frágil. Na base de dados LILACS, foram encontrados 12 artigos como resultado da pesquisa. Foi realizada a leitura de todos eles, porém nenhum se adequava ao assunto relacionado à pesquisa.

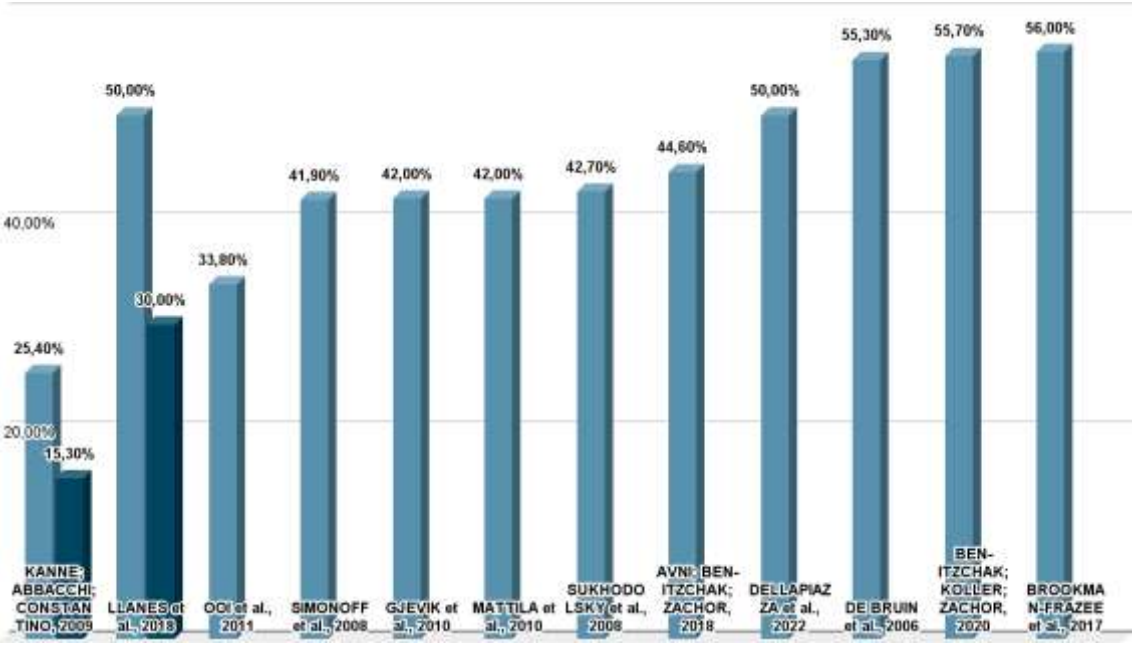
As listas de referência dos artigos incluídos foram revisadas para capturar quaisquer artigos perdidos que pudessem ser incluídos no estudo. Um total de 3 artigos adicionais foram identificados utilizando os mesmos critérios de inclusão e exclusão citados previamente. Isso resultou em um conjunto final de 14 artigos. Para resumir, as seguintes abreviaturas são usadas ao longo desta revisão: Transtorno Autista (TA), Transtorno/Síndrome de Asperger (SA), Transtorno Global do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (TGD-SOE), Autismo de Alto Funcionamento (AAF), e Transtornos do Espectro Autista (TEA).

RESULTADOS

Prevalência e medidas utilizadas

Os estudos aqui revisados indicam que entre 15,3% e 56% das crianças com TEA apresentam algum grau de ansiedade prejudicial (Gráfico 1). O estudo que identificou uma menor prevalência, tinha como objetivo examinar síndromes psiquiátricas concomitantes em 177 jovens com TEA e seus irmãos através das escalas de avaliação “Child Behavior Checklist for ages 6-18” (CBCL) e “Caregiver/teacher report form” (C-TRF), que estão incluídas no “Achenbach system of empirically based assessment” (ASEBA). Os pais reportaram prevalência de 25,4% de sintomas de ansiedade, enquanto os professores relataram que 15,3% das crianças e adolescentes sofriam com esse problema (KANNE; ABBACCHI; CONSTANTINO, 2009).

Gráfico 1 - Estudos com a prevalência de qualquer sintoma ansioso



Fonte: Elaborado pela autora, (2022).

O estudo que demonstrou uma maior porcentagem de transtornos ansiosos incluiu 201 crianças, realizando a avaliação através da “Mini-International Neuropsychiatric Interview, parent version” (MINI-KID-P). Foi relatado que 56% dos participantes apresentavam pelo menos algum tipo de ansiedade (BROOKMAN-FRAZEE et al., 2017). Dentro dos 56% dos participantes com alguma ansiedade, foram identificados diversos tipos com suas respectivas prevalências: fobias específicas (33%), fobia social (24%), transtorno de ansiedade de separação (15%), transtorno de ansiedade generalizada (15%), agorafobia (10%), transtorno obsessivo-compulsivo (10%) e transtorno do pânico (com ou sem agorafobia) (9%).

Apesar de nem todos os estudos listarem os mesmos tipos de transtornos ansiosos, o que apareceu mais vezes em primeiro lugar foi fobia específica (LEYFER et al., 2006; MATTILA et al., 2010; BROOKMAN-FRAZEE et al., 2017), seguida de fobia social, aparecendo mais vezes em segundo lugar (DE BRUIN et al., 2006; SUKHODOLSKY et al., 2008; BROOKMAN-FRAZEE et al., 2017; BEN-ITZCHAK; KOLLER; ZACHOR, 2020), sendo que este foi o mais prevalente em um dos estudos (SIMONOFF et al., 2008).

Uma pesquisa que examinou a frequência de sintomas ansiosos em 171 participantes também realizou uma comparação entre essas crianças/adolescentes com TEA dentro da mesma faixa etária, mas com níveis de QI diferentes (SUKHODOLSKY et al., 2008). Foi identificado que crianças com QI mais elevado (acima de 70) são mais associadas a maiores níveis de ansiedade, além de terem maior prejuízo social, fato que influencia consideravelmente para o desenvolvimento do transtorno. Além da comparação entre os diferentes níveis de QI, o mesmo estudo também elucidou os tipos de transtornos ansiosos mais prevalentes dentro da amostra total de participantes, sendo a incidência de qualquer transtorno ansioso de 42,7%. Foram identificados os seguintes tipos com suas respectivas prevalências: fobia simples (31%), fobia social (19,9%), transtorno de ansiedade de separação (10,5%), transtorno de ansiedade generalizada (9,4%), transtorno de somatização (7%) e transtorno do pânico (5,3%).

Outra investigação demonstrou elevada porcentagem de transtornos ansiosos em 61 adolescentes com idade média de 13,8 anos, realizando a avaliação através da escala “Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders” (SCARED) respondida pelos seus pais. Foi relatado que 55,7% dos adolescentes apresentavam pelo menos

um tipo de ansiedade, sendo que 29,5% reportaram apenas um tipo e 26,2% dois ou mais (BEN-ITZCHAK; KOLLER; ZACHOR, 2020). Tal resultado foi muito parecido com a incidência de ansiedade relatada em 94 crianças com TGD-SOE, com idades entre 6 a 12 anos, onde 55,3% preencheram critérios para essa comorbidade (DE BRUIN et al., 2006).

Alguns estudos também demonstraram resultados parecidos. Um deles identificou as taxas e tipos de comorbidades psiquiátricas associadas ao TEA, sendo a mais prevalente transtorno de ansiedade social (29,2%). Mas, a prevalência de qualquer transtorno ansioso ou fóbico foi de 41,9% (SIMONOFF et al., 2008). Os demais tipos de ansiedade relatados foram: transtorno de ansiedade generalizada (13,4%), transtorno do pânico (10,1%), fobia simples (8,5%), transtorno obsessivo-compulsivo (8,2%), agorafobia (7,9%) e transtorno de ansiedade de separação (0,5%). Uma incidência similar também foi apresentada em outra pesquisa: 42% de 50 crianças de 9 a 16 anos com SA e AAF tinham algum transtorno ansioso atualmente (MATTILA et al., 2010). Tal estudo foi realizado em uma amostra combinada de indivíduos na comunidade e na clínica. Os tipos de ansiedade atuais mais comuns foram fobias específicas (28%) e TOC (22%).

As medidas mais utilizadas para avaliação da ansiedade foram a CBCL (KANNE; ABBACCHI; CONSTANTINO, 2009; DELLAPIAZZA et al., 2022; OOI et al., 2011; LLANES et al., 2018) e “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version” (K-SADS-PL) (LEYFER et al., 2006; MATTILA et al., 2010; GJEVIK et al., 2010). Os estudos que utilizaram a CBCL tiveram uma taxa de ansiedade em crianças e adolescentes diagnosticados com TEA variando de 25,4% a 50% para “parent report only” e de 15,3% a 30,7% para “teacher report”. De acordo com Ooi (2011), problemas ansiosos foram relatados em 33,8% dos 71 jovens de 6 a 18 anos de idade. Ainda, segundo Llanes (2018), 50% das crianças em idade escolar apresentavam sintomas de ansiedade, reportado pelos pais, e no relatório dos professores apenas 30% manifestaram tais sintomas. Por fim, Dellapiazza (2022) relatou que dos 114 participantes do estudo com idade média de 7,6 anos, 50% demonstraram níveis elevados de ansiedade.

Um dos estudos que também utilizou a medida K-SADS-PL para avaliação de 71 jovens entre 6 a 18 anos, identificou que 42% deles apresentavam algum transtorno ansioso (GJEVIK et al., 2010), sendo a fobia específica o tipo mais comum (31%),

seguida de TOC (10%) e fobia social (7%). Outra pesquisa que também fez o uso da mesma medida, não identificou a prevalência de qualquer transtorno ansioso, mas especificou a porcentagem de cada tipo de ansiedade (LEYFER et al., 2006). Foi revelado neste estudo que a fobia específica teve maior prevalência (44,3%), seguida de TOC (37,2%), ansiedade de separação (11,9%), fobia social (7,5%) e ansiedade generalizada (2,4%).

Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA)(ACHENBACH, 2013). O ASEBA, que inclui o CBCL e o TRF, é amplamente utilizado pelos médicos para rastrear e avaliar a presença relatada de sintomas psiquiátricos. Essas escalas clínicas foram desenvolvidas para refletir os critérios diagnósticos do DSM-IV. Pontuações elevadas indicam risco aumentado para esses distúrbios. Existem dois tipos do CBCL que os pais podem receber, a depender da idade da criança, como o para idades de 1,5 a 5 anos ou para idades de 6 a 18 anos. A CBCL exige que os pais avaliem os comportamentos, emoções e problemas emocionais específicos de seus filhos nos últimos 6 meses em uma escala que varia de ‘‘0’’ (não verdadeiro) a “2” (muito verdadeiro ou frequentemente verdadeiro). Já o C-TRF envolve avaliações de crianças na mesma escala de 0 a 2 do CBCL, mas respondida pelos professores.

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). O K-SADS-PL é uma entrevista semiestruturada projetada para avaliar episódios atuais e passados de psicopatologia em crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos, de acordo com os critérios do DSM-IV por meio de entrevistas com pais e crianças/adolescentes. Particularmente um dos estudos selecionados para a presente revisão foi baseado na modificação da escala K-SADS-PL, para o que eles chamaram de “Autism Comorbidity Interview Present and Lifetime Version” (ACI-PL) (LEYFER et al., 2006), com o intuito de ser mais apropriada para o uso no autismo. Este estudo foi realizado com 109 crianças com o objetivo de desenvolver um instrumento preciso e confiável, ou seja, uma ferramenta padrão ouro para o diagnóstico de comorbidades psicopatológicas em crianças com autismo.

O ACI-PL cobre todos os transtornos psiquiátricos consultados nas versões adulto e infantil do SADS e alguns transtornos adicionais. Cada seção de transtorno começa com uma introdução que descreve como o transtorno tende a se manifestar no autismo. Desse modo, percebe-se a importância de atentar para as particularidades do autismo, principalmente ao se elaborar medidas para avaliação de comorbidades

nessa população. Por exemplo, no DSM-IV, as principais características da depressão maior são: mudança de humor e perda de interesse. Contudo, os sintomas mais comuns de depressão em crianças e adolescentes com TEA podem ser aumento da agitação, explosões de temperamento e automutilação.

Outras medidas utilizadas para avaliação da ansiedade em crianças e adolescentes com TEA nos estudos desta revisão foram: “Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders” (SCARED), “Child and Adolescent Psychiatric Assessment” (CAPA), “Child and Adolescent Symptom Inventory” (CASI), Mini-International Neuropsychiatric Interview, parent version (MINI-KID-P), “Conners’ Rating Scales–Revised: Long Form” (CRS-R:L) e “Diagnostic Interview Schedule for Children” (DISC-IV-P).

Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED). (BIRMAHER et al., 1997). Este questionário de ansiedade compara múltiplas perspectivas sobre os níveis de ansiedade dos participantes conforme relatados pela criança e/ou pelos pais. Esta versão do questionário possui 41 itens, que são classificados em uma escala de 0 a 2 (0 = Não é verdade ou quase nunca é verdade; 2 = muito verdadeiro ou muitas vezes verdadeiro). Além disso, cinco subdomínios, incluindo sintomas de pânico, ansiedade generalizada, ansiedade de separação, fobia social e escores de evasão escolar podem ser calculados.

Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA). CAPA tem um glossário detalhado que fornece definições de sintomas operacionalizados e regras de aplicação. O período de tempo são os últimos 3 meses, mas a duração dos sintomas é elucidada de maneira compatível com os quadros de diagnóstico. O DSM-IV requer a presença de sintomas e comprometimento psicossocial. O estudo presente nesta revisão utilizou esta medida para pesquisa pois esta requer descrições comportamentais dos sintomas, o que pode diminuir a chance de que os sintomas de TEA sejam incorretamente codificados duas vezes como outro problema comportamental (SIMONOFF et al., 2008).

Child and Adolescent Symptom Inventory (CASI). O CASI é uma escala de classificação de 132 itens, referenciada pelo DSM-IV. Os itens são pontuados como 0 = nunca, 1 = às vezes, 2 = frequentemente e 3 = muito frequentemente; pontuações de 2 e 3 são consideradas clinicamente significativas.

Mini-International Neuropsychiatric Interview, parent version (MINI-KID-P). O MINI-KID-P foi usado para determinar a presença de transtornos psiquiátricos concomitantes (adicionais ao diagnóstico de TEA da criança). O MINI-KID-P é uma entrevista diagnóstica estruturada para avaliar sintomas de transtornos do Eixo I, conforme listado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (4ª ed.; DSM-IV) e CID-10 (Organização Mundial da Saúde (OMS), 1993).

Conners' Rating Scales–Revised: Long Form (CRS-R:L). Questionário para pais e professores aplicado para crianças e adolescentes de 3 a 17 anos que avaliam a sintomatologia da ansiedade, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e outros comportamentos comórbidos. No estudo que utilizou esta medida, foi identificado que 44,6% dos 260 participantes com idade média de 7,5 anos apresentavam elevados sintomas de ansiedade (AVNI; BEN-ITZCHAK; ZACHOR, 2018).

Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC-IV-P). DISC-IV é uma entrevista altamente estruturada para avaliar transtornos psiquiátricos do Eixo I do DSM-IV no último ano, em crianças e adolescentes. O DISC-IV tem uma versão para pais (DISC-IV-P) para pais de crianças de 6 a 17 anos e uma versão para crianças de 11 a 17 anos (DISC-IV-C) para ser administrada a elas.

Causas/gatilhos de ansiedade

Possíveis gatilhos de ansiedade foram relatados, como: mudanças ou quebra de rotinas, gatilhos sociais, medos ou fobias específicas, estímulos sensoriais, obsessões e altas expectativas de desempenho. De longe, os gatilhos mais comuns para a ansiedade estão relacionados a mudanças e situações sociais (OZSIVADJIAN; KNOTT; MAGIATI, 2012). Mesmo pequenas mudanças no ambiente podem induzir confusão e angústia para a criança com autismo, enquanto o medo de uma possível mudança pode ser uma fonte adicional de ansiedade.

Um estudo realizou entrevistas com pais de crianças e adolescentes com TEA e identificou que os principais exemplos citados quando se falava sobre mudança ou quebra da rotina eram: mudar de escola, ter um professor substituto, trocar de roupa

na aula de educação física, ter atraso em um voo e ficar preso no trânsito (OZSIVADJIAN; KNOTT; MAGIATI, 2012).

Em relação às dificuldades sociais, crianças e adolescentes com TEA estão constantemente preocupados com o que vão dizer, possuem medo de serem ridicularizados e não gostam de ser o centro das atenções. A presença de ansiedade também pode ser resultado da autoconsciência dessas crianças sobre suas próprias dificuldades diante de situações nas quais se espera que elas demonstrem comportamento e julgamento social adequados à idade (AVNI; BEN-ITZCHAK; ZACHOR, 2018).

Como já relatado no presente artigo, medos e fobias específicas são muito comuns no TEA, o que pode predispor sintomas ansiosos. As fobias específicas mais frequentemente relatadas foram medo de animais (cães, abelhas), escuridão, altura, espaços confinados, pontes e agulhas ou injeções (MATTILA et al., 2010).

Alguns gatilhos de ansiedade também comumente citados são em relação a estímulos sensoriais, pois essa população é muito sensível a barulhos altos, muitas vozes falando ao mesmo tempo e certos cheiros. Outro ponto citado é que ter que fazer escolhas também pode causar ansiedade, muitas vezes por medo de escolher errado. Da mesma forma, situações geralmente consideradas prazerosas, como natal ou aniversários, muitas vezes provocavam ansiedade por causa do elemento de mudança e imprevisibilidade (OZSIVADJIAN; KNOTT; MAGIATI, 2012).

Certas obsessões também são frequentemente relatadas, como por exemplo, sempre ter um objeto específico consigo e levá-lo a todos os lugares. Outro fator relevante é a ansiedade desencadeada por muitas demandas ou expectativas, quando existe uma espera de independência, desempenho escolar ou social por parte de outras pessoas, ou grandes expectativas colocadas na criança por ela mesma.

Manifestações

Um estudo procurou explorar como a ansiedade se manifesta em crianças em idade escolar, relatado pelos pais ou pelos professores, utilizando a CBCL e TRF. Segundo os pais, seus filhos que tinham elevados problemas de ansiedade frequentemente apresentavam certos comportamentos, como: nervosismo, medo de

animais, situações ou lugares, ser muito dependente, ter muitas preocupações e ter medo da escola. (LLANES et al., 2018).

Movimentos repetitivos/estereotipados em momentos de ansiedade foram mencionados. Além disso, os pais ocasionalmente relataram alterações somáticas ou fisiológicas em momentos de ansiedade. A interrupção do sono foi a mais citada, seguida por um aumento da frequência de dores de estômago ou náuseas.

Outra pesquisa que avaliou o TEA com e sem comorbidades específicas (TDAH e/ou ansiedade), demonstrou que o subgrupo de TEA sem sintomas de comorbidade apresentou sintomas de autismo menos graves em comparação ao subgrupo de TEA com TDAH e/ou ansiedade, em relação a socialização, comunicação e comportamento restrito e repetitivo (AVNI; BEN-ITZCHAK; ZACHOR, 2018). Também foi levantado que muitas das características centrais do autismo, particularmente a insistência na mesmice e o repertório de comportamentos fixos, rotinas e obsessões, eram motivadas pela ansiedade.

A maioria dos comentários em relação à apresentação da ansiedade em um determinado estudo, foi sobre comportamentos desafiadores e evitação (OZSIVADJIAN; KNOTT; MAGIATI, 2012). Condutas verbais e fisicamente agressivas em momentos de ansiedade foram frequentemente mencionados, como agitação, torcer as mãos, gritar, morder, bater em si mesmo e terceiros. Em relação à evitação, os pais relataram que os filhos se tornam inacessíveis, que têm o costume de se isolar ou se esconder e não vão a lugar nenhum. Quando se comentou sobre a agitação, muitos pais disseram ser um dos primeiros sinais percebidos nos filhos, podendo parecer, para quem não os conhece, que possuem hiperatividade, por exemplo. Outros também relataram comportamentos como roer unhas e roer roupas.

Apesar de todas as dificuldades enfrentadas por crianças e adolescentes com TEA, é comum que estes tenham muita dificuldade em dizer aos outros quando ou por que estavam ansiosos, e de expressar o que estão sentindo. Por isso, faz-se tão necessário o entendimento das diversas manifestações de sintomas ansiosos e suas causas/gatilhos nessa população, para que possam ser realizadas intervenções precoces, contribuindo para a melhora da qualidade de vida desses indivíduos.

DISCUSSÃO

Esta revisão sintetizou a literatura sobre a prevalência de transtornos ansiosos em crianças e adolescentes com TEA e um total de 14 artigos foram identificados. Os estudos variaram quanto às características da amostra e às medidas utilizadas para caracterizar a ansiedade. Apesar dessa variabilidade, um dos principais achados desta revisão é que crianças e adolescentes com TEA apresentam taxas mais altas de sintomas de ansiedade em comparação com crianças com neurodesenvolvimento típico.

O primeiro objetivo desta pesquisa foi o de realizar um levantamento dos estudos já publicados para descobrir a prevalência de transtornos ansiosos em crianças e adolescentes com TEA. Foi identificado uma prevalência entre 15,3% e 56% de qualquer sintoma ansioso. Tipos de ansiedade também foram identificados com suas respectivas incidências. Todos os estudos utilizaram medidas confiáveis para mensurar sintomas ansiosos, porém nem todos utilizaram a mesma medida nem os mesmos informantes. Alguns utilizaram as respostas dos pais e dos professores, ou só dos pais, ou dos pais e das crianças. Ao todo, nove medidas diferentes foram utilizadas e este inclusive pode ser um dos motivos que explique as variações das porcentagem dos estudos, além das diferenças de informantes. Esse fato demonstra a necessidade da criação de uma medida padronizada de eficácia comprovada para avaliar comorbidades especificamente em crianças e adolescentes com TEA, e assim, ser aplicada em grande escala nas diferentes regiões do mundo para que resultados mais concretos sejam obtidos.

O segundo objetivo foi identificar as possíveis causas e/ou gatilhos que levam ao transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes com TEA. Apenas um estudo dos 14 encontrados tinha o foco, exclusivamente, em demonstrar possíveis gatilhos para o desenvolvimento de ansiedade nessa população e as formas que tais transtornos se apresentam (OZSIVADJIAN; KNOTT; MAGIATI, 2012). Outros artigos presentes nessa revisão também comentaram sobre possíveis causas e manifestações, mas não tiveram essa temática como foco principal. Alguns dos gatilhos citados foram mudanças na rotina, dificuldades sociais, sensibilidades

sensoriais, e relacionados a expectativas muito exigentes, que demonstraram ser gatilhos característicos do TEA.

O terceiro objetivo foi tentar compreender como os tipos de transtornos de ansiedade existentes se manifestam nesta população. A apresentação da ansiedade mais prevalente foi em relação ao comportamento desafiador e evitação, indicando que os meios comportamentais são as principais formas de expressar a ansiedade em crianças com TEA.

Embora a relação entre TEA e ansiedade não seja totalmente compreendida no momento, é evidente que a ansiedade é um problema para um número substancial desses indivíduos. Variáveis como diagnóstico específico de TEA, nível de funcionamento cognitivo e grau de comprometimento social provavelmente influenciam a experiência de ansiedade do indivíduo. Infelizmente, há pouca clareza sobre a melhor forma de avaliar os sintomas de ansiedade nessa população.

Ainda existem muitos questionamentos sobre a apresentação e o curso de ansiedade em crianças e adolescentes com TEA. Ademais, é muito provável que jovens com TEA enfrentam desafios consideráveis durante a transição da infância para a adolescência. Déficits de habilidades sociais concomitantes tornam extremamente difícil o sucesso no complexo meio social do ensino fundamental e médio. Em vista disso, mais pesquisas são necessárias para entender os efeitos no desenvolvimento da ansiedade dessa população.

O objetivo desta revisão foi examinar pesquisas existentes sobre a prevalência de ansiedade em crianças e adolescentes com TEA. Os pontos fortes do presente estudo incluem a implementação de uma estratégia de busca rigorosa que cobriu duas grandes bases de dados (PUBMED e LILACS). No entanto, só foi possível realizar a investigação em apenas uma dessas bases, pois a outra não possuía nenhum estudo relacionado à temática pesquisada. Este fato demonstra uma urgência para a realização de pesquisas sobre TEA e suas comorbidades no Brasil e na América Latina. Uma outra limitação é que os artigos incluídos eram heterogêneos em relação aos desenhos de estudo, características da amostra e medidas de ansiedade, o que restringe comparações precisas entre eles.

A falta de informações disponíveis sobre a apresentação atípica de ansiedade no TEA dificulta a implementação terapêutica apropriada. Além disso, a falta de

estudos epidemiológicos sobre essa população, principalmente no Brasil, torna impossível a criação e implementação de políticas públicas para melhora da qualidade de vida desses indivíduos. Ter uma maior compreensão sobre os fatores que desencadeiam a ansiedade em crianças e adolescentes com TEA, assim como entender a vivência desses indivíduos com suas famílias, é de extrema importância para a criação de intervenções específicas para a ansiedade no espectro. Com esse propósito, são necessárias mais pesquisas sobre possíveis etiologias, perfil epidemiológico e as manifestações de transtornos ansiosos em crianças e adolescentes com transtorno do espectro do autismo.

CONCLUSÃO

Apesar da falta de dados concretos sobre a prevalência de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes com TEA, já se sabe que problemas ansiosos aparecem mais frequentemente em jovens com TEA do que jovens de mesma idade com neurodesenvolvimento típico. Os gatilhos mais comuns para a ansiedade estão relacionados a mudanças e situações sociais, e apresentação da ansiedade no TEA comumente se manifesta através de mudanças no comportamento. Mais pesquisas são necessárias para identificar os fatores de risco, etiologias, perfil epidemiológico e manifestações da ansiedade nesses indivíduos. À medida que o número de crianças identificadas com TEA aumenta, também aumenta a necessidade de ferramentas de avaliação precisas e abordagens de tratamento eficazes. A conceituação de ansiedade em pacientes com TEA pode ser complexa. O Brasil necessita, urgentemente, de mais estudos sobre o perfil desses indivíduos, principalmente em relação às principais comorbidades associadas, como a ansiedade, para que possam ser criadas políticas públicas para essa população. Atualmente, não existe um programa de tratamento farmacológico para os principais sintomas do TEA. No entanto, há evidências emergentes de que muitos problemas associados, incluindo a ansiedade, podem ser gerenciados de forma eficaz, basta saber reconhecê-la adequadamente. Esta revisão resumiu a literatura de pesquisa sobre a prevalência de ansiedade no TEA e ofereceu recomendações para pesquisas futuras e implicações

clínicas. A compreensão da ansiedade no TEA continuará a ser uma área que precisa de pesquisas sofisticadas, à medida que um número crescente de famílias procura tratamento para esses problemas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHENBACH, T. M. **DSM-oriented guide for the Achenbach system of empirically based assessment (ASEBA)**. Burlington, Vermont: Aseba, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders : text revision**. Washington, Dc: American Psychiatric Association, 2002.

AVNI, E.; BEN-ITZCHAK, E.; ZACHOR, D. A. The Presence of Comorbid ADHD and Anxiety Symptoms in Autism Spectrum Disorder: Clinical Presentation and Predictors. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, 20 dez. 2018.

BEN-ITZCHAK, E.; KOLLER, J.; ZACHOR, D. A. Characterization and Prediction of Anxiety in Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Longitudinal Study. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 48, n. 9, p. 1239–1249, 2 jul. 2020.

BIRMAHER, B. et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and Psychometric Characteristics. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 36, n. 4, p. 545–553, abr. 1997.

BRASIL. Lei n.º 13.861, de 18 de Julho de 2019. **Os censos demográficos realizados a partir de 2019 incluirão as especificidades inerentes ao transtorno do espectro autista**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF. Seção 1-19/7/2019, p-1.

BROOKMAN-FRAZEE, L. et al. Characterizing psychiatric comorbidity in children with autism spectrum disorder receiving publicly funded mental health services. **Autism**, v. 22, n. 8, p. 938–952, 15 set. 2017.

DE BRUIN, E. I. et al. High Rates of Psychiatric Co-Morbidity in PDD-NOS. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 37, n. 5, p. 877–886, 20 set. 2006.

DELLAPIAZZA, F. et al. Early risk factors for anxiety disorders in children with autism spectrum disorders: results from the ELENA Cohort. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 10914, 28 jun. 2022.

GJEVIK, E. et al. Kiddie-SADS Reveals High Rates of DSM-IV Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 41, n. 6, p. 761–769, 8 set. 2010.

KANNE, S. M.; ABBACCHI, A. M.; CONSTANTINO, J. N. Multi-informant Ratings of Psychiatric Symptom Severity in Children with Autism Spectrum Disorders: The Importance of Environmental Context. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 39, n. 6, p. 856–864, 4 fev. 2009.

LLANES, E. et al. Parent and Teacher Reports of Comorbid Anxiety and ADHD Symptoms in Children with ASD. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 30 jul. 2018.

LEYFER, O. T. et al. Comorbid Psychiatric Disorders in Children with Autism: Interview Development and Rates of Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 36, 2006.

MAENNER, M. J. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. **MMWR. Surveillance Summaries**, v. 70, n. 11, p. 1–16, 3 dez. 2021.

MATTILA, M.-L. et al. Comorbid Psychiatric Disorders Associated with Asperger Syndrome/High-functioning Autism: A Community- and Clinic-based Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 40, n. 9, p. 1080–1093, 23 fev. 2010.

NARDI, Antonio Egidio; SILVA, Antônio Geraldo da; QUEVEDO, João. **Tratado de Psiquiatria**. Associação Brasileira de Psiquiatria. Porto Alegre: Artmed, 2022. 984 p.

OOI, Y. P. et al. Prevalence of Behavioural and Emotional Problems in Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 45, n. 5, p. 370–375, maio 2011.

OZSIVADJIAN, A.; KNOTT, F.; MAGIATI, I. Parent and child perspectives on the nature of anxiety in children and young people with autism spectrum disorders: a focus group

study. **Autism : the international journal of research and practice**, v. 16, n. 2, p. 107–21, 2012.

SIMONOFF, E. et al. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 47, n. 8, p. 921–929, ago. 2008.

SKOKAUSKAS, N.; GALLAGHER, L. Psychosis, Affective Disorders and Anxiety in Autistic Spectrum Disorder: Prevalence and Nosological Considerations. **Psychopathology**, v. 43, n. 1, p. 8–16, 2010.

SUKHODOLSKY, D. G. et al. Parent-rated anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders: frequency and association with core autism symptoms and cognitive functioning. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 36, n. 1, p. 117–128, 1 jan. 2008.

VASA, R. A. et al. A Scoping Review of Anxiety in Young Children with Autism Spectrum Disorder. **Autism Research**, 25 set. 2020.

VASA, R. A.; MAZUREK, M. O. An update on anxiety in youth with autism spectrum disorders. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 28, n. 2, p. 83–90, mar. 2015.

WHITE, S. W. et al. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. **Clinical Psychology Review**, v. 29, n. 3, p. 216–229, abr. 2009.

COMPARAÇÃO DAS TÉCNICAS CONVENCIONAIS DE SAFENECTOMIA X ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA E LASER NO TRATAMENTO DE VARIZES

Carolina Clement Bacil[1]
Dr. Walter Kegham Karakhanian[2]
Dr. Rafael Borges Monteiro[3]

[1]Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM.
E-mail: carolbacil@yahoo.com
[2]Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas - FAM.
[3]Docente na Disciplina de Cirurgia Geral e Vascular do Curso de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi.

RESUMO

Introdução: Diversos estudos comparam as técnicas cirúrgicas convencionais com as técnicas minimamente invasivas de termoablação a laser (EVLT) ou radiofrequência (RFA) no tratamento de varizes de membros inferiores. Busca-se avaliar as diferenças nas taxas de recorrência clínica, dos índices de oclusão a curto e longo prazo, a segurança dos métodos, os impactos na qualidade de vida e as relações de custo-efetividade. **Objetivos**: comparar as técnicas cirúrgicas convencionais com as técnicas de ablação por radiofrequência e a laser para o tratamento das varizes de membros inferiores. **Métodos**: Foi realizado uma revisão da literatura do tipo integrativa em bancos de dados eletrônicos e selecionados 17 artigos publicados entre 2012 e 2022. **Resultados**: As técnicas minimamente invasivas possuem um sucesso clínico comparável às cirurgias convencionais. Não houve diferença na recorrência clínica a curto prazo entre os métodos, porém após 5 anos o EVLT se mostrou mais eficaz do que a cirurgia nesse quesito. Pacientes submetidos a ablação por laser (EVLT) apresentaram mais recidivas clínicas no local operado quando comparados a cirurgia convencional, todavia esses últimos apresentaram recorrências em locais diferentes. Um outro dado analisado foi o diâmetro ≥ 10 mm da veia safena magna ao nível da crossa, há benefícios tanto na cirurgia convencional quanto na EVLT de comprimento de onda 1.470nm, porém com comprimento de onda de 980nm houveram mais recorrências. A taxa de oclusão foi

de 100% em 2 anos e meio com melhora das lesões cutâneas. **Conclusão**: As evidências provenientes desses estudos sugerem que as técnicas de ablação por laser e radiofrequência possuem eficácia e segurança equivalentes ao método cirúrgico convencional. Os métodos minimamente invasivos apresentaram menos complicações, menos dor pós operatória e menor tempo de inatividade. Porém, as evidências não são robustas e são necessários novos estudos para melhor avaliação.

Palavras-chave: Varizes; Terapia a laser; Ablação por radiofrequência; Veia safena; Procedimentos Cirúrgicos Vasculares.

ABSTRACT

Introduction: Several studies compare conventional surgical techniques with minimally invasive laser thermoablation (EVLT) or radiofrequency (RFA) techniques in the treatment of lower limb varicose veins. The aim is to assess the differences in clinical recurrence rates, short- and long-term occlusion rates, the safety of methods, impacts on quality of life, and cost-effectiveness relationships. **Objectives**: To compare conventional surgical techniques with radiofrequency and laser ablation techniques for the treatment of varicose veins in the lower limbs. **Methods**: An integrative literature review was carried out in electronic databases and 17 articles published between 2012 and 2022 were selected. **Results**: Minimally invasive techniques have clinical success comparable to conventional surgeries. There was no difference in short-term clinical recurrence between the methods, but after 5 years EVLT was more effective than surgery in this regard. Patients undergoing laser ablation (EVLT) had more clinical recurrences at the operated site when compared to conventional surgery, however, the latter had recurrences at different sites. Another data analyzed was the diameter ≥ 10 mm of the great saphenous vein at the arch level, there are benefits both in conventional surgery and in EVLT with a wavelength of 1,470nm, but with a wavelength of 980nm, there were more recurrences. The occlusion rate was 100% in 2 and a half years with the improvement of the skin lesions. **Conclusion**: The evidence from these studies suggests that laser and radiofrequency ablation techniques have efficacy and safety equivalent to the conventional surgical method. Minimally invasive methods had fewer complications, less postoperative pain, and less downtime. However, the evidence is not robust and further studies are needed for a better evaluation.

Keywords: Varicose veins; Laser therapy. Radiofrequency ablation; Saphenous Vein; Vascular Surgical Procedures.

1. INTRODUÇÃO

Veias dilatadas e tortuosas são chamadas de varizes. Estudos epidemiológicos realizados por Maffei *et al*. mostram uma prevalência na população geral, em indivíduos com mais de 15 anos, de 35,5%, sendo 15,8% de casos mais graves. Dependendo do estágio em que se encontram, as varizes podem ser de pequeno, médio ou de grande calibre[1].

A insuficiência venosa crônica (IVC) é definida como “anormalidade do funcionamento do sistema venoso causada por uma incompetência valvular, associada ou não à obstrução do fluxo venoso”[2]. Pode ser classificada em quatro formas clínicas: as varizes essenciais, a síndrome pós trombótica (SPT), as varizes por fístulas arteriovenosas congênitas (Síndrome de Klippel-Trenaunay, Síndrome de Parkes-Weber, Síndrome de Bockenheimer) e adquiridas, e as varizes por compressão extrínsecas[2].

De forma a facilitar e especificar a avaliação da doença venosa, foi desenvolvida a classificação CEAP (*clinical singns, etiology, anatomic distribution, pathophysiology*), utilizada nos dias atuais[3].

Classificação clínica (C):

- Classe 0: sem sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa.
- Classe 1: telangiectasias e/ou veias reticulares.
- Classe 2: veias varicosas.
- Classe 3: edema.
- Classe 4: alterações de pele (hiperpigmentação, lipodermatosclerose).
- Classe 5: classe 4 com úlcera cicatrizada.
- Classe 6: classe 4 com úlcera ativa.

Classificação etiológica (E):

- Congênita (EC).
- Secundária (ES): pós trombótica, pós-traumática, outras.

Classificação anatômica (A):

- Veias superficiais (AS).
- Veias profundas (AD).
- Veias perfurantes (AP).

Classificação fisiopatológica (P):

- Refluxo (PR).
- Obstrução (PO).
- Refluxo e obstrução (PRO).

O tratamento clínico das veias varicosas envolve uso de medicamentos, compressão elástica, medidas dietéticas e prática de exercícios físicos. No entanto, não se exclui a possibilidade do tratamento cirúrgico, seja por meio convencional ou técnicas minimamente invasivas, como escleroterapia com espuma guiada por ultrassom (UGFS), termoablação a laser (EVLT) ou por radiofrequência (RFA), entre outras. As abordagens terapêuticas podem ser utilizadas simultaneamente[4].

Há mais de 100 anos, o tratamento de varizes é realizado por meio da extração de pequenos vasos, através de incisões na pele, ou por meio da ligadura safenofemoral com *stripping*, também conhecida como cirurgia aberta, safenectomia com ligadura de perfuro comunicantes ou alta ligadura e *stripping* (HL/S). Dispõe de uma variedade de técnicas, como: safenectomia total ou parcial, desconexão safenofemoral ou safenopoplítea (ligadura com o sem secção), ressecção de varizes e ligadura de perfurantes[4]. Os pacientes com doença venosa crônica, classe C2 de CEAP, têm como indicação para a cirurgia os seguintes critérios: resolução e alívio de sintomas; a remoção das veias varicosas; prevenir a evolução para IVC e evitar complicações de varicorragia ou de varicoflebite (trombose venosa em veia varicosa)[5].

Dentre as técnicas minimamente invasivas, tem-se a termoablação, realizada através de uma aplicação de energia térmica por meio de cateteres a laser (EVLT) ou radiofrequência (RFA). É uma técnica que pode ser feita ambulatorialmente, permitindo alta imediata após o procedimento. A técnica consiste no cateterismo ecoguiado da veia safena interna, progredindo-se um cateter e um fio guia até a junção safenofemoral (JSF). Após, o cateter é reposicionado entre 2 a 5 centímetros da JSF, substitui-se o fio guia pela fibra de laser ou cateter de radiofrequência, administra-se uma anestesia local com lidocaína e adrenalina entre a faixa muscular e a hipodérmica, que também tem como efeito secundário a compressão da veia safena contra o cateter de ablação, criando uma “manga” de isolamento térmica, evitando lesão de estruturas adjacentes. Inicia-se a termoablação, com atenção para o risco de lesão do nervo safeno. A energia térmica realiza uma oclusão fibrótica da veia com refluxo, contraindo o colágeno presente na parede dos vasos e destrói a camada endotelial[5,6].

Na ablação por RFA, o sistema de radiofrequência (seja o *Fast*™ dominante, RFITT – termoterapia, EVRF – radiofrequência endovenosa – da *F Care Systems*), fornece energia através de um espectro infravermelho para a parede venosa, aquecendo a ponta do cateter e desnaturando a parede do vaso, a qual contrai gradualmente ao redor do cateter. A temperatura central do cateter é monitorada continuamente[7].

No método EVLT, a radiação a laser é composta por uma luz monocromática de determinado comprimento de onda, e sua diferença distingue mecanismos de ação, como os comprimentos de onda do laser hemoglobina-específicos (HSLW) e água-específicos (WSLW), este último utiliza comprimentos de onda mais altos, devido sua maior afinidade pela absorção de água. Quanto menor o comprimento de onda, maior a afinidade pela hemoglobina, ou seja, maior número de perfurações e, também, maior chance de efeitos colaterais a curto prazo[7]. As ondas de laser mais estudadas, e também citadas neste estudo, são as de 980nm e 1470nm. As ondas de 980nm são absorvidas pela hemoglobina, e o sangue dentro dos vasos sanguíneos é aquecido pelas ondas de laser, causando um dano a parede interna dos vasos próximos. Os comprimentos de onda a laser maiores de 1000nm são facilmente absorvidos pela água, logo o calor gerado pelas ondas atua diretamente na água presente nas paredes vasculares, ocluindo a parede vascular. A fibra de laser de 1.470nm, também conhecida como fibra de anel radial, permite uma irradiação uniforme da parede vascular, ao contrário do laser de 980nm. Essa diferença diminui o número de perfurações da parede venosa, e também reduz o sangramento subdérmico e a dor pós-operatória[8].

Um fator diferencial entre as técnicas minimamente invasivas e a cirurgia convencional, é o uso da ultrassonografia *Doppler* colorida para avaliação do pós-operatório imediato, facilitando a localização de tributárias ou qualquer trajeto anômalo que não foi tratado ou que surgiu imediatamente após retirada da safena doente[10].

As técnicas cirúrgicas convencionais são associadas a frequentes complicações cirúrgicas, além de dor pós-operatória, maior taxa de recorrência e afastamento mais prolongado do trabalho[7,11]. Portanto, tem se restringido hoje ao tratamento de pacientes com aumento aneurismático da junção safeno-femoral ou grandes veias dilatadas e tortuosas[6]. Com o desenvolvimento das técnicas minimamente invasivas a partir de 1990, visando reduzir as complicações e o tempo

de recuperação, diversos estudos foram realizados, com as primeiras publicações em 2000 demonstrando equivalência no sucesso técnico e menores complicações[5]. Ainda se realizam estudos buscando entender se existe uma diferença de taxa de recorrência clínica e recanalização a curto e longo prazo, segurança dos métodos e mudança na qualidade de vida, além de análise de custo-efetividade e de complicações pós-operatórias. Logo, o presente estudo visa uma revisão das últimas atualizações e estudos clínicos referentes as técnicas convencionais e as de termoablação por laser e radiofrequência.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Realizar uma revisão da literatura recente referente às técnicas convencionais de safenectomia, termoablação por radiofrequência e a laser para o tratamento de varizes.

2.2. Objetivos específicos

Comparar a eficácia, segurança, taxa de oclusão e recorrência dos métodos cirúrgicos convencionais com os de termoablação a laser e radiofrequência no tratamento das varizes de membros inferiores.

Identificar as principais indicações de cada método terapêutico.

Avaliar a qualidade de vida e custo-efetividade dos métodos terapêuticos.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa. Foi realizado uma busca em bases eletrônicas como *MedLine/Pubmed, Scientific Eletronic Library Online* (*SciELO*) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*LILACS*). Os descritores utilizados foram: ablação a laser; varizes; cirurgia convencional; ablação por radiofrequência.

Dos 55 artigos encontrados, foram selecionados 17 artigos publicados entre 2012 e 2022, dentre eles: 4 estudos retrospectivos, 4 ensaios clínicos randomizados, 3 revisões da literatura, 2 revisões sistemáticas, 2 meta-análises, 1 estudo prospectivo e 1 análise de custo através de estudos randomizados.

Os critérios de inclusão foram: (a) artigos que respondiam à pergunta norteadora; (b) artigos que abordavam apenas tratamento cirúrgico ou de termoablação a laser e radiofrequência. Os critérios de exclusão foram: (a) artigos que não abordavam adequadamente o tema; (b) artigos duplicados; (c) publicação que não possuía texto completo disponível.

Após seleção, foi realizada a leitura e síntese dos resultados encontrados.

4. RESULTADOS

Tabela 1. Principais resultados encontrados.

Estudo	Critério analisado	Resultados
Siribumrungwong B. *et al.* (2012)[12].	Eficácia e segurança	EVLT, RFA e cirurgia convencional são equivalentes
Luebke T *et al.* (2015)[13], Rautio T *et al.* (2002)[14].	Custo-efetividade	Cirurgia convencional apresenta menores custos
	Qualidade de vida	Todos apresentam alto índice de satisfação e melhora no escore de QV.
Kheirelseid EAH *et al.* (2018)[15].	Recorrência clínica a curto prazo	Não há diferença significativa
Rass K *et al.* (2015)[16].	Tipos de recorrência (EVLT vs. HL/S)	EVLT: mais recidivas no mesmo local (18% vs. 5%)
		HL/S: mais recorrências em locais diferentes (50% vs. 31%)
Farah MH *et al.* (2022)[17].	Taxa de oclusão	HL/S e EVLT apresenta maiores taxas de oclusão em 5 anos comparados a RFA
Siribumrungwong B. *et al.* (2012)[12].	Principais complicações	EVLT e RFA possuem taxas de infecção inferiores em 70%, redução do risco de

		hematoma em 50-60%, menos dor pós-operatória
Honěk T. *et al.* (2020)[18], Kubat E. *et al.* (2021)[19],	VSM ≥ 10 mm	São beneficiados por métodos cirúrgicos, EVLT a 1.470 nm e RFA. Não há benefício com EVLT a 980nm.
Izumi M. *et al.* (2016)[20].	Varizes graves (CEAP ≥ C4)	EVLT com laser de 1320 nm combinado com ligadura: melhora das lesões cutâneas, taxa de oclusão de 100%, altos níveis de satisfação

CEAP: *clinical singns, etiology, anatomic distribution, pathophysiology*; EVLT: *endovenous laser therapy*; HL/S: *high ligation and stripping*; RFA: *radiofrequency ablation*; QV: qualidade de vida; VSM: veia safena magna.

5. DISCUSSÃO

Diversos estudos recentes analisaram a eficácia e a segurança dos métodos cirúrgicos e endovasculares, demonstrando que ambos são comparáveis, sem demonstrar superioridade de uma técnica sobre outra em longo prazo[7,12,21,22]. As desvantagens dos métodos cirúrgicos incluem dor pós-operatória, formação de hematomas na área abordada, infecções precoces e parestesias por danos aos nervos sensitivos[7]. As técnicas minimamente invasivas surgiram com o objetivo de serem uma alternativa frente a essas desvantagens, reduzindo a frequência das complicações, principalmente quanto as de tromboflebite e hiperpigmentação. Uma análise retrospectiva que avaliou 135 pacientes submetidos a ablação por radiofrequência (RFA), revelou como complicações apenas sangramento menor (equimoses) em 20,7%, sem observar eventos hemorrágicos maiores nem complicações da ferida operatória, e apenas um paciente (0,7%) desenvolveu hiperpigmentação cutânea. Nenhum paciente apresentou parestesia, queimaduras, flebite ou eventos tromboembólicos[23]. Na ablação a laser (EVLT), o tratamento pode ser realizado ambulatorialmente com alta no mesmo dia, com evolução pós-operatória sem complicações, além da viabilidade de realizar múltiplas ablações em um grupo de pacientes sob anestesia local em um único dia[18].

Foi avaliado a qualidade de vida dos pacientes submetidos a ablação por RFA, revelando alto índice de satisfação e melhora no escore de qualidade de vida (QV), com um retorno de em média 8 dias (intervalo de 5 a 10) às atividades diárias normais e de 10 dias ao trabalho (intervalo de 7 a 15)[23]. Foi observado que o índice de massa

corporal (IMC) e o CEAP influenciam os escores de QV, e que a classe CEAP afeta significativamente a redução do diâmetro da veia safena magna durante o seguimento, diferente do IMC que não afeta[24]. Em uma comparação de pacientes submetidos a EVLT e a cirurgia convencional, não houve diferença entre os domínios dos escores SF-36 em 2 anos, porém em 5 anos os escores do domínio de funcionamento social foi significativamente pior no grupo de cirurgia do que no grupo EVLT[25].

Em relação ao custo-efetividade do método EVLT em comparação a cirurgia convencional, apesar deste último apresentar um tempo mais prolongado para retorno ao trabalho (em torno de 18 a 28 dias), e por custos mais elevados, a análise de custo mostrou que a cirurgia convencional ainda é mais rentável do que o EVLT, devido ao custo do equipamento a laser e por ser uma medida menos adotada na prática (evidência baixa). Porém, conforme o EVLT se torne mais utilizado, é possível que os custos associados ao equipamento sejam reduzidos e aumente a relação custo-benefício do EVLT, se tornando mais rentável que a cirurgia convencional[13,14].

As técnicas minimamente invasivas possuem um sucesso clínico comparável às cirurgias convencionais, a única diferença se apresenta na gênese da recorrência safenofemoral detectada pela Ultrassonografia *Doppler*: a neoangiogênese ocorre após realização safenectomia, e a recorrência na ablação endovenosa da veia safena magna ocorre predominantemente por uma veia safena acessória anterior residual (AASV)[26]. Não houve diferença na recorrência clínica a curto prazo entre os métodos cirúrgicos tradicionais e as ablações a laser e radiofrequência[15]. Porém, o EVLT foi mais eficaz do que a cirurgia na prevenção de recorrência clínica após 5 anos do tratamento[25]. Um estudo avaliou os tipos de recorrência entre EVLT e a HL/S, e demonstrou que os pacientes do grupo EVLT apresentaram mais recidivas clínicas no mesmo local operado do que comparado ao grupo HL/S (18% vs. 5%), porém o grupo HL/S apresentou mais recorrências em locais diferentes (50% vs. 31%)[16].

Pacientes com diâmetro da veia safena magna (VSM) ≥ 10 mm são tradicionalmente considerados como candidatos à cirurgia convencional[18]. Alguns estudos analisaram a eficácia da ablação a laser e por radiofrequência nesses pacientes, e apesar das taxas de recorrência serem mais baixas no grupo HL/S, não houve diferença significativa em 6 meses e 1 ano entre os grupos HL/S, EVLT com comprimento de onda 1.470nm e RFA, além de evolução pós-operatória sem

complicações em 87,5% dos pacientes, com oclusão permanente da VSM. Apenas quando o EVLT com comprimento de onda de 980nm houve mais recorrência[18,19]. Essa diferença de comprimento de onda no método EVLT não é significativo apenas no critério de diâmetro da VSM ≥ 10 mm. Um estudo mostrou que o EVLT usando de laser de 1.470nm causou menos dor e hematomas pós-operatório do que o laser de 980nm, além de um menor tempo operatório (31 ± 9 minutos comparado a 22 ± 7 minutos, p <0,05). Portanto, o EVLT com comprimento de onda de 1.470nm pode ser o tratamento de escolha em pacientes com refluxo de veia safena. Entretanto, em diâmetros de VSM > 20 mm ou pacientes com veias acentuadamente tortuosas, a cirurgia convencional continua sendo o método mais adequado[27].

Outro estudo prospectivo japonês avaliou a segurança e eficácia do EVLT com laser de 1320 nm combinado com ligadura em varizes graves classificadas como CEAP ≥ C4. Todos os pacientes apresentaram melhora das lesões cutâneas (hiperpigmentação e ulceração), sem apresentarem complicações maiores, como trombose venosa profunda e lesão de nervo. A taxa de oclusão foi de 100% durante o período avaliado de 2,5 anos, com altos níveis de satisfação dos pacientes, mostrando-se um método seguro e eficaz no tratamento de varizes graves[20].

A taxa de oclusão é um parâmetro importante na escolha de um método para o tratamento das varizes. Uma revisão sistemática de 2022 evidenciou que a safenectomia com ligadura de perfuro comunicantes foi associada a maiores taxas de oclusão em 30 dias e 5 anos quando comparada com ablação por RFA, enquanto nenhuma diferença significativa foi observada quando comparada com a ablação a laser (EVLT) em 5 anos[17].

Os métodos térmicos endovenosos são menos invasivos e apresentam menor índice de complicações. Porém, comparado ao método cirúrgico convencional, ambos são eficazes e seguros a longo prazo, sem superioridade de uma técnica sobre outra. Logo, foi observado que a decisão quanto a modalidade de tratamento cabe ao médico cirurgião em conjunto com o paciente, ao avaliar suas necessidades e expectativas individuais[7].

6. CONCLUSÃO

As técnicas minimamente invasivas possuem um sucesso clínico comparável às cirurgias convencionais, menores taxas de complicação, menos dor pós-operatória e menor tempo de inatividade. Os resultados deste estudo demonstraram que os métodos convencionais e EVLT foram associados a maiores taxas de oclusão em 5 anos quando comparados ao RFA. Os pacientes submetidos a EVLT apresentam mais recidivas clínicas no mesmo local operado do que àqueles submetidos a safenectomia, porém estes apresentam mais recorrências em locais diferentes. Quanto a qualidade de vida, ambos os métodos apresentaram aumento nos escores de qualidade de vida e alto índice de satisfação. Logo, a decisão quanto a escolha terapêutica deve ser realizada conforme as individualidades do paciente, suas expectativas e experiências do cirurgião.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. Int J Epidemiol. 1986 Jun;15(2):210-7.

França, Lhg, Tavares V. Insuficiência venosa crônica: uma atualização. J Vasc Br 2003;2(4):318-28.

Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Classification of lower extremity venous disease. In: Yao JST, Pearce WH. Progress in Vascular Surgery. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997. p. 423-431.

Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. Varizes dos membros inferiores: tratamento cirúrgico. Projeto Diretrizes: AMB. Dez, 2012.

Paulino A, Balhau AP, Formiga A, Lourenço A, Marques A, Mourato A, et al. Varizes dos membros inferiores: aspectos práticos. Capítulo de Cirurgia Vascular: SPCIR. Lisboa. 2018.

Borghese O, Pisani A, Di Centa I. Endovenous radiofrequency for chronic superficial venous insufficiency: Clinical outcomes and impact in quality of life. J Med Vasc. 2021;46(1):3-8.

Vlachovský R, Novotný T, Staffa R, Bednařík Z. Endovenous ablation of varicose veins current status and overview of methods. Rozhl Chir. 2022 Spring;101(5):200-210.

Haruta N. Recent Progress of Varicose Vein Treatment Especially about Endovascular Heat Ablation, SEPS and Foam Sclerotherapy. Ann Vasc Dis. 2018 Mar 25;11(1):66-71.

Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. Varizes dos membros inferiores: tratamento cirúrgico. Projeto Diretrizes: AMB. Dez, 2012.
Toregeani JF, Rocha AST, Kimura CJ, Araújo RAG, Kawai AK, Rotta LS, et al. Ablação térmica por radiofrequência versus safenectomia convencional. J Vasc Bras. 2015. 14 (1): 4-9.

Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. Varizes dos membros inferiores: tratamento cirúrgico. Projeto Diretrizes: AMB. Dez, 2012.

Siribumrungwong B, Noorit P, Wilasrusmee C, Attia J, Thakkinstian A. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing endovenous ablation and surgical intervention in patients with varicose vein. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012 Aug;44(2):214-23.

Luebke T, Brunkwall J. Cost-effectiveness of endovenous laser ablation of the great saphenous vein in patients with uncomplicated primary varicosis. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:138.

Rautio T, Ohinmaa A, Perälä J, et al. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. J Vasc Surg. 2002;35:958–965.

Kheirelseid EAH, Crowe G, Sehgal R, Liakopoulos D, Bela H, Mulkern E, McDonnell C, O'Donohoe M. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating long-term outcomes of endovenous management of lower extremity varicose veins. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2018 Mar;6(2):256-270.

Rass K, Frings N, Glowacki P, Gräber S, Tilgen W, Vogt T. Same Site Recurrence is More Frequent After Endovenous Laser Ablation Compared with High Ligation and Stripping of the Great Saphenous Vein: 5 year Results of a Randomized Clinical Trial (RELACS Study). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50(5):648-656.

Farah MH, Nayfeh T, Urtecho M, Hasan B, Amin M, Sen I, Wang Z, Prokop LJ, Lawrence PF, Gloviczki P, Murad MH. A systematic review supporting the Society for Vascular Surgery, the American Venous Forum, and the American Vein and Lymphatic Society guidelines on the management of varicose veins. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2022 Sep;10(5):1155-1171.

Honěk T, Honěk J, Horváth V, Šlais M, Vítovec M, Stehno O, Šedivý P, Kneifl T, Fabián V, Šebesta P. Endovenous laser ablation of saphenous vein - mid-term results confirm permanent closure and possibility to treat more lesions in one procedure. Rozhl Chir. 2020 Summer;99(7):299-303.

Kubat E, Ünal CS, Geldi O, Çetin E, Keskin A. What is the optimal treatment technique for great saphenous vein diameter of ≥10 mm? Comparison of five different approaches. Acta Chir Belg. 2021 Apr;121(2):94-101.

Izumi M, Ikeda Y, Yamashita H, Asaoka Y, Fujishiro M, Shin M, Abo Y. Safety and Effectiveness of Endovenous Laser Ablation Combined With Ligation for Severe Saphenous Varicose Veins in Japanese Patients. Int Heart J. 2016;57(1):87-90.

Oliveira RÁ, Mazzucca ACP, Pachito DV, Riera R, Baptista-Silva JCDC. Evidence for varicose vein treatment: an overview of systematic reviews. Sao Paulo Med J. 2018 Jul-Aug;136(4):324-332.

Nandhra S, El-sheikha J, Carradice D, Wallace T, Souroullas P, Samuel N, Smith G, Chetter IC. A randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus conventional surgery for small saphenous varicose veins. J Vasc Surg. 2015 Mar;61(3):741-6.

Borghese O, Pisani A, Di Centa I. Endovenous radiofrequency for chronic superficial venous insufficiency: Clinical outcomes and impact in quality of life. J Med Vasc. 2021;46(1):3-8.

Casana R, Tolva VS, Odero A Jr, Malloggi C, Parati G. Three-year follow-up and quality of life of endovenous radiofrequency ablation of the great saphenous vein with the ClosureFast™ procedure: Influence of BMI and CEAP class. Vascular. 2018 Oct;26(5):498-508.

Wallace T, El-Sheikha J, Nandhra S, Leung C, Mohamed A, Harwood A, Smith G, Carradice D, Chetter I. Long-term outcomes of endovenous laser ablation and conventional surgery for great saphenous varicose veins. Br J Surg. 2018 Dec;105(13):1759-1767.

Hartmann K. Endovenous (minimally invasive) procedures for treatment of varicose veins: The gentle and effective alternative to high ligation and stripping operations. Hautarzt. 2020 Dec;71(Suppl 2):67-73.

Jibiki M, Miyata T, Futatsugi S, Iso M, Sakanushi Y. Effect of the wide-spread use of endovenous laser ablation on the treatment of varicose veins in Japan: a large-scale, single institute study. Laser Ther. 2016 Oct 1;25(3):171-177.

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM MENINAS: CAMUFLAGEM SOCIAL E A DIFICULDADE DIAGNÓSTICA - UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Cristiane Perezi Laport[1]

Me. Patrícia Gouveia Ferraz [2]

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: cristianeperezi@hotmail.com;

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do desenvolvimento que afeta importantes áreas neurofuncionais do indivíduo: social, linguagem e comportamental. É diagnosticado com maior frequência em meninos quando comparado as meninas, mesmo apresentando sintomas semelhantes. Neste trabalho sugerimos que a utilização do masking, parece ser a explicação, em partes, dessa desproporção e o porquê mulheres tem recebido seu diagnóstico mais tarde ou até mesmo a ocorrência de perdas diagnósticas. Além de avaliar o impacto que a prática do masking e o diagnóstico tardio tem sobre a vida desses indivíduos. **Objetivos:** Identificar se a camuflagem social/masking influencia os possíveis diagnósticos tardios no transtorno do espectro autista em meninas/mulheres. Compreender a camuflagem social/masking e as características autísticas apresentadas por meninas. Verificar as consequências epidemiológicas de atraso diagnóstico de TEA em meninas. Analisar o impacto da camuflagem social em meninas/mulheres com TEA. **Métodos:** Esta pesquisa é uma revisão integrativa. Uma busca na biblioteca PubMed foi feita, utilizando os termos MESH “autism”, “female”, “diagnosis” e “camouflaging”, e utilizados materiais didáticos para embasamento teórico. **Resultados:** Masking é uma estratégia utilizada por autistas, independente do sexo, para minimizar a visibilidade da sua condição em situações sociais. Apresentações de autismo podem diferir entre os gêneros. As mulheres apresentam maior habilidade/motivação social e capacidade de ter relacionamentos. Meninas que receberam o diagnóstico tardio se utilizaram de masking para se encaixar socialmente e esconder características da sua condição, o que dificultou a identificação do TEA

por pais, amigos, educadores e profissionais da saúde, levando a perda diagnóstica. As consequências epidemiológicas do atraso diagnóstico, são o aumento da incidência e prevalência de outros status de saúde. O masking gerou repercussões na saúde física e mental e os indivíduos deixaram de receber apoio/acompanhamento médico adequado para suas condições.

Palavras-chave: camuflagem social, mulheres autistas, Transtorno do espectro autista, diagnóstico.

INTRODUÇÃO

O primeiro autor a usar o termo autismo foi o psiquiatra austríaco Eugene Bleuler (1911), fazendo referência a tendência que o paciente possuía em “ensimesmar-se”. O autor observou sintomas como perda de contato com a realidade, com dificuldade ou impossibilidade de comunicação em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (ASSUMPÇÃO JR., 2018, p. 299).

Em 1943, o psicólogo norte-americano Leo Kanner relatou em seu artigo, características observadas em onze crianças que apresentavam isolamento extremo, obsessividade, estereotipias e ecolalia. O autor empregou o mesmo termo que Bleuler, no entanto, considerou os sinais apresentados como uma doença específica relacionada a esquizofrenia. (ASSUMPÇÃO JR., 2018, p. 299).

Em seguida, no ano de 1944, Hans Asperger também descreveu em seu doutorado o caso de 4 crianças apresentando os mesmos sintomas que Leo Kanner, utilizando inclusive o mesmo termo que o norte-americano, no entanto, somente no ano de 1981 com o trabalho de Lorna Wing os dois artigos foram então traduzidos e comparados. Os dois autores descreveram em seus estudos pacientes com habilidades cognitivas irregulares concomitante com habilidades extraordinárias, ressaltando suas memórias repetitivas e habilidades visuais, além disso, essas crianças apresentavam déficits de senso comum e julgamento (ASSUMPÇÃO JR., 2013, p. 45).

Em 1956, Kanner ainda associou o autismo a um quadro de psicose, sendo somente em 1976 com o autor Retvo que o autismo começou a ser relacionado a uma síndrome cognitiva e a associá-lo a um transtorno de desenvolvimento e não de psicose. Já em 1989 o DSM-III, estabelece, então, para fim de diagnóstico a necessidade de se contemplar 8 dos 16 itens dos critérios A, B e C. Sendo, ao menos, 2 do grupo A, 1 do grupo B e 1 do grupo C, além da necessidade de especificar se os sintomas iniciaram após os 36 meses de idade. Os critérios eram inespecíficos e resultavam em dificuldade de diferencial diagnóstico quanto a sintomatologia, curso e prognóstico, o que levou a receber diversas críticas. (ASSUMPÇÃO JR., 2018, p. 299).

Na década de 90, começa-se a relacionar autismo a deficiência mental, uma vez que 70-86% dos casos o autismo se associava a essa deficiência. No entanto, as classificações existentes eram conflitantes, a classificação francesa à época definia autismo no conceito de psicose de forma tradicional, como sendo o “defeito de organização ou desorganização da personalidade”, em contrapartida, para a Organização Mundial da Saúde (1993) e a Academia Americana de Psiquiatria (1995), o autismo se enquadrava na categoria de “Transtornos Abrangentes de Desenvolvimento”, corroborando a ideia da relação autismo-cognição.

Com a publicação do DSM-IV TR (APA, 2002), o autismo se estabelece dentro dos “Transtornos Abrangentes de Desenvolvimento”, caracterizado por um desenvolvimento anormal ou alterado, manifestado antes dos 3 anos de idade; apresentando uma perturbação do funcionamento em um dos 3 domínios: interações sociais, comunicação comportamento focalizado e repetitivo. Acompanhado por manifestações inespecíficas, como fobia, perturbações do sono ou alimentar, crises de birra ou agressividade.

O DSM-V (APA, 2013), trouxe uma nova classificação e nomenclatura para autismo, denominando o subgrupo em Transtorno do Espectro Autista (TEA), e resumindo o transtorno a 2 domínios: deficiências sociais e de comunicação; interesses restritos, fixos e intensos e comportamentos repetitivos. No entanto, progressivamente, as distinções entre os transtornos do subgrupo mostraram-se incongruentes e foram abolidas, à medida que nível de linguagem, inteligência ou nível de inteligência, ambiente e gravidade demonstram ter maior importância do que as características do transtorno.

Segundo Greenspan e Wieder (2006) autismo é “um transtorno complexo do desenvolvimento que envolve atrasos e comprometimentos nas áreas de interação social e linguagem, incluindo uma ampla gama de sintomas emocionais, cognitivos, motores e sensoriais”. O TEA apresenta condições permanentes e pode se manifestar com diferentes sintomas e características comportamentais durante toda a vida do

indivíduo. Portanto, nem toda criança com o mesmo diagnóstico se apresenta com os mesmos sintomas ou na mesma intensidade. (ASSUMPÇÃO JR., 2013)

Os termos “camuflagem social” ou “masking” são definidos como o uso de estratégias por pessoas autistas para minimizar a visibilidade de seu autismo em situações sociais (LAI et al.2011). É um esforço, consciente ou não, para “mascarar” as características do TEA, com o objetivo de apresentar um comportamento menos autista, impulsionado pelo desejo de se encaixar em relacionamentos. (HULL et al, 2017). A primeira pesquisa realizada com meninas e mulheres autistas sobre “masking”, analisou a razão pela qual esse grupo, em particular, recebeu diagnóstico mais tardiamente. O conceito “mascarar” ou “pessoa não autista” foi então relacionado a ideia de que copiando e controlando expressões comportamentais poderiam compensar dificuldades sociais e de comunicação. (BARGIELA et al, 2016).

Alguns exemplos citados na literatura descrevem situações, como: olhar entre os olhos ou para a ponta do nariz ou até mesmo forçar-se a fazer contato visual com os interlocutores, não falar demasiadamente sobre hobbies específicos, uso de frases aprendidas, expressões faciais da TV, livros e revistas, imitação social, colocar-se ao lado de pessoas neurotípicas em situações sociais. (HULL et al, 2017; BARGIELA et al, 2016). Os estudos sugerem que o mascaramento dessas características autistas pode levar esses indivíduos a vivenciar situações de estresse, transtornos de ansiedade, depressão, e, por vezes, risco de pensamentos e comportamentos suicidas. (CASSIDY, 2019).

A camuflagem foi proposta como uma explicação dos números de diagnóstico tardios encontrados em meninas/mulheres (LAI et al, 2015). Em amostras clínicas, as proporções masculina:feminina para diagnóstico de TEA são em torno de 4:1 (Fombonne, 2009), mas quando ocorre verificação ativa de casos na população em geral, essa proporção diminui para 3:1 (SUN et al, 2014). Esses dados sugerem que mulheres tem menos propensão a receber um diagnóstico de TEA do que os homens com níveis semelhantes de traços autistas (DWORZYNSKI et al, 2012; RUSSEL et al, 2011) ou são diagnosticadas erroneamente com outras condições, como transtornos de personalidade ou transtornos alimentares. (AU-YEUNG et al.2018).

As pesquisas sobre o mascaramento das características autistas e a diferença diagnóstica encontrada entre homens e mulheres sugerem que o autismo pode se manifestar de forma diferente entre os sexos, levando alguns pesquisadores a questionar se existe uma apresentação específica do autismo para mulheres/meninas (LAI et al.2015). Somado a isso estão os paradigmas sociais, culturais e psicológicos que permeiam o gênero feminino, levando a um processo que afeta a percepção social, a interpretação dos sintomas e o diagnóstico. (KREISER, 2014)

Os instrumentos utilizados para auxílio diagnóstico ou triagem de TEA foram moldados em torno das características de uma amostragem predominantemente masculina, sugerindo um viés para o diagnóstico de meninos. (KOPP, 2011). Consequentemente, as meninas obtêm pontuações menos expressivas, em função da ausência de itens que levem em consideração características femininas, levando a perda de diagnósticos do gênero. Desse modo, apenas meninas com expressivas dificuldades comportamentais e cognitivas são diagnosticadas com o transtorno. (DEAN, 2016; MANDY, 2017). Por exemplo, a proporção encontrada no TEA de alto funcionamento é de 10 homens para cada 1 mulher, reduzindo para 2 homens e 1 mulher quando os casos são de TEA com deficiência intelectual significativo. (DWORZYNKI, 2014).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Identificar se a camuflagem social/masking influencia os possíveis diagnósticos tardios no transtorno do espectro autista em meninas/mulheres.

Objetivos Específicos

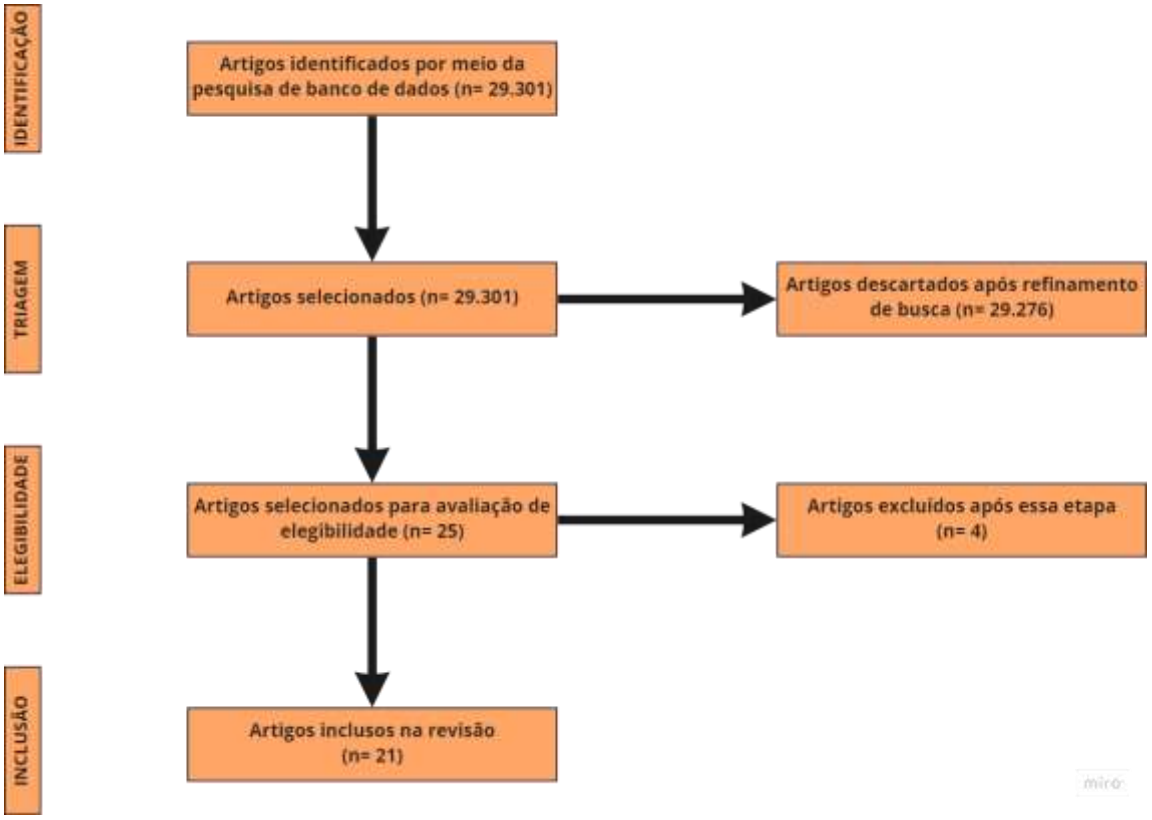
- Compreender a camuflagem social/masking e as características autistícas apresentadas por meninas.

- Verificar as consequências epidemiológicas de atraso diagnóstico de TEA em meninas.
- Analisar o impacto da camuflagem social em meninas/mulheres com TEA.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa é uma revisão integrativa. Primeiramente, foi realizada a definição do problema e a pergunta clínica em formato PICO: “A camuflagem social afeta o diagnóstico de meninas autistas?”. Após essa etapa foram selecionados os descritores utilizados - através de acesso ao site https://pesquisa.bvsalud.org/portal/. Em seguida uma busca foi feita na biblioteca PubMed da literatura publicada referente a autismo em mulheres, foram utilizados os termos MeSH: (“Autism”[MeSH Terms] AND “Female”[MeSH Terms]). Dos 29.301 resultados, foram selecionados os filtros “publicação dos últimos 10 anos” e “texto completo gratuito”, e desses, 9.381 foram localizados. Uma busca adicional foi feita, usando os termos (((autism) AND (female)) AND (diagnosis)) AND (camouflaging), resultando em 25 trabalhos. Os critérios de exclusão aplicados foram: artigos de opinião, nenhum conteúdo sobre autismo em mulheres, apenas o título disponível. Dos artigos analisados, serão incluídos após leitura do texto, artigos com potencial relevância apontados nas referências e excluídos aqueles que durante a revisão integrativa não se adequarem a questão inicial da pesquisa. Além disso, livros e materiais didáticos a respeito do tema serão utilizados.

Figura 1. Diagrama de fluxo da pesquisa



RESULTADOS

Quadro 1. Principais achados dos estudos selecionados

AUTOR E TÍTULO	CONCLUSÕES
HALSALL, J. et al, 2021 “Camuflagem” por meninas autistas adolescentes que frequentam aulas de recursos regulares e especializadas: Perspectivas de meninas, suas mães e seus educadores.”	O estudo destaca como o masking pode diferir nos contextos escolares e que pessoas autistas não experimentaram os benefícios da camuflagem, mas sim, os malefícios. Mais pesquisas devem ser desenvolvidas, para ambos os sexos, permitindo a identificação precoce, com o desenvolvimento de uma conscientização profissional, além de desenvolver uma cultura nas escolas e sociedade que celebre a diversidade e promova a aceitação da diferença. Reduzindo a necessidade de camuflagem das meninas autistas e as consequências negativas associadas.
COMINHO, J et al, 2021	É necessário mais treinamento e exposição para médicos especializados com base em grande número de pacientes

“Diagnóstico positivo e diferencial de autismo em mulheres verbais de inteligência típica: um estudo Delphi.”	autistas de ambos os sexos. Isso permite o reconhecimento de padrões de gênero neutro, hierarquizando o peso dos diferentes sinais de autismo. Permite detectar uma “semelhança familiar” entre fenótipos autistas menos evidentes e mulheres adultas prototípicas diagnosticadas com alta certeza por mais de um especialista.
HEAD, M.A. et al, 2014. “Diferenças de gênero na emocionalidade e sociabilidade em crianças com transtornos do espectro do autismo.”	As mulheres com e sem TEA demonstraram níveis mais altos no FQ quando comparados homens com e sem TEA. As crianças com TEA apresentaram níveis mais baixos no QF quando comparadas às crianças com DT. Além disso, os pais de crianças com TEA geraram pontuações mais baixas do que seus filhos, com a maior diferença observada entre as mulheres com TEA e seus pais. Mulheres com TEA têm facilidades desenvolvidas para mimetismo, imitação e habilidades sociais do que seria esperado.
HULL, L. et al., 2017 “Colocando o meu melhor normal”: camuflagem social em adultos com condições do espectro do autismo.”	A camuflagem de características relacionadas ao TEA em situações sociais pode ser um comportamento comum entre adultos.Motivos da camuflagem: desejo de se encaixar com outros e fazer conexões. No curto prazo, resulta em extrema exaustão e ansiedade; embora os objetivos sejam frequentemente alcançados, a longo prazo há graves consequências negativas que afetam a saúde mental, a autopercepção e acesso a apoio. Os achados demonstram que camuflagem é um aspecto importante na vida de indivíduos com TEA. Pesquisas futuras são necessárias para medir quantitativamente a camuflagem e comparar técnicas em indivíduos com TEA de todos os gêneros.
CASSIDY, SA et al., 2019 “Desenvolvimento e Validação do Questionário de Traços Autistas de Camuflagem (CAT-Q).”	O CAT-Q é uma medida de autorrelato válida e confiável de comportamentos de camuflagem social de adultos, adequado para uso em populações de ambos os sexos autistas e não autistas. Pode ser usado em ambientes de pesquisa para quantificar a camuflagem comportamentos e comparar entre os grupos; em ambientes clínicos como uma

	ferramenta de triagem potencial para indivíduos que podem ser perdidos sob os critérios atuais de diagnóstico de autismo porque eles se camuflam; e por pessoas autistas e não autistas para auxiliar na identificação de comportamentos benéficos ou prejudiciais que utilizam em situações sociais.
CASSIDY, SA et al., 2019 "A camuflagem de traços autistas está associada a pensamentos e comportamentos suicidas? Expandindo a Teoria Psicológica Interpessoal do Suicídio em uma Amostra de Estudantes de Graduação."	Os resultados do estudo atual corroboram a hipótese de que pessoas com altos traços autistas tentam camuflar esses traços em situações sociais, resultando em sentimentos aumentados de pertencimento frustrado e por sua vez, pensamentos e comportamentos suicidas.
HENRY WOOD-DOWNIE et al., 2020 "Diferenças de sexo/gênero na camuflagem em crianças e adolescentes com Autismo."	Este estudo fornece mais evidências de maior camuflagem em mulheres com autismo. As descobertas podem explicar em parte por que muitas mulheres autistas são diagnosticadas mais tarde do que os homens, limitando as oportunidades de receber apoio.
BELCHER, H.L. et al, 2021 "Intenção de camuflagem, primeiras impressões e idade do diagnóstico de	Foi explorado as associações entre intenção de camuflagem, primeiras impressões e idade do diagnóstico em homens e mulheres autistas. Os indivíduos que fizeram primeiras impressões mais favoráveis tendem a relatar uma idade mais avançada de diagnóstico de ASC. As primeiras impressões de homens autistas foram desfavoráveis quando foram avaliados por homens ao invés de mulheres. Não foi

ASC em homens e mulheres autistas.”	encontrada uma vantagem feminina nos escores CAT-Q. Foi relatado que os comportamentos de camuflagem intencionais estão ligados à depressão, ansiedade e até comportamentos suicidas.
RYNKIEWICZ, A. et al., 2016 “Uma investigação do 'efeito de camuflagem feminina' no autismo usando um ADOS-2 computadorizado e um teste de sexo/gênero diferenças.”	Mulheres com autismo de alto funcionamento podem apresentar maior determinação ao longo da vida para aprender normas sociais e nuances de comunicação, verbais e não verbais do que homens com autismo de alto funcionamento. Isso sugere que as adolescentes do sexo feminino com autismo de alto funcionamento correm o risco de subdiagnóstico ou classificação de não espectro no ADOS-2 devido ao bom desempenho nos domínios da comunicação, enquanto sua história de desenvolvimento e manifestação clínica confirmam o espectro do autismo.
PARISH-MORRIS, J. et al., 2017 “Camuflagem linguística em meninas com transtorno do espectro do autismo.”	Os especialistas em ASD tomam decisões de diagnóstico com base no comportamento observável. A socialização de gênero ou o mimetismo social podem levar a um comportamento “camuflado” em meninas com TEA, o que, combinado com preconceitos de gênero sobre como meninas/meninos devem se comportar e diferenças biológicas de sexo, provavelmente complicam os esforços para identificar e tratar meninos/meninas com TEA. Estudos mostram que o comportamento e ferramentas de medição computacionais objetivas são promissoras em relação ao relatório dos pais e às escalas de avaliação clínica existentes, e serão influenciadas por variáveis como idade, sexo, socialização de gênero, status socioeconômico, saúde física-mental e ambiente doméstico e cultural. A “camuflagem linguística” em meninas com TEA, destacam a importância do compromisso contínuo com a compreensão de fatores biológicos e ambientais que influenciam o surgimento e apresentação do TEA.

CASSIDY, S.A. et al 2018 “Marcadores de risco para suicídio em adultos autistas.”	Os resultados reiteram que taxas de suicídio em adultos autistas são maiores do que na população geral, e o diagnóstico de ASC e traços autistas são marcadores de risco independentes para suicídio. Os marcadores de risco únicos para suicídio no ASC incluem camuflar o próprio ASC e necessidades de apoio não atendidas. Isso explica a variação adicional pequena, mas significativa, na tendência suicida em ASC, em relação a população em geral. Pesquisas futuras devem explorar ainda mais esses e outros mecanismos que impulsionam o suicídio no ASC para desenvolver novas estratégias de prevenção do suicídio para esse grupo.
LIVINGSTONE, L.A. et al 2020 “Quantificando estratégias compensatórias em adultos com e sem autismo diagnosticado.”	A capacidade compensatória está relacionada à capacidade intelectual e as estratégias compensatórias autorrelatadas não se limitam a indivíduos com diagnóstico de autismo. Nossos achados, não confirmaram a relação esperada entre compensação autorrelatada e idade ao diagnóstico e sexo feminino, embora sejam necessárias mais pesquisas. Sugerimos que a Lista de Verificação de Compensação ofereça um primeiro passo para médicos que buscam métodos para medir estratégias compensatórias durante as avaliações do autismo. A eficácia da ferramenta para melhorar a precisão diagnóstica e o suporte clínico para pessoas autistas exigirá uma investigação completa.
HULL, L. et al, 2021 “A camuflagem social está associada com ansiedade e depressão em adultos autistas?”	A camuflagem é um fator de risco para problemas de saúde mental em adultos autistas sem deficiência intelectual, independentemente do sexo. Níveis mais altos de camuflagem autorrelatada sugerem maior risco de saúde mental em adultos autistas. Nenhum efeito moderador de gênero foi encontrado, sugerindo que a camuflagem tem consequências de saúde mental igualmente ruins para homens e mulheres autistas. A associação entre camuflagem e saúde mental ruim parece ser linear, com a

	probabilidade de saúde mental ruim aumentando em toda a gama de pontuações de camuflagem. No entanto, pode haver diferentes limiares nos quais a camuflagem prevê pontuação acima dos limites clínicos para condições específicas de saúde mental. Esses limites podem ser úteis para identificar aqueles com maior risco de problemas de saúde mental, embora alertemos seu uso como pontos de corte diagnósticos ou determinísticos.
LUNDIN, K. et al, 2020 “Diferenças funcionais de gênero no autismo: uma pesquisa internacional e multidisciplinar de especialistas usando a Classificação Internacional de Funcionamento, Modelo de Deficiência e Saúde.”	A apresentação comportamental de mulheres autistas como mais difícil de identificar como autista e não correspondendo totalmente à conceituação da condição delineada nos critérios diagnósticos ou ao entendimento clínico comum do autismo. Os participantes descreveram vários fatores que possivelmente contribuem para meninas e mulheres autistas passarem despercebidas e serem percebidas como apresentando menos deficiência. Os profissionais expressaram que as mulheres autistas, em comparação com os homens, sofrem mais de problemas comportamentais internalizantes, apresentam menos comportamentos disruptivos, comportam-se mais sociáveis e muitas vezes têm algumas relações com os pares. Além disso, eles foram descritos para exibir comportamentos que os fazem se misturar mais ao ambiente social, como ficar quieto e retraído ou se camuflar. Os profissionais também expressaram que mulheres e homens autistas enfrentam diferentes fatores ambientais facilitadores e dificultadores.
LIVINGSTONE, L.A. & HAPPÉ, F., 2017 “Diferenças sexuais em preditores e resultados de camuflagem: comparando autistas diagnosticados,	Os resultados deste estudo sugerem que homens autistas diagnosticados relatam menos, e mulheres autistas diagnosticadas relatam mais camuflagem, com diferenças sexuais sendo menos evidentes em grupos de alto traço de autismo não diagnosticados ou grupos de comparação (baixo traço). Níveis de traços autistas estão relacionados a comportamentos de camuflagem para mulheres e para

com alto traço de autismo e com baixo traço de autismo em adultos jovens.”	homens com níveis altos ou baixos de traços autistas, mas sem diagnóstico de autismo. Apesar das diferenças sexuais na medida em que os autistas se camuflam, pode haver motivações e consequências semelhantes da camuflagem. Curiosamente, diferenças de sexo parecem existir para desfechos para indivíduos sem diagnóstico clínico, o que pode refletir a eficácia de estratégias de camuflagem.
LIVINGSTONE, L.A. & HAPPÉ, F., 2017 “Conceituando a compensação em transtornos do neurodesenvolvimento: reflexões a partir do transtorno do espectro autista.”	A compensação pode ser superficial ou profunda, modulada pelo ambiente, e pode ter um custo. Além disso, especulamos sobre habilidades cognitivas potenciais (por exemplo, capacidade intelectual, função executiva) e padrões neurais que podem conduzir ou refletir mecanismos compensatórios ao longo do desenvolvimento. Finalmente, consideramos a utilidade potencial de reenquadrar os transtornos do neurodesenvolvimento a partir de uma perspectiva de compensação, a fim de avançar na pesquisa e no conhecimento clínico sobre heterogeneidade, diagnóstico incorreto ou subdiagnóstico e a alta prevalência de problemas de saúde mental comórbidos em transtornos do neurodesenvolvimento. compensação é melhor vista como uma incompatibilidade entre comportamento e cognição, que sua medição exigirá sondas comportamentais e cognitivas precisas e, finalmente, que a investigação no nível neural pode começar a responder a perguntas sobre algumas das formas mais sofisticadas de compensação que estão ocultos no nível cognitivo.
LAI, M.C. et al, 2018 “Autorrepresentação neural em mulheres autistas e associação com 'camuflagem compensatória.”	As inferências sobre a função cerebral social no autismo parecem depender do sexo/gênero. Enquanto os homens autistas intelectualmente capazes mostraram menor auto-representação do Vmpfc e respostas de mentalização do RTPJ em comparação com os homens TD, as mulheres autistas intelectualmente capazes mostraram uma falta de diferenças nas respostas neurais em comparação com as

	mulheres TD. As respostas de autorrepresentação aumentadas do vMPFC foram associadas a uma camuflagem aprimorada, mas apenas em mulheres autistas. Esses insights podem levar a novas investigações sobre como a heterogeneidade relacionada ao sexo/gênero está ligada a mecanismos compensatórios no autismo e fornecer potencial translacional para o desenvolvimento de novos suportes de enfrentamento social para indivíduos autistas.
RUJEEDAWA, T. & ZAMAN, S.H, 2022 “O diagnóstico e manejo do transtorno do espectro autista (TEA) em mulheres adultas na presença ou ausência de uma deficiência intelectual.”	O autismo é menos prevalente em mulheres do que homens. A razão é explicada por duas teorias não mutuamente exclusivas. A teoria do efeito protetor feminino - mulheres têm uma proteção inerente contra o autismo, e a teoria do fenótipo do autismo feminino - critérios diagnósticos atuais, sendo tendenciosos para os homens, podem perder mulheres autistas que se apresentam de maneira diferente. As mulheres autistas parecem enfrentar menos dificuldades nas interações sociais. Tendem a exibir mais comportamentos de camuflagem, o que está associado à depressão e ao suicídio. Tudo isso, junto com a percepção social do autismo como um transtorno masculino, torna mais fácil perder um diagnóstico de autismo em mulheres. Pessoas com DI e comprometimento cognitivo pode dificultar o uso da camuflagem, explicando assim a menor disparidade entre homens e mulheres. O diagnóstico de autismo em mulheres precisa levar em conta essas diferenças, e foram criadas ferramentas que analisam a apresentação feminina do autismo. Mais pesquisas, no entanto, são necessárias para que essas ferramentas sejam utilizadas na clínica. O diagnóstico pode permitir que elas se sintam validadas e facilitar o apoio. As comorbidades mais comuns em mulheres com autismo, são: distúrbios internalizantes, alimentares e do espectro de hipermobilidade. A gestão e tratamento do autismo visa principalmente diminuir o

	impacto funcional das características autistas, em vez de eliminar o autismo do indivíduo.
RATTO et al, 2018 "E as Meninas? Diferenças baseadas no sexo em traços autistas e habilidades adaptativas."	Este estudo utilizou uma amostra pareada por idade e QI de jovens em idade escolar (n= 228) diagnosticado com TEA para avaliar as diferenças de sexo no ADOS e ADI-R, traços autistas relatados pelos pais e habilidades adaptativas. Embora as mulheres e os homens tenham sido classificados de forma semelhante nas medidas de diagnóstico padrão-ouro em geral, as mulheres com QI mais alto eram menos propensas a atender aos critérios do ADI-R. As mulheres também foram significativamente mais prejudicadas nos traços autistas relatados pelos pais e nas habilidades adaptativas. No geral, os resultados sugerem que algumas mulheres autistas podem passar despercebidas pelos procedimentos diagnósticos atuais.
SCHUCK, R. K. et al, 2019 "Breve Relatório: Diferenças de sexo/gênero na sintomatologia e camuflagem em adultos com transtorno do espectro do autismo."	Este estudo investigou diferenças de sexo/gênero em fenótipos comportamentais em 17 homens e 11 mulheres com TEA, bem como camuflagem em TEA, na tentativa de replicar parcialmente os achados de Lai et al (2017). Os sintomas gerais do TEA foram medidos pelo quociente do espectro do autismo (AQ). A média de AQ em mulheres com TEA foi maior do que em homens com TEA, com a diferença aproximando-se da significância estatística. A camuflagem foi mais comum em mulheres com TEA e não associada à fobia social. Além disso, a camuflagem se correlacionou negativamente com a expressividade emocional em mulheres, mas não em homens, com TEA.
LAI, M.C. et al, 2016 "Quantificando e explorando a camuflagem em homens e mulheres com autismo."	Mulheres com autismo mostraram mais camuflagem do que homens com autismo. Maior camuflagem foi associada a sintomas depressivos em homens com autismo e melhor sensibilidade de detecção de sinal em mulheres com autismo. As associações volume cerebral com camuflagem eram em grande parte dependentes de gênero. As

	diferenças individuais no grau de camuflagem foram independentes da idade e do QI, em homens e mulheres com autismo sem deficiência intelectual. Isso sugere que a extensão da camuflagem em adultos com autismo não reflete apenas o grau da experiência (refletida na idade cronológica). Se a camuflagem for parcialmente aprendida, pode-se esperar uma correlação com a idade/experiência em idades mais jovens. Há uma maior camuflagem em mulheres do que homens com autismo, suspeitamos que fatores socioculturais, como a expectativa e a socialização de gênero ao longo do desenvolvimento. Mesmo com as diferenças de gênero, as distribuições de pontuação de camuflagem se sobrepuseram substancialmente entre homens e mulheres com autismo: maior camuflagem está associada a maior ansiedade e depressão. A associação positiva com sintomas depressivos em homens levanta a possibilidade de que eles sejam mais suscetíveis ao fardo da camuflagem do que mulheres com autismo.

DISCUSSÃO

Este estudo investigou quais são as principais estratégias de camuflagem social/masking utilizadas por indivíduos autistas, observando as diferenças entre os gêneros, com maior enfoque às características apresentadas por meninas ou mulheres das pesquisas avaliadas.

No geral, a utilização do masking é similar ao aplicado para causar uma boa primeira impressão em situações sociais empregado pela população, independentemente de seu status diagnóstico. No que se refere ao TEA, a maioria dos trabalhos avaliados demonstram que indivíduos autistas utilizam esse processo especificamente com o objetivo de esconder as características da condição do espectro autista (ASC) independente do gênero.

As motivações para o emprego das táticas são as mais diversas, entre elas: aceitação, esconder aspectos indesejáveis da própria personalidade, conseguir oportunidades melhores de emprego, sentir-se funcional dentro da sociedade, evitar agressões (física, verbal e evitamento) como meio de proporcionar o bem-estar (próprio) e a segurança, aumentando a percepção das conexões, interação e relacionamentos. (HULL et al, 2017)

Com frequência os estudos demonstram que a camuflagem ocorre através de supressão, ocultação, ou controle de comportamentos do ASC que socialmente são identificados como inadequados. A camuflagem foi relatada diversas vezes através do desenvolvimento de personas ou personagens estruturados a serem empregados em situações sociais, verificando-se menos na presença de familiares e amigos próximos, mas também sendo relatada em todos os momentos. (HULL et al, 2017)
As estratégias utilizadas para prover as falhas na comunicação são desenvolvidas de diferentes formas, como manter contato visual apropriado, aprendizado de expressões faciais de emoções ou interesses, estruturar tópicos de conversas, histórias, prever respostas, realizar perguntas para minimizar o tempo de fala de si mesmo e de seus interesses antes mesmo que uma interação ocorra. (HULL et al, 2017).

Um estudo de HEAD, 2014 corrobora a ideia de que há uma apresentação distinta entre os sexos. Os resultados demonstram claramente o melhor desempenho de meninas no intitulado questionário de amizade, que media a amizade, compreensão e empatia de meninas e meninos entre 10 a 16 anos. Na contagem, meninas pontuaram melhor do que os meninos. E ambos os gêneros que vivem com TEA, pontuaram menos do que as pessoas neurotípicas. Já as meninas com TEA pontuaram igualmente aos meninos sem o transtorno, e melhor do que os meninos com o transtorno. Portanto, o autor sugere que meninas com TEA podem apresentar características específicas dentro do espectro, diferentemente das encontradas em meninos, mostrando, por exemplo, uma maior habilidade e motivação social, e capacidade de ter relacionamentos.

No entanto, não há na literatura atual uma pesquisa definitiva das características específicas do autismo feminino, os achados são inconclusivos e não

há como assegurar se mulheres tem mais, menos ou apresentam dificuldades sociais e de comunicação iguais quando comparadas ao gênero oposto. As “diferenças 'qualitativas' de apresentação masculina e feminina, como comportamentos de camuflagem, precisam ser incluídas nas medidas usadas para avaliar a condição do espectro autista, pois as diferenças sexuais em nível nosológico provavelmente terão impacto no diagnóstico” (LAI et al.2015).

Neste trabalho não abordaremos os critérios diagnósticos atuais por entender que os próprios critérios não englobam a extensa diversidade de caracteres do espectro autista, ora sendo excludente, ora criando falsos diagnósticos positivos. Diante disso, a avaliação se concentrou em averiguar se a camuflagem social ou masking tem influência nos possíveis diagnósticos tardios em meninas e verificar as consequências epidemiológicas do atraso.

As mulheres têm mais chances de não serem diagnosticadas com TEA, e mesmo quando o recebem – o diagnóstico - ocorre mais tarde, demandando sintomas mais graves e problemas cognitivos e comportamentais maiores para atender aos critérios do ASC quando comparadas aos meninos (DWORZYNSKI et al, 2012). A grande maioria das pesquisas demonstrou que meninas que receberam diagnóstico tardiamente se utilizaram de estratégias para se encaixar socialmente, dificultando a identificação de sua condição, levando a determinação de outros status de saúde ou até mesmo a perda diagnóstica. (GIARELLI et al. 2010)

Um ponto que chama a atenção e contribui para essa problemática é o fato de que o sexo feminino tem menos tendência a apresentar comportamentos externalizantes, como hiperatividade, impulsividade e problemas de conduta, sendo mais suscetíveis a problemas internalizantes, como ansiedade, depressão e transtornos alimentares (MANDY et al, 2012), o que pode causar uma falsa impressão de que elas ou sofrem com outras doenças ou faz com que passem despercebidas por um olhar clínico menos experiente em TEA. O que epidemiologicamente, por consequência, leva a uma maior incidência e prevalência de outras doenças vivenciadas por essas mulheres.

Frequentemente as consequências do uso do masking gerou relatos de exaustão física, mental e emocional, estresse e ansiedade, assim como, um nível de concentração intensa, autocontrole e controle do desconforto, associado a necessidade de isolamento para recuperação e/ou liberação de comportamentos reprimidos. (HULL et al, 2017)

Uma área ainda pouco explorada é o tema suicídio entre pessoas autistas (HEDLEY E ULJAREVIC, 2018), no entanto em mais de um estudo avaliado neste trabalho observou-se que pessoas com altos traços autistas (não diagnosticados) tem mais propensão a camuflar seus traços em situações sociais, o que leva a um sentimento de pertencimento frustrado e um posterior pensamento e intenção suicida. (CASSIDY, S.A. et al., 2019). Esses achados corroboram a ideia de outros trabalhos, como o de (CASSIDY et al 2018, e HULL, 2019, 2017). Algumas das explicações possíveis é o fato de que a estratégia afetou a percepção sobre si mesmo e seu senso de autenticidade, somado a isso, essas características estavam “escondidas”, ou seja, a maioria dos indivíduos não recebeu um apoio ou acompanhamento médico adequado para suas demandas. (HULL et al, 2017).
A identificação adequada das diferenças de gênero no TEA pode atenuar os riscos e melhorar consideravelmente a qualidade de vida, detectar necessidades e intervenções oportunas, ampliando o acesso aos serviços e prover o devido suporte a essas meninas/mulheres, através de capacitação e a disseminação de informações aos pais, cuidadores e profissionais envolvidos com o cuidado de crianças.

Por fim, um dos maiores desafios de ser uma mulher que vive dentro do espectro autista não está intimamente relacionado as dificuldades autísticas de ser um indivíduo autista, e sim, retratam como as dificuldades acontecem quando inseridas em uma cultura que reúne expectativas específicas para o gênero feminino. Ou seja, a passividade, complacência, timidez atribuídas ao intitulado sexo frágil, constroem uma barreira que dificulta o autoconhecimento e colabora para uma visão clínica e social pré conceituada.

CONCLUSÃO

O masking é, portanto, uma estratégia utilizada por autistas para minimizar, especificamente, a visibilidade da sua condição em situações sociais. É um esforço consciente ou não, com o objetivo de apresentar um comportamento menos autista, impulsionado pelo desejo de se encaixar em relacionamentos. As apresentações de autismo podem diferir entre os gêneros. O sexo feminino apresenta características como maior habilidade e motivação social, e capacidade de ter relacionamentos.
Os resultados deste estudo sugerem que meninas que receberam o diagnóstico tardio se utilizaram de masking para se encaixar socialmente e esconder características da sua condição. As estratégias de mimetismo social foram utilizadas em todas as ocasiões e dificultou a identificação da ASC por pais, amigos, educadores e profissionais da saúde, levando a perda diagnóstica. As consequências epidemiológicas do atraso diagnóstico do TEA em meninas estão intimamente ligadas ao aumento da incidência e prevalência de outros status de saúde, como depressão e ansiedade neste gênero. O impacto do uso do mimetismo social gerou relatos de exaustão física, mental, ansiedade, isolamento e até mesmo suicídio. A camuflagem também afetou a percepção sobre si e seu senso de autenticidade e a maioria dos indivíduos deixou de receber apoio ou acompanhamento médico adequado para suas condições.

Portanto, este estudo sugere que uma maior investigação ainda precisa ser desenvolvida para analisar como o quão comum é a camuflagem na população ASC, mais pesquisas são necessárias com grupos masculinos e femininos para comparação das características dessas duas amostras e a validação de um teste que contemple melhor as peculiaridades de cada grupo, com o objetivo de diminuir as perdas diagnósticas de meninas com menores níveis de suporte do autismo. Somado a isso, a sociedade e os profissionais em geral precisam ser capacitados para lidar e identificar mais precocemente possível as nuances de gênero do TEA, não só para fim diagnóstico, mas para incorporar o indivíduo autista de forma plena na sociedade e saber compreender sem preconceito suas demandas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA-APA. **MANUAL DIAGNOSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS**: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 50-59.

ASSUMPÇÃO JR., Francisco B.; RUSSO, Alessandra F.; PADOVANI, Carolina R.; et al**. Psiquiatria da Infância e da Adolescência: Casos Clínicos.** Grupo A, 2013. E-book. ISBN 9788582710302. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582710302/. Acesso em: 25 set. 2022.

BARGIELA, S., STEWARD, R. & MANDY, W. **The Experiences of Late-diagnosed Women with Autism Spectrum Conditions:** An Investigation of the Female Autism Phenotype. J Autism Dev Disord 46, 3281–3294 (2016). https://doi.org/10.1007/s10803-016-2872-8

BEGEER, Sander. (2013). Emotion. In Volkmar, F. (Ed.) **Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders**. Mahwah, NJ: Springer. ISBN-13: 978-1441916976.

BELCHER, H.L., MOREIN-ZAMIR, S., MANDY, W. et al. **Camouflaging Intent, First Impressions, and Age of ASC Diagnosis in Autistic Men and Women**. J Autism Dev Disord 52, 3413–3426 (2022). https://doi.org/10.1007/s10803-021-05221-3

CASSIDY, S., BRADLEY, L., SHAW, R. et al**. Risk markers for suicidality in autistic adults.** Molecular Autism 9, 42 (2018). https://doi.org/10.1186/s13229-018-0226-4

CASSIDY, S.A., GOULD, K., TOWNSEND, E. et al**. Is Camouflaging Autistic Traits Associated with Suicidal Thoughts and Behaviours? Expanding the Interpersonal Psychological Theory of Suicide in an Undergraduate Student Sample.** J Autism Dev Disord 50, 3638–3648 (2020). https://doi.org/10.1007/s10803-019-04323-3

CUMIN, J., PELAEZ, S., & MOTTRON, L. (2022). **Positive and differential diagnosis of autism in verbal women of typical intelligence:** A Delphi study**.** Autism, 26(5), 1153–1164. https://doi.org/10.1177/13623613211042719

DEAN, M., HARWOOD, R., & KASARI, C. (2016**). A arte de camouflage:** Diferenças de gênero nos comportamentos sociais de meninas e meninos com transtorno do espectro autista. Autismo. doi:10.1177/1362361316671845.

DWORZYNSKI, K., RONALD, A., BOLTON, P., & HAPPÉ, F. (2012**). Quais são as meninas e meninos acima e abaixo do limiar diagnóstico para transtornos do espectro do autismo?** Jornal da Academia Americana de Psiquiatria Infantil e Adolescente, 51(8), 788-797. doi:10.1016/j.jaac.2012.05.018.

HALSALL, J., CLARKE, C., & CRANE, L. (2021**). "Camouflaging" by adolescent autistic girls who attend both mainstream and specialist resource classes:** Perspectives of girls, their mothers and their educators. Autism, 25(7), 2074–2086. https://doi.org/10.1177/13623613211012819

HEAD, A.M., MCGILLIVRAY, J.A. & STOKES, M.A**. Gender differences in emotionality and sociability in children with autism spectrum disorders.** Molecular Autism 5, 19 (2014). https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-19

HULL, L. et al. **"Putting on My Best Normal":** Social Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Conditions. J Autism Dev Disord 47, 2519–2534 (2017). https://doi.org/10.1007/s10803-017-3166-5

HULL, L., et al**. Development and Validation of the Camouflaging Autistic Traits Questionnaire (CAT-Q).** J Autism Dev Disord 49, 819–833 (2019). https://doi.org/10.1007/s10803-018-3792-6

HULL, L., LEVY, L., LAI, MC. et al**. Is social camouflaging associated with anxiety and depression in autistic adults?** Molecular Autism 12, 13 (2021). https://doi.org/10.1186/s13229-021-00421-1

KOPP S, GILLBERG C. **Meninas com déficits sociais e problemas de aprendizagem:** autismo, síndrome de asperger atípica ou uma variante dessas condições. Eur Psiquiatria Infantil Adolescência1992,1:89-99.

KREISER, NL, & WHITE, SW (2014**). TEA em mulheres:** estamos superestimando a diferença de gênero no diagnóstico? Revisão Clínica de Psicologia Infantil e Familiar, 17(1), 67-84. doi:10.1007/s10567-013-0148-9.

LAI, M.-C., et al (2017). **Quantifying and exploring camouflaging in men and women with autism.** Autism, 21(6), 690–702. https://doi.org/10.1177/1362361316671012

LIVINGSTON LA, HAPPÉ F**. Conceptualising compensation in neurodevelopmental disorders:** Reflections from autism spectrum disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Sep;80:729-742. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.005. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28642070; PMCID: PMC7374933.

LIVINGSTON, L.A. et al. **Quantifying compensatory strategies in adults with and without diagnosed autism.** Molecular Autism 11, 15 (2020). https://doi.org/10.1186/s13229-019-0308-y

LUNDIN, K., MAHDI, S., ISAKSSON, J., & BÖLTE, S. (2021). **Functional gender differences in autism:** An international, multidisciplinary expert survey using the International Classification of Functioning, Disability, and Health model**.** Autism, 25(4), 1020–1035. https://doi.org/10.1177/1362361320975311

MANDY W, CHARMAN T, GILMOUR J, SKUSE D. **Para especificar transtorno global do desenvolvimento - sem outra especificação.** Autismo Res2011, 4:121-131.

MILNER, V., MANDY, W., HAPPÉ, F., & COLVERT, E. (2022**). Sex differences in predictors and outcomes of camouflaging: Comparing diagnosed autistic, high autistic trait and low autistic trait young adults**. Autism, 0(0). https://doi.org/10.1177/13623613221098240

PARISH-MORRIS J, et al. **Linguistic camouflage in girls with autism spectrum disorder.** Mol Autism. 2017 Sep 30;8:48. doi: 10.1186/s13229-017-0164-6. PMID: 29021889; PMCID: PMC5622482.

RATTO, A.B. et al. **What About the Girls? Sex-Based Differences in Autistic Traits and Adaptive Skills**. J Autism Dev Disord. 2018 May;48(5):1698-1711. doi: 10.1007/s10803-017-3413-9. PMID: 29204929; PMCID: PMC5925757.

RUJEEDAWA, T.; ZAMAN, SH **O diagnóstico e tratamento do transtorno do espectro do autismo (TEA) em mulheres adultas na presença ou ausência de**

uma deficiência intelectual. Int. J. Ambiente. Res. Saúde pública2022, 19, 1315. https://doi.org/10.3390/ijerph19031315

RUSSELL, G., STEER, C., & GOLDING, J. (2011). **Social e demográfico Fatores que influenciam o diagnóstico dos transtornos do espectro autista**. Psiquiatria Social e Epidemiologia Psiquiátrica, 46(12), 1283-1293. doi:10.1007/s00127-010-0294-z.

SCHUCK, R.K., FLORES, R.E. & Fung, L.K**. Brief Report**: Sex/Gender Differences in Symptomology and Camouflaging in Adults with Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord 49, 2597–2604 (2019). https://doi.org/10.1007/s10803-019-03998-y

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manual de Orientação:** Transtorno do Espectro do Autismo. 5. ed. PORTO ALEGRE: SBP, 2019.

SUN, X., ALLISON, C., AUYEUNG, B., BARON-COHEN, S., & BRAYNE, C. (2014). **Preocupações dos pais, status socioeconômico e o risco de condições do espectro do autismo em um estudo de base populacional. Pesquisa em Deficiências do Desenvolvimento**, 35(12), 3678-3688. doi:10.1016/j.ridd.2014.07.037.

WOOD-DOWNIE, H., WONG, B., KOVSHOFF, H. et al. **Sex/Gender Differences in Camouflaging in Children and Adolescents with Autism.** J Autism Dev Disord 51, 1353–1364 (2021). https://doi.org/10.1007/s10803-020-04615-z

EVIDÊNCIAS E RESULTADOS NO TRATAMENTO CIRÚRGICO PRECOCE DO GRANDE QUEIMADO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Daniela Gomes Fernandes [1]

Prof. Dra Juana Maria Câmara Rios Portales Marcos [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas -FAM. Email: danielagfernandes@gmail.com;

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas -FAM

RESUMO

As queimaduras representam um grande problema de saúde pública e constituem-se em acidentes bastante frequentes, sendo consideradas a segunda maior causa de morte na infância no Brasil. Estima-se que no Brasil ocorram aproximadamente 1.000.0000 de acidentes relacionados a queimadura anualmente. Desse total, 100.000 pacientes procuram atendimento hospitalar e cerca de 2.500 vão a óbito direta ou indiretamente devido às consequências causadas pela queimadura. Na maioria dos queimados graves não há possibilidade de enxertia autóloga em decorrência da extensão das lesões e ausência de tecido sadio nesses pacientes. Assim sendo, o transplante de pele homóloga permite um tratamento temporário que reduz de forma significativa o risco de infecções, alterações metabólicas e a morte dos pacientes. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica com base em artigos publicados nos últimos dez anos nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico e Pubmed, que estivessem disponíveis na íntegra e com versão gratuita disponível. Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo discorrer sobre o tratamento precoce em grandes queimados, demonstrando suas principais características e terapias disponíveis.

Palavras-chave: Grandes Queimados; Transplante de pele; Tratamento Precoce; Terapias;

1. INTRODUÇÃO

Segundo o autor Silva (SILVA,2020) as queimaduras representam um grande problema de saúde pública e, por serem acidentes relativamente comuns, representam a segunda maior causa de morte na infância, não somente nos Estados Unidos como também no Brasil. A queimadura é definida pela Sociedade Brasileira de Queimadura (SBQ) como uma lesão de pele causada por agentes externos em decorrência de traumas térmicos, elétricos, químicos, radioativos, ocasionando sua destruição total ou parcial, em determinada extensão da superfície corporal.

A gravidade e o prognóstico de uma queimadura são definidos avaliando-se alguns aspectos, dentre os quais encontram-se profundidade, agente causal, extensão da superfície corporal queimada, localização da lesão, idade, doenças pré-existentes e lesões associadas. Assim, como afirma Takemura (TAKEMURA, 2022), o tratamento dessas lesões, incluindo as necessidades ou não de internação hospitalar de tais pacientes serão orientadas com base nos aspectos supracitados como afirma.

Assim sendo, a queimadura pode ser considerada conforme o autor Silva (SILVA,2020) como um trauma de grande complexidade, difícil tratamento, sendo seus agravos relacionados a altas taxas de mortalidade e morbidade, afetando aproximadamente 1 milhão de pacientes anualmente, o que poderia ser reduzido com a realização de campanhas de prevenção e divulgação de informações à sociedade.

Estima-se que, mundialmente seis milhões de vítimas procurem o serviço médico hospitalar com algum grau de queimadura, sendo a distribuição específica de casos por cada país praticamente impossível de se estimar, dada a escassez de dados epidemiológicos de sistemas nacionais de notificação.

No Brasil, estima-se que ocorram aproximadamente um milhão de casos de queimadura anualmente, sendo que somente 100 mil vítimas procuram o serviço médico para atendimento, enquanto aproximadamente 2500 pacientes morrem em decorrência direta ou indireta das queimaduras como afirma Dias (DIAS et al., 2015). De acordo com dados do Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, este tipo de agravo é responsável por aproximadamente 30 mil internações hospitalares por ano, demonstrando a importância de o tema no planejamento de políticas públicas voltadas para a área de saúde.

Em conformidade com o autor Silva (SILVA,2020) o tratamento dos pacientes queimados sempre foi considerado um grande desafio para as equipes multiprofissionais, especialmente para os médicos, tanto em decorrência da complexidade das lesões como pela necessidade dos cuidados intensivos e multidisciplinares envolvendo diversos profissionais de saúde, como clínicos, intensivistas, psicólogo, nutricionista, fisioterapeutas, enfermeiros e auxiliares de enfermagem com especialização em tratamento de queimados .

O tratamento de queimaduras envolve diversos cuidados, dentre os quais encontram-se cuidados locais e cuidados sistêmicos, que variam de acordo com a profundidade e localização das queimaduras assim como a sua extensão. Consoante o autor Júnior (JÚNIOR et al., 2017) ao longo dos anos, diversas substâncias foram usadas para o tratamento dessas lesões, as quais ajudam consubstancialmente no reparo tecidual, porém em alguns casos é necessário que haja transplante de tecido cutâneo, seja ele autólogo ou homólogo.

Os pacientes com queimaduras graves possuem uma grande extensão da superfície corporal queimada, e devido a isso, em muitos casos não conseguem utilizar os curativos comuns ou realizar a enxertia autóloga, o que ocorre devido à ausência de tecidos viáveis. Dessa forma, considera-se que o tratamento desses pacientes é de suma importância e sabendo que o transplante de pele homóloga é um tratamento crucial que pode implicar no prognóstico do paciente.

No caso de grandes comprometimentos a cirurgia precoce pode ser considerado como um dos tratamentos viáveis. De um modo geral, pode-se dizer que o papel do tratamento cirúrgico nas queimaduras resume-se às fases iniciais/aguda e tardia. O papel do médico na fase aguda (até 72 horas) consiste no tratamento das feridas, retirando tecidos necróticos, realizando curativos adequados, preservar órgãos vitais e evitar futuras complicações, bem como evitar possíveis complicações das feridas. O tratamento tardio por sua vez visa, por meio da reconstrução cirúrgica, melhorar a função da área lesionada e consequentemente melhorar os resultados estéticos do dano causado pela queimadura.

Diante do exposto, o presente estudo tem como principal objetivo analisar a importância do tratamento precoce para grandes queimados (queimados graves), salientando as principais evidencias encontradas na literatura científica.

2. METODOLOGIA

A seguinte pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura. As buscas foram realizadas em 2022 nas bases de dados bibliográficas como, LILACS, PubMed, Scielo, publicações referentes às recomendações da Sociedade Brasileira de Queimaduras. Nas quais foram utilizados os descritores: Grande Queimado, Transplante de pele. Os critérios aplicados para inclusão de artigos restringiram-se a artigos publicados no últimos dez anos que estivessem disponíveis na íntegra, com versão gratuita disponível e de alta qualidade de evidência científica. Após a pesquisa inicial, 748 artigos foram encontrados, 731 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Após filtragem, 17 estudos serviram como base para este artigo.

3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. CLASSIFICAÇÃO DAS QUEIMADURAS

De acordo com o Ministério da Saúde (2019), avalia-se que ocorreram no Brasil aproximadamente 1 milhão de queimaduras ao ano, sendo que 100 mil pacientes somente buscaram o atendimento hospitalar, e destes como dito anteriormente, 2500 pacientes foram a óbito, em decorrência direta ou indireta das consequências trazidas pela queimadura (BRASIL, 2019).

Segundo o autor Takemura (TAKEMURA, 2022) as consequências das queimaduras foram reconhecidas pela comunidade médica e quantidades significativas de recursos e pesquisas referentes à área, tem melhorado significativamente esta estatística. Centros especializados em queimaduras e os avanços nas estratégias de tratamento aperfeiçoaram os resultados clínicos dos pacientes acometidos, o que ocorreu devido a uma maior compreensão da reposição volêmica, melhor cobertura das feridas, controle nas infecções hospitalares, melhora no tratamento das lesões causadas pela inalação bem como um melhor suporte às respostas hipermetabólicas ao trauma.

No entanto, os efeitos das queimaduras graves permanecem bastante preocupantes e, afetam basicamente todos os sistemas orgânicos, visto que levam a um aumento significativo da mortalidade e da morbidade de pacientes. Os óbitos por

queimaduras ocorrem na maioria dos casos, imediatamente após a lesão ou semanas mais tarde em decorrência das complicações, especialmente relacionadas a falência múltipla dos órgãos. De todas as queimaduras, cerca de 66% ocorrem em residências e os óbitos são nos extremos da idade, ou seja, crianças e idosos conforme o autor Scapin (SCAPIN, 2017).

Cabe salientar, como afirma De Moura (DE MOURA, 2019) que as queimaduras podem ser classificadas de acordo com alguns aspectos distintos, dentre os quais encontram-se a profundidade da lesão tecidual, ou seja, neste caso pode ser classificada como superficial ou epidérmica, conhecida como queimadura de primeiro grau; epidérmica ou dérmica (queimadura de segundo grau); queimadura de espessura total (terceiro grau). Além disso, as queimaduras que se estendem aos tecidos subcutâneos, ou seja, envolvendo músculos, fáscias e ossos, são consideradas como queimaduras de quarto grau.

Assim sendo, as queimaduras são classificadas de acordo com a profundidade da lesão (Figura 01), extensão da lesão (área corporal afetada) e localização da lesão. De acordo com Jeschke et al., (2015), as queimaduras são classificadas da seguinte forma:

3.1.1. Queimadura de primeiro grau: são lesões confinadas à região epidérmica, são bastante dolorosas, eritematosas e empalidecem ao toque, com uma barreira epidérmica íntegra, incluem-se neste grupo as queimaduras solares ou uma pequena escaldadura de um acidente na cozinha (JESCHKE et al., 2015).

3.1.2. Queimaduras de segundo grau superficial:são eritematosas, dolorosas assim como as queimaduras de primeiro grau empalidecem ao toque e formam bolhas frequentemente. Essas queimaduras reepitelizam de forma espontânea por estruturas dérmicas retidas nas cristas dermoepidérmica, folículos pilosos e glândulas sudoríparas, normalmente cicatrizam em duas semanas. Após a cicatrização, essas queimaduras podem levar descoloração cutânea a longo prazo (JESCHKE et al., 2015).

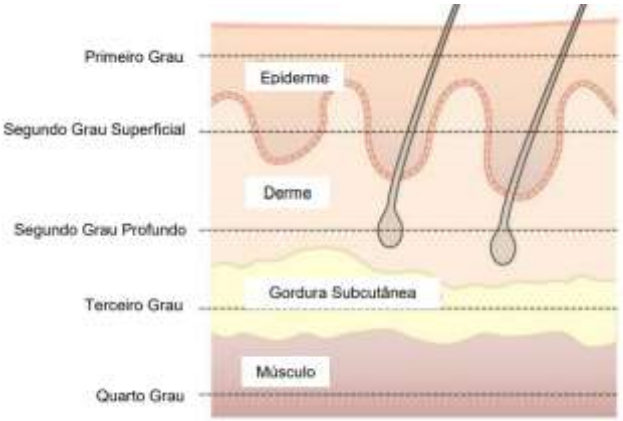
3.1.3. Queimadura de segundo grau profunda: Atingem a derme reticular, mostram-se mais pálidas e mosqueadas, não ficam pálidas ao toque, mas permanecem dolorosas a estímulos táteis. Essas queimaduras cicatrizam-se de duas a cinco semanas por reepitelização a partir de queratinócitos dos folículos pilosos e

das glândulas sudoríparas, muitas vezes formando cicatrizes graves devido à perda da derme (JESCHKE et al., 2015).

3.1.4. Queimadura de terceiro grau: são de espessura total atravessam a derme e a epiderme e se caracterizam por uma escara dura, são indolores e apresentam coloração escura, branca ou avermelhada. Atinge todos os apêndices dérmicos e epidérmicos. Esse tipo de queimadura deve ser reepitelizada a partir das bordas cutâneas. Requer enxerto de pele do paciente para cicatrização em tempo hábil (JESCHKE et al., 2015).

3.1.5. Queimaduras de quarto grau:como dito anteriormente, envolvem órgãos subcutâneos, como músculos, fáscia e ossos (JESCHKE et al., 2015).

Figura 01: Classificação da queimadura de acordo com a profundidade.



Fonte: SEBASTIAN et al., (2015)

Neste contexto, o autor Duarte (DUARTE,2018) demonstrou que a avaliação médica e multiprofissional é de suma importância para determinar a profundidade da queimadura e assim mensurar a sua gravidade e planejar o tratamento correto para as feridas, sendo possível assim prever os resultados funcionais e estéticos.

3.2. EXTENSÃO/ ÁREA DA SUPERFÍCIE CORPORAL QUEIMADA

Para estimar-se a área da superfície corporal que foi lesionada utiliza-se um método denominado como Regra de Wallace, também denominado como “Regra dos

Nove". Consiste em um método bastante útil para avaliar a extensão das queimaduras de um paciente. O corpo pode ser dividido em: Primeiro Grau; Segundo Grau (superficial e profundo); Terceiro Grau e Quarto Grau; Epiderme, derme, gordura subcutânea, e músculo, com acurácia razoável em regiões anatômicas que representa aproximadamente 9 %, ou múltiplos de 9 % da área de superfície corporal total.

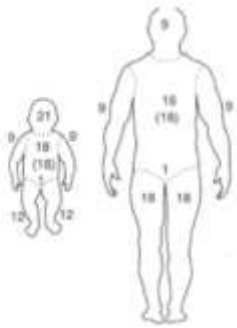
Ao mensurar contornos ou distribuições irregulares, observa-se que a palma da mão do paciente, não incluindo a região tenar (dedos), representam cerca de 1% da área de superfície corporal total daquele indivíduo, como pode ser visto na figura 02e na figura 03(TOY, 2013).

Figura 02: Percentual da área de superfície corporal queimada (SCQ) no adulto usando a Regra dos Nove.

Parte do corpo	Adulto (%)
Pescoço	1%
Cabeça	9%
Membro superior	9%
Membro inferior	18%
Parte anterior do tronco	18%
Parte posterior do tronco	18%

Fonte: TOY (2013)

Figura 03: Estimativa da área queimada no adulto pela Regra dos Nove.



Fonte: SEBASTIAN (2015)

Pacientes adultos com superfície corporal que tenham queimadura de segundo grau superior a 15% ou crianças com superfície corporal superior a 10 % com queimaduras de terceiro grau maiores que 5% de queimaduras elétricas ou aqueles que acometem as vias áreas, face, as mãos, os dois pés e períneo, são indicações

clássicas para internação e cuidados em ambiente hospitalar afirma Passos (PASSOS, 2018).

Segundo o Ministério da Saúde (BR,2017) as condições que classificam uma queimadura como grave são extensão e profundidade maior que 20% de superfície corporal queimada em adultos, e em crianças profundidade/ extensão da superfície corporal maior que 10 %, idade menor do que 3 anos e superior a 65 anos, presença de lesão inalatória, queimaduras químicas, trauma elétrico, áreas nobres afetadas ,e outros aspectos como maus tratos, tentativa de autoextermínio, politraumas a doenças previas associadas consoante o Takemura (TAKEMURA, 2022).

3.3. FISIOPATOLOGIA

Corroborando para determinar a severidade de uma queimadura de Miranda (DE MIRANDA,201) afirma que a lesão local, a resposta sistêmica e as alterações metabólicas associam-se para estabelecer a gravidade de uma queimadura, assim sendo, explicar como ocorre a fisiopatologia e as possíveis complicações trazidas por queimaduras torna-se de suma importância para entendermos os possíveis tratamentos e prognóstico do paciente.

Fisiopatologicamente, ocorre uma lesão tecidual local, causada por uma energia térmica significativa, responsável por desnaturar e coagular proteínas, resultando assim em uma destruição tecidual irreversível. Ao redor desta zona de coagulação há uma área de perfusão tecidual reduzida. Nesta zona, os tecidos são potencialmente aproveitáveis, desde que os esforços desprendidos pelas equipes médicas sejam bem-sucedidos em restaurar a perfusão para a área conforme demonstra de Souza (DE SOUZA, 2021).

Segundo o autor de Miranda (DE MIRANDA, 2021), a perfusão é aumentada nas bordas externas da queimadura, desta forma, o tecido nesta zona pode se recuperar, isso se o paciente não tiver hipoperfusão (redução significativa da perfusão sanguínea local) prolongada. A intensidade e duração da exposição térmica constitui-se como um fator determinante na profundidade da queimadura. O contato prolongado com líquidos quentes por exemplo ou líquidos quentes que possuam alta viscosidade pode resultar em queimaduras mais profundas, sendo estas mais comuns em idosos,

lactentes e crianças jovens, visto que a derme e epiderme são mais finas do que a de jovens adultos.

Relatado por Gashti (GASHTI, 2021) posteriormente, ocorre uma resposta sistêmica, que é quase imediata após a lesão por queimadura, o que ocorre devido a presença de mediadores vasoativos (tais como citocinas, prostaglandinas e radicais livres de oxigênio), que são liberados a partir do tecido danificado. O aumento da permeabilidade capilar resulta no extravasamento de fluidos para o espaço intersticial em torno da queimadura. Assim, pacientes com grandes queimaduras, ou seja, com mais de 15 % da superfície corporal queimada para crianças e 20 % para indivíduos mais velhos, desenvolvem respostas sistêmicas para estes mediadores.

Entretanto, em conformidade com o autor de Miranda (DE MIRANDA et al., 2021) para pacientes cujo a superfície corporal queimada seja igual ou superior a 40 %, a depressão do miocárdio pode ser considerada como uma das grandes complicações, o que torna mais difícil a mediação por substâncias vasoativas. Como resultado, pacientes com queimaduras graves podem apresentar hipotensão e cursar com choque o que ocorre devido a presença de edema quase que generalizado. De um modo geral, pode-se dizer que a permeabilidade capilar sistêmica normalmente permanece por um período de 18 a 24 horas, além disso, proteínas são perdidas do espaço intravascular e durante as primeiras 18 horas a integridade vascular começa a melhorar.

Após a mediação por substâncias vasoativas ocorre uma resposta metabólica, que após a reanimação, as crianças com grandes áreas queimadas desenvolvem uma resposta hipermetabólica de longa duração, que resulta em um aumento significativo da necessidade energética por parte do metabolismo das proteínas. Aumento em catecolaminas, glucagon e cortisol estão intimamente relacionados com o aumento das taxas metabólicas e consequentemente aumento do catabolismo. Neste caso, os níveis de hormônios metabólicos, tais como hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante a insulina são reduzidos após algumas semanas após uma queimadura significativa. As evidências sugerem que a modulação da resposta hipermetabólica com uma variedade de terapias pode melhorar os resultados para crianças gravemente queimadas como afirma de Moura (DE MOURA, 2019).

3.4. POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES DAS QUEIMADURAS

Como dito anteriormente, as queimaduras ocupam mais de 20 % da área de superfície corporal associadas a respostas hipermetabolícas sistêmicas, acarretando tromboses microvasculares, extravasamento capilar e edema intersticial. Corroborando com o tema de Moura (DE MOURA, 2019) afirma que a ativação sistêmica da cascata pró inflamatória resultando em imunossupressão subsequente e maior suscetibilidade a infecções nosocomiais como pneumonia e sepse.

Segundo o autor Toy (TOY et al., 2013) a extensão da área queimada e a idade avançada também são considerados fatores que contribuem para a imunossupressão do paciente e maior suscetibilidade após queimaduras graves, podem surgir ainda infecções nas próprias áreas queimadas ou em decorrência do tratamento usado nos cuidados com pacientes em estado crítico como infecções do trato urinário a partir de cateteres de Foley e sinusite ou otites oriundas de alimentação ou sonda nasogástricas.

Após a queimadura grave é muito comum ocorrer a depressão miocárdica transitória e insuficiência respiratória. Pode ocorrer trombose venosa, tromboflebite supurativa, podendo resultar em bacteremia e causar abscesso venoso local ou endocardite. A lesão renal aguda é relatada em até 20% dos pacientes com queimaduras graves. Pode ocorrer necrose tubular aguda precoce devido a reanimação inadequada ou mioglobinúria (comumente associada a queimaduras elétricas profundas) como afirma Toy (TOY et al., 2013).

3.5. POSSÍVEIS TRATAMENTOS PARA AS QUEIMADURAS: DA FASE AGUDA A FASE TARDIA

Os indivíduos queimados podem apresentar diversas complicações em seu quadro clínico em consequência da extensão e da profundidade das lesões. Assim sendo, corroborando com o tema o autor Botelho (BOTELHO et al., 2019) afirma que quanto maior a exposição ao agente agressor, maior o risco de o paciente apresentar complicações secundárias. Graves disfunções de um ou mais órgãos se estabelece naqueles pacientes com pior prognóstico. Assim sendo, o tratamento correto realizado desde a fase aguda torna-se imprescindível.

O tratamento diário do grande queimado é considerado como um grande desafio na pratica clínica, dependendo de diversas variáveis, dentre as quais encontra-se a idade avançada, maior extensão e profundidade da lesão térmica e queimaduras de vias aéreas são algumas características que aumentam consideravelmente a morbidade e a mortalidade em decorrência da queimadura como afirma Morais (MORAIS, 2022).

Associado a estes aspectos, Botelho (BOTELHO et al., 2019) elucida que grandes disfunções de um ou mais órgãos e sistemas podem ser evidenciados em pacientes com pior prognóstico. No entanto, nos últimos anos, tem-se um maior conhecimento das técnicas cirúrgicas e tratamentos a serem utilizados em pacientes com queimaduras graves, o que aumenta a sobrevida desses pacientes, trazendo a necessidade de se ver a queimadura sobre uma ótica interdisciplinar que abranja tanto a prevenção primária, o tratamento na fase aguda, cuidados para limitar sequelas funcionais e estéticas bem como as repercussões psicossociais.

De acordo com o autor Pan (PAN, 2018) o tratamento dos queimados é agrupado em três fases distintas: reanimação, reparação e reabilitação. A primeira assistência ao paciente com grandes áreas queimadas deve ser realizada por meio da avaliação primária, observando possíveis obstruções em vias aéreas superiores, consequência das lesões inalatórias; presença de movimentos ventilatórios e das trocas gasosas; verificação de possíveis hemorragias, realizando reposição volêmica, avaliação neurológica dos pacientes; retirada de objetos queimados. Assim, a assistência ao paciente queimado, levando-se em conta a prioridade de condutas e procedimentos, é o mesmo direcionado as vítimas de algum tipo de trauma.

Nas queimaduras de primeiro grau, a assistência prestada aos pacientes limita-se ao manejo do quadro álgico e cuidados com as áreas acometidas, além da administração de analgésicos e compressas frias que também auxiliarão no alívio da dor, podendo ser administrados corticoides tópicos para reduzir a inflamação declara Botelho (BOTELHO et al., 2019).

Conforme o autor Morais (MORAIS, 2022) nas queimaduras de segundo e terceiro grau, o exame físico deve ser realizado juntamente com a descrição do acidente, buscando-se assim identificar possíveis traumas associados, inalação de gases e tratamentos prévios realizados. No exame físico, os possíveis traumas neurológicos, ortopédicos e viscerais devem ser criteriosamente avaliados. Caso haja

algum indício de trauma em coluna vertebral, o mesmo deve ser criteriosamente avaliado e estabilizado. Deve-se, portanto, realizar a avaliação da queimadura e das condições respiratórias e cardiorrespiratórias do paciente.

Quando o paciente estiver em quadro de insuficiência respiratória ou apresentar riscos para tal; apresenta lesões em face e pescoço e queimaduras de segundo grau que atinjam uma superfície corpórea superior a 10 % em pacientes pediátricos e acima de 15 % em pacientes adultos, a queimadura é classificada como grave e portanto, requer um maior cuidado consoante o de Moura (DE MOURA, 2019).

Na assistência prestada aos pacientes com queimaduras graves, Miranda (MIRANDA, 2021) menciona que torna-se imprescindível o estabelecimento de acesso venoso prévio, visto que será necessário a administração de analgesia por via endovenosa. A internação hospitalar torna-se indicada quando lesões de terceiro grau que atinjam a superfície corpórea de 2% ou mais em crianças e 5 % em adultos; lesões de segundo grau atingindo superfícies maiores do que 10% e 15% em crianças e adultos respectivamente, queimaduras na face, pés, mãos ou pescoço, região perineal ou genitália, queimadura elétrica, intoxicação por fumaça ou lesões de vias áreas.

O tratamento de grandes queimados consiste, portanto, no controle da função respiratória e promoção de uma efetiva troca gasosa, reidratação parenteral e avaliação da hemodinâmica; tratamento analgésico, curativos, e em casos mais graves, para melhora da função sistêmica e padrões estéticos, a enxertia, que pode ser feita por método autólogo ou homólogo em conformidade com Júnior (JUNIOR, 2017).

Para a manutenção do controle das funções respiratórias, de Morais (DE MORAIS, 2022) discorre que deve-se instalar oxigenioterapia por meio de cateter nasal, especialmente em pacientes que apresentam insuficiência respiratória devido a inalação de partículas de fumaça ou queimaduras extensas em face e em pescoço ou ainda que possam ocasionar edema ou obstrução de vias aéreas, sendo necessário portanto, o aumento da permeabilidade das vias aéreas através da intubação.

Os pacientes queimados normalmente apresentam quadro álgico bastante intenso, especialmente durante a realização do desbridamento, banho, limpeza das lesões, realização de curativos e fisioterapia. Reforça o autor Toy (TOY, 2016) que o grau de dor depende da extensão das lesões, da tolerância do paciente, do grau da

lesão ocorrida na derme, e em caso de lesões muito graves em que estruturas mais profundas tenham sido comprometidas, a dor pode até estar ausente, em consequência da destruição dos receptores nociceptivos .

Segundo o autor de Miranda (DE MIRANDA, 2021) a equipe multiprofissional apresenta um papel fundamental nos cuidados com pacientes grande queimado. As alterações fisiopatológicas apresentadas pelas queimaduras bem como as doenças sistêmicas associadas, condicionam mudanças nos parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos pacientes. Logo, a dose de analgésico deve ser definida individualmente, sendo avaliado o caso do paciente especificamente.

A balneoterapia consiste na limpeza mecânica, com fricção manual sobre as lesões, utilizando técnicas assépticas para o controle da infeção, durante o banho. Como demonstra o autor Dias (DIAS,2015) estudos realizados evidenciaram que a balneoterapia vai além da troca de curativo e da limpeza da ferida, pois geralmente, neste momento com a administração de anestesia são realizados pequenos desbridamentos de tecidos desvitalizados e de procedimentos fisioterápicos, drenagem de abcessos, biopsia de pele e retirada de pontos.

3.5.1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os acidentes com queimaduras acometem todas as faixas etárias e por isso é necessário um protocolo que assegura o atendimento correto para cada caso. Visando isso, o ATLS atual, em sua 10ª edição, salienta a importância da interrupção precoce do processo de queimadura, como a primeira medida a ser adotada, bem como a relevância reposição volêmica, ajustando a fórmula de Parkland e a importância do cuidado com as vias aéreas. Como consequência o atendimento será mais rápido e com menos complicações. (CREMED-CO. No. 03. 2020).

Os protocolos para tratamento de feridas provocadas por queimaduras podem variar de um hospital para outro. Conforme de Morais (DE MORAIS, 2022) a escolha do tratamento da ferida é influenciada por diversas variáveis como a localização, profundidade, extensão, presença ou não de infecção, agente causador do trauma, estado nutricional dos pacientes, presença de doenças crônicas degenerativas e faixa etária.

A ressuscitação volêmica é uma medida fundamental, visto que o choque hipovolêmico é uma das principais complicações a título de prevalência em pacientes grandes queimados. Mediante ao exposto, Molar (MOLAR, et al.,2018) ratifica a necessidade da punção de ao menos dois acessos venosos periféricos, preferencialmente em áreas cuja pele esteja íntegra afim de evitar infecções associadas a grande exposição dos tecidos subcutâneos. Porém, na inviabilidade de realizar acesso em sítio periférico, por incapacidade de fixação, recomenda-se fixar o acesso através da realização de sutura. Ao grande queimado, conforme Molar (MOLAR, et al.,2018) preconiza-se um acesso profundo e outro periférico, como objetivo de administrar as drogas vasoativas adjunto a reposição volêmica agressiva para reversão do quadro de choque hipovolêmico.

O termo agente tópico representa uma substância utilizada na superfície da pele, podendo ter ação antimicrobiana ou não. Alguns agentes tópicos ajudam no desbridamento dos tecidos. A Sulfadiazina de Prata 1% é o agente tópico mais utilizada para o tratamento de queimaduras de 2º e 3º graus, com a finalidade de desbridar tecidos necrosados e combater infecção local segundo o autor de Morais (DE MORAIS, 2022).

A Sulfadiazina de Prata 1% é um composto de nitrato de prata e sulfadiazina de sódio, efetivo contra uma ampla microbiota de gramnegativas como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella sp* e Pseudomonas aeruginosa, além de incluir bactérias gram-positivas como *Staphylococus aureus* e também Candida albicans. O carvão ativado, outro agente muito utilizado em feridas infectadas, tem a ação de absorver o exsudato da lesão e diminuir seu odor fétido. As soluções são utilizadas para a realização da limpeza de pele e mucosas com a finalidade de prevenir a colonização, porém, algumas vezes, também são utilizadas em curativos úmidos.

As soluções mais utilizadas são o ácido acético, a solução de Dakin (solução de hipoclorito de sódio 0,5%), o nitrato de prata, a tripla solução de antibiótico (sulfametoxazol trimetoprima 50.000 U, Polimixina B 200,000 U e Neomicina 40 mg), o Gluconato de Clorexidina e a 22 solução de PVP-I (Polivinil Pirrolidona Iodada). O ácido acético 0.5% possui ação bactericida para microorganismos gram-negativos e gram-positivos em especial para *P. aeruginosa.* Como afirma Gashti (GASHTI, 2021) os substitutos temporários de pele são materiais eficazes no tratamento de queimaduras superficiais recentes e também na cobertura da pele enquanto aguarda-

se o enxerto definitivo. Podem ser trocados a intervalos regulares ou mantidos até a cicatrização ou enxerto, caso a aderência seja boa ou não haja infecção. Eles estão agrupados em três categorias: biológicos (enxertos homólogos, membrana amniótica, pele de porco e colágeno), sintéticos (produzidos a base de poliuretano, silicone e hydrom) e os biossintéticos (colágenos e silicone).

3.5.2. DESBRIDAMENTO

O procedimento de desbridamento deve ser realizado no centro cirúrgico, apresentando como objetivo principal a remoção de tecidos necróticos, bem comodesecreções, aderidas entre a lesão e as roupas do paciente afirma Possamai L (POSSAMAI L, et al., 2018). Sua indicação,majoritariamente,deve ocorrer em casos de segundo e terceiro grau. Ao avaliar a ferida desbridada deve-se promover a cobertura com gazeembebida em soro fisiológico 0,9% ou Ringer Lactato (RL)aquecidos com o objetivo de evitar perdas hidroeletrolíticas, proliferação microbiana e infecções oportunistas de pele.

Figura 04: Desbridamento de uma lesão cutânea.

Fonte: LOBATO UFRGS (2017)

O desbridamento pode ser realizado de cinco formas distintas, sendo indicados pelos médicos com base nas características de cada ferida em específico, leva-se assim em consideração o tamanho das feridas, profundidade, localização bem como a quantidade de secreção e se a mesma apresenta ou não infecção. Assim sendo, o mesmo pode ser classificado em:

3.5.2.1. Desbridamento Autolítico: este procedimento é realizado pelo organismo do paciente de forma natural, por meio de processos análogos ao processo de cicatrização, promovidos por células de defesa, os leucócitos. Para melhores efeitos deste tipo de desbridamento, é imprescindível que a ferida seja mantida úmida com soro fisiológico e curativos com hidrogel ou ácidos graxos essenciais;

3.5.2.2. Desbridamento cirúrgico: como o próprio nome já diz, consiste na remoção cirúrgica do tecido necrótico de uma ferida, é realizado em casos onde as mesmas apresentam dimensões maiores. Este procedimento deve ser realizado exclusivamente por médicos e em ambiente estéril;

3.5.2.3. Desbridamento instrumental: Consiste na retirada de tecido morto e pele infeccionada com o auxílio de instrumentos cirúrgicos, como bisturi e pinças. Normalmente deve ser realizada em sessões distintas, para que o tecido seja retirado de forma gradual e não seja causado dor ao paciente;

3.5.2.4. Desbridamento enzimático ou químico: Consiste na aplicação de algumas substancias diretamente no leito da lesão, promovendo a remoção do tecido morto. Algumas dessas substancias possuem enzimas capazes de reduzir a necrose, como a colagenase e as fibrinolisinas;

3.5.2.5. Mecânico: envolve a retirada do tecido morto através de fricção e irrigação com soro fisiológico, entretanto, não é muito utilizada pois requer cuidados específicos para que não ocorra sangramento na ferida.

Além disso, existe uma técnica utilizada que chama-se desbridamento biológico que utiliza larvas estéreis da espécie *Lucilia sericata*, da mosca verde comum, para comerem o tecido morto e as bactérias da ferida, controlando a infecção e melhorando a cicatrização. As larvas são colocadas na ferida com um curativo que deve ser substituído duas vezes por semana.

Dentre as complicações mais comuns do desbridamento podem ser citados: sangramento das feridas, irritação cutânea no entorno da lesão, dor após procedimento e reações alérgicas aos produtos usados. No entanto, quando os benefícios são comparados as reações adversas, os mesmos são bem maiores, e

devem ser considerados como prioridade na prática clínica, visto que, em alguns casos as lesões não melhorariam sem a realização do desbridamento.

3.5.3. MANEJO CIRÚRGICO DAS QUEIMADURAS: CIRURGIA PRECOCE E PROGNÓSTICO

Após a fase inicial, em que ocorre a ressuscitação do paciente e o mesmo é avaliado quanto as características do acidente e do trauma, o manejo das feridas causadas pela queimadura torna-se a próxima etapa. No caso das cirurgias reconstrutivas em pacientes queimados, o objetivo consiste em restaurar a função e posteriormente restaurar a estética local Os efeitos tardios relacionados à perda de tecido normal e de cicatrização incluem limitação de movimento, dor intensa, desfiguramento e consequentemente problemas sociais conforme afirma (DE SOUZA, 2021).

Segundo o autor de Miranda (DE MIRANDA et al., 2021), enquanto algumas reconstruções podem ser postergadas para um ano após a queimadura, no entanto, outras requerem atenção imediata, cujo principal objetivo é restaurar a função e proteger órgãos vitais. Devido a este motivo o timming cirúrgico é categorizado como urgente (imediato) essencial e desejável (tardio).

Apesar do tratamento cirúrgico ser categorizado de três formas distintas, o presente estudo visa se aprofundar somente nos aspectos cirúrgicos precoces, demonstrando suas principais vantagens no prognostico dos pacientes.

3.5.3.1. URGENTE(IMEDIATO)

São os procedimentos realizados para a definição da área da queimadura (desbridamento) e cobertura das lesões, devolvendo assim as funções de barreiras física e química da pele considerada fundamental para a manutenção da homeostase dos organismos, evitando assim que ocorra perda liquida e térmica, visto que a pele é a grande barreira protetora do nosso organismo e funciona como termorreguladora em concordância com Duarte (DUARTE, 2021).

Além disso, em situações que áreas vitais encontram-se expostas ou danificadas severamente, o tratamento também deve ser realizado de forma precoce como afirma de Miranda (DE MIRANDA et al., 2021). São exemplos de cirurgias que

devem ser realizadas de forma precoce: Liberação palpebral, visando a proteção da córnea e evitar o ectrópio; liberação de microstomias (consiste na retirada de retrações severas da boca); liberação de feixes neurovasculares; retrações de pescoço que possam limitar a sua extensão

São inclusas nesta fase o tratamento para as feridas, escarotomia, fasciotomia e desbridamento. Cabe ainda salientar que este procedimento precisa ser realizado necessariamente até 72 horas após ocorrido o acidente que resultou na queimadura.

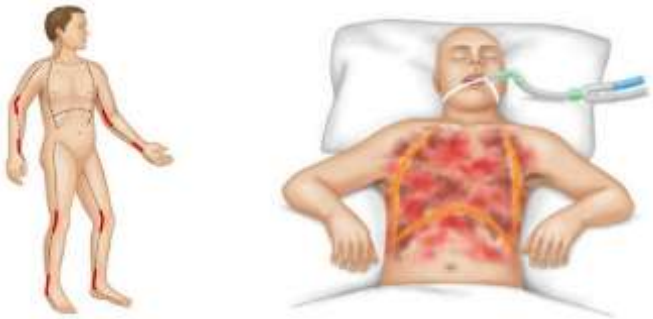
3.5.3.2. ESCAROTOMIA

A Escarotomia do pescoço ou do tórax pode ser considerada como um procedimento necessário, tem como principal objetivo fornecer aos pacientes uma ventilação adequada, visto que a retração causada pela queimadura de todas as profundidades pode limitar esta função. Deve ser realizada preferencialmente por um profissional experiente e habilitado em tratamento de queimadura, a fim de evitar que ocorram danos em estruturas próximas como afirma da Silva (DA SILVA, 2015).

Segundo o autor Passos (PASSOS, 2018) o procedimento relacionado com as extremidades, pode-se necessitar realizá-lo em queimaduras que envolvam diversas profundidades de pele e circunferências dos membros, especialmente se o edema local causar constrição e isquemia distal. Embora haja parâmetros para guiar o tempo ideal para a realização da Escarotomia, a maioria das decisões clínicas, baseiam-seno quadro clínico do paciente, na observação de feridas constritivas e isquemia que podem levar ao comprometimento dos membros .

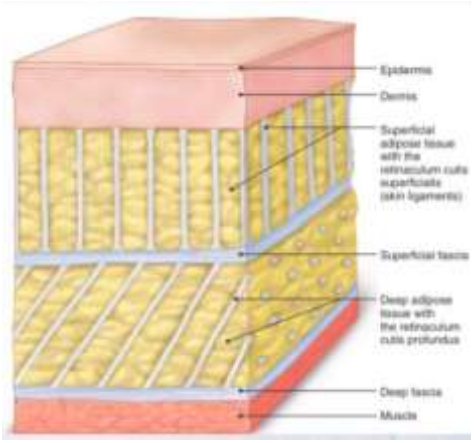
Os clínicos devem manter em mente a distinção entre a escarotomia e a fasciotomia, em que na primeira realiza-se uma incisão na ferida, e na segunda, realiza-se incisões nas camadas fascias utilizada principalmente para tratar a síndrome compartimental. Os locais onde as incisões devem ser realizadas e profundidade de tal procedimento pode ser observado nas figuras 05 e 06 a seguir:

Figura 05: Locais para realização de incisões na Escarotomia.



Fonte: PAN, R (2017)

Figura 06: Organização em camadas.



Fonte: STECCO (2015)

A fasciotomia se torna necessária após um dano causado em um grupo muscular (fraturas e queimaduras elétricas, mas comumente) onde o aumento da pressão causada pelo acúmulo de sangue ou fluídos no compartimento causam sofrimento tecidual. Dor intensa, parestesia e diminuição de pulso são achados comuns. Quando o médico suspeitar de síndrome compartimental, deve-se abrir a fáscia do grupo muscular atingido, afim de liberar esta pressão consoante o autor Botelho (BOTELHO, 2019).

3.5.3.3. EXCISÃO E ENXERTO DE PELE

A excisão precoce e enxertia imediata da lesão são amplamente aceitas por reduzir a taxa de morbidade e mortalidade total. Nos Estados Unidos, a excisão e enxertia são recomendados entre o 3º e 7 º dia após a queimadura (DA SILVA, 2015).

Após a excisão da escara é imprescindível que haja a cobertura imediata da área cruenta. Afirma Scaping (SCAPIN, 2018) que o ideal é a auto enxertia, mas

quando não existem áreas suficientes, uma técnica de fechamento biológico é escolhida para prevenir dessecações e prover barreiras contra perdas hidroeletrolíticas e bactérias.

Já para a utilização de coberturas definitivas, Morais (MORAIS, 2022) informa que a área receptora deve estar livre de contaminação e deve ter presença de uma boa vascularização, associada ao bom estado clínico do paciente. Outro método de enxertia pode ser o autólogo de espessura parcial, que envolve áreas utilizáveis e consideráveis como coxas, pernas, dorso, nádegas, flancos e membros superiores.

A imobilização dos enxertos deve ser considerada como parte fundamental do sucesso da terapêutica. Para isso da Silva (DA SILVA, 2015) corrobora em sua publicação que em grandes queimados enxertos autólogos de espessura total raramente são utilizados, o que deve ao fato de que em grandes queimados quase não há tecido suficiente para realizar o tratamento do local lesionado. Além disso, para que este tipo de enxerto seja utilizado, é necessário que a lesão apresente um leito com ótima qualidade e boa vascularização, além disso infecções locais devem estar ausentes. A sua utilização é recomendada em áreas pequenas, como mãos, face e articulação.

Segundo o autor de Miranda (DE MIRANDA et al., 2021) o uso de substitutos biossintéticos de pele aumentou a opção de tratamento para os cirurgiões. O propósito destes substitutos é replicar as propriedades de uma pele normal através da adição de componentes da derme na reconstrução que é suplementada com uma fina camada de enxerto de pele autólogo. Exemplos são o Integra® e Matriderm.

A reconstrução usando retalhos é considerada por Botelho (BOTELHO, 2019) como a opção ideal quando tecidos estão disponíveis. Para pacientes com queimaduras muito extensas, as opções disponíveis para reconstrução podem estar limitadas a utilização de enxertos, substitutos de pele ou ainda na utilização de expansores.

Em conformidade com de Souza (DE SOUZA, 2019) pacientes com grandes áreas lesadas, o procedimento cirúrgico realizado de forma precoce parece estar intimamente relacionado com um melhor prognóstico para o paciente, visto que reduzem significativamente as complicações relacionadas a queimadura, especialmente aquelas de grande extensão. Além disso, melhoram consideravelmente os padrões estéticos dos pacientes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente estudo foi possível observar que as queimaduras são acidentes bastante frequentes e considerados como um grave problema de saúde pública, visto que diversos casos de queimaduras, especialmente em queimados graves, os pacientes possuem um prognóstico ruim e, portanto, carecem de intervenção precoce.

Além disso, pode-se dizer que as queimaduras representam um dano tanto físico, quanto psicológico e social para os pacientes, trazendo inúmeras consequências, principalmente o afastamento social, devido aos danos estéticos causados pelas queimaduras.

Diante deste contexto, o papel do médico na assistência ao grande queimado é o máximo esforço à sua sobrevida no cenário da urgência, cuidados essenciais e cirúrgicos a fim de evitar importantes complicações sistêmicas e sequelas. Há ainda um grande foco no objetivo de restaurar a funcionalidade da área lesada e seus resultados estéticos. Dessa forma a cirurgia precoce no grande queimado tem sido uma importante ferramenta para reduzir desfechos desfavoráveis.

Neste âmbito, cabe considerar que o diagnóstico e avaliação inicial devem ser realizados de forma eficiente para que haja o direcionamento para o melhor tratamento, e quando necessário procedimento cirúrgico, que o método de enxertia e reconstrução da área lesada seja corretamente direcionado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

BOTELHO, Fábio Mendes et al. Análise da eficiência de uma rede de urgência para tratamento de múltiplos queimados. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 46, 2019.

DA SILVA, Jefferson Luis Braga et al. Initial assistance to hand burns: literature review. **Scientia Medica**, v. 25, n. 2, p. 12, 2015.

DE MIRANDA, Helena Pinto Ferreira; DE CAMARGO, Isabela Neves; DE ALMEIDA CUNHA, Isabella. Queimaduras: fisiopatologia das complicações sistêmicas e manejo clínico Burns: pathophysiology of systemic complications and clinical management. **Brazilian journal of development**, v. 7, n. 6, p. 64377-64393, 2021.

DE MOURA, Natália Rodrigues; DE OLIVEIRA SCHRAMM, Selene Maria. Lesões por queimaduras em idosos em um hospital de referência. **Rev Bras Queimaduras**, v. 18, n. 2, p. 78-83, 2019.

DE SOUZA, Laryssa Ramos Pino et al. O tratamento de queimaduras: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, 2021.

DIAS, L.D.F.; OLIVEIRA, A.F.; JULIANO, Y.; FERREIRA, L.M. Unidade de Tratamento de Queimaduras da Universidade Federal de São Paulo: estudo epidemiológico. **Rev. Bras. Cir. Plást.** v. 30, n. 1, p. 86-92, 2015.

DUARTE, Aida Carla Santana de Melo et al. Perfil funcional segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde em pacientes queimados atendidos em hospital público. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 17, n. 1, p. 2-7, 2018.

GASHTI, Sarah Menezes et al. Queimaduras: visão holística acerca do manejo cirúrgico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p. e6783-e6783, 2021.

JUNIOR, E.M.L.; PICOLLO, N.S.; MIRANDA, M.J.B.; RIBEIRO, W.L.C.; ALVES, A.P.N.N.; FERREIRA, G.E.; PARENTE, E.A.; FILHO, M.O.M. Uso da pele de tilápia (Oreochromis niloticus), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. **Rev. Bras. Queimaduras**. v. 16, n. 1, p. 10-17, 2017.

MORAIS, Maria Eduarda Ferreira Felga et al. Abordagem global do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 8, p. e10155-e10155, 2022.

PAN.R,etal.Conhecimentodeprofissionaisdesaúdeacercadoatendimentoinicialintrahospitalaraopacientevítimadequeimaduras.**Revista Gaúcha Enfermagem**,2018;39:e2017-0279

PASSOS, Maria Claudia Nehme. Classificação Internacional De Funcionalidade **E Burn Specific Health Scale" Brief-Brasil Em Pacientes Com Queimadura**. 2018.

SCAPIN, S.; GUANILO, M.E.E.; JUNIOR, P.R.B.F.; MARTINS, J.C.; BARBOSA, M.V.; SIMAS, C. ROSSO, L.H., GONÇALVES, N. Realidade virtual no tratamento da dor em

criança queimada: Relato de caso**. Rev. Bras. Queimaduras**. n. 16, v. 1, p. 45-48, 2017.

JESCHKE MG, Patsouris D, Stanojcic M, Abdullahi A, Rehou S, Pinto R, et al. **Pathophysiologic Response to Burns in the Elderly**. EBioMedicine. 2015;2(10):1536-48.

SILVA, Andréia Vieira et al. Terapias aplicadas no tratamento das lesões por queimaduras de terceiro grau e extensão variável: revisão integrativa. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 53, n. 4, p. 456-463, 2020.

TAKEMURA, RAFAEL EIKI et al. Os desafios no tratamento de paciente grande queimado e politraumatizado com trombose arterial em membro inferior durante a pandemia de COVID-19: relato de caso. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 36, p. 485-489, 2022.

TOY, E.C.; TERRENCE, L.; CAMPBELL, A. **Casos Clínicos em Cirurgia**. 4. ed. Porto Alegre: Lange, 2013.

AMORIM, Raquel Maria Neves et al. A AVALIAÇÃO PRIMÁRIA DO PACIENTE QUEIMADO DE ACORDO COM A ATUALIZAÇÃO DO SUPORTE AVANÇADO DE VIDA NO TRAUMA (ATLS). In: **Anais do Congresso Regional de Emergências Médicas (CREMED-CO)**. 2020.

STECCO, Antonio. **Manipulação® Fascial**. In: Fascia, Função e Aplicações Médicas. CRC Press, 2020. p. 213-218.

Brasil. Ministério da Saúde. Queimados, 2017. Disponível em: http://www.saude.gov.br/component/ content/article/842-queimados/40990. Acesso em: 16 de junho de 2022.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012: 20.

Sociedade Brasileira de Queimaduras - SBQ. Queimaduras. Disponível em http://sbqueimaduras.org.br/queimaduras-conceito-e-causas. Acesso em: 20 de junho de 2022)

O IMPACTO JUDICIAL DA PANDEMIA: UM ENFOQUE SOBRE A JUDICIALIZAÇÃO DO COVID-19

Danrry Germano Bridi [1]

Professora Mestre Hemilly Dafne Rosa [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: danrry@gmail.com, bacharel em Direito pela Universidade São Judas Tadeu, pós-graduação em Direito Público Pela Universidade Anhanguera-UNIDERP ;

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: A pandemia representa um novo cenário entre a saúde de todos e a prática vivenciada na ponta final do sistema. A busca da assistência judicial por parte da população em face deste novo agravo a saúde é demonstrada nas sentenças praticadas pelas comarcas. **Objetivos**: Identificar as ações judiciais relacionadas a saúde da população para compreender as decisões obtidas, analisando suas repercussões para o sistema de saúde perante o direito constitucional de saúde de todos, descrevendo os desfechos das respectivas demandas conexas ao COVID-19. **Métodos**: Trata-se de um estudo quantitativo descritivo, realizada no acervo de publicações disponíveis perante o Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo. **Resultados**: Dentre as delimitações foram elencadas 171 sentenças sobre a judicialização da saúde, das quais, 04 foram admitidas em acordo com os critérios estabelecidos. **Conclusão**: Conclui-se, portanto, que a judicialização dos agravos decorrentes da “Sars-Cov-2” foram objetivamente derivados das relações contratuais da saúde suplementar, com julgados amparados pelos princípios constitucionais do direito a vida e a saúde de todos, com análises documentais favoráveis aos pacientes e a defesa da autonomia médica em determinar o melhor tratamento para cada caso.

Palavras-chave: Judicialização; Covid-19; Serviços de saúde; Direito à saúde.

INTRODUÇÃO

A tratativa do tema “Judicialização da Saúde” não é novidade no Brasil, ao contrário, o aumento de demandas judiciais pautadas na saúde apresentou uma elevação de gastos em cerca de 4.600%[1] para o Ministério da Saúde entre os anos de 2007 e 2018, o que demonstra a relevância do tema nos dias atuais.

Em sincronia, a judicialização de saúde deriva da conceituação de que a saúde é “direito de todos e dever do estado” (art. 196 da Constituição Federal), ou seja, abrange determinar que todo ser humano pode, e deve, ser saudável, aos custos e empenho do aparelho público.

Neste sentido, a pandemia representa um novo cenário entre a saúde de todos e a prática vivenciada na ponta final do sistema. A busca da assistência judicial por parte da população em face deste novo agravo a saúde é demonstrada nas sentenças praticadas pelas comarcas, as quais conferem um objeto de estudo passível de diversas análises.

Os desdobramentos jurídicos decorrentes da pandemia “Sars-Cov-2”, decretada pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020, são aqui apresentados pelas decisões monocráticas publicadas entre março de 2020 até fevereiro de 2022, possibilitando verificar as principais demandas e conclusões, afim de correlacionar o direito a saúde de todos e os litígios jurídicos solucionados.

Para tal análise, os dados utilizados foram derivados dos julgados de primeiro grau judicial, ocorridos em uma comarca da zona leste do município de São Paulo. Tal restrição considera o tempo entre as ações e seus procedimentos, com menos de 2 anos perante o sistema judiciário, sendo provável que eventuais recursos ou apelações ainda estejam em discussão diante de colegiados, e ainda, a delimitação de um espaço geográfico específico, considerando uma população adstrita e suas demandas decorrentes da pandemia.

Com isto, relacionam-se três objetivos: a) determinar as razões de judicialização da COVID-19; b) descrever os desfechos das sentenças judiciais referentes a judicialização da COVID-19; c) analisar os casos em si, correlacionando-os com o direito constitucional a saúde do paciente.

MÉTODOS

[1] Disponível em: https://www10.trf2.jus.br/comite-estadual-de-saude-rj/judicializacao-da-saude-valor-economico12619/#:~:text=minist%C3%A9rio%20despendeu%20R%24%201.157.375.25, para%20cumprir%20as%20decis%C3%B5es%20judiciais. Acessado em: 01 de junho de 2022

Trata-se de um estudo quantitativo descritivo, realizada no acervo de publicações disponíveis perante o Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, especificamente perante o Foro Regional de Itaquera, por abranger a segunda maior área territorial dentre os foros regionais de São Paulo - SP.

Os registros pesquisados estão compreendidos dentro do período de 01 de março de 2020 até 28 de fevereiro de 2022, compreendendo os seguintes assuntos dentro da busca “Consulta de Julgados de 1° Graus”: “Assunto não Especificado - Questão de alta complexidade, grande impacto e repercussão - COVID-19”; “Direito da Saúde – Pública Vigilância Sanitária e Epidemiológica, Tratamento domiciliar (Home Care), Sistema Único de Saúde (SUS), Fornecimento de Medicamentos, Fornecimento de Insumos, Tratamento Médico-Hospitalar, Internação/Transferência Hospitalar”; “Direito da Saúde – Suplementar - Tratamento domiciliar (Home Care), Planos de saúde”

Nestes termos, as sentenças disponíveis foram selecionadas por critérios de admissibilidade e inadmissibilidade para determinar sua análise perante este trabalho, onde determinou-se: Admissibilidade - Sentença derivada de processo de conhecimento, relacionada à disponibilidade de serviços ou atendimento em virtude da pandemia, seja por tratamento, internação, ambulatório ou outra necessidade de saúde derivada da COVID-19; Inadmissibilidade – Sentenças em grau de execução, embargos, ou com ausência de reconhecimento de mérito. E, ainda, sentenças que não consolidem atenção à saúde em razão aos agravos do COVID 19.

RESULTADOS

Dentre as delimitações foram elencadas 171 sentenças sobre a judicialização da saúde, das quais, 04 foram admitidas em acordo com os critérios estabelecidos perante o tema abordado.

Caso 01 – Processo 1000322-03.2020.8.26.0228

Trata-se de procedimento comum cível, contrário a plano de saúde privado, com pedido de antecipação de tutela deferida. O pedido principal da ação perseguiu a autorização/imposição de internação em UTI para tratamento de agravos do COVID-

19, com pedido acessório de custeio total do tratamento e danos morais. Ao exame do mérito da ação, aferiu o juízo desnecessário a dilação probatória, limitando-se à verificação de controvérsia da cobertura do plano de saúde sobre a internação do paciente.

A análise documental demonstrou que a requerente era aderida ao plano de saúde por contrato coletivo, com cobertura de carências, além de apresentar estado de saúde grave, necessitando de atendimento de urgência/emergência, inclusive com a descrição de “infiltrado pulmonar de aspecto inflamatório e presumível etiologia infecciosa, etiologia viral”.

Neste cenário, a sentença prossegue considerando a obrigatoriedade da internação e custeio pelo agente suplementar de saúde, culminando ainda na imposição de danos morais pelos abalos sofridos.

Julgamento procedente, condenando a manutenção da internação, custeio de todos os procedimentos e materiais necessários ao tratamento, a imposição de danos morais e honorários advocatícios.

Caso 02 – Processo 1009762-07.2020.8.26.0007

Trata-se de procedimento comum cível, em face de plano de saúde privado, com pedido de antecipação de tutela deferida. O pedido principal da ação requeria a autorização/imposição de internação em UTI para tratamento de agravos do COVID-19 em estado grave e comprometimento pulmonar de 50%, pedido acessório de custeio total do tratamento e danos morais. Ao exame do mérito da ação, o juízo analisou a apresentação das provas, tendo considerado tais questões relativas ao direito civil e determinando o julgamento do feito em seu estado.

A análise documental demonstrou que a requerente era recém aderida ao plano de saúde, em vigência de carências pendentes, com a existência de doença grave, além da recusada pelo plano de saúde da internação para o devido tratamento.

O julgador considerou suficiente os dados disponíveis para determinar se tratar de uma urgência/emergência com risco grave a saúde da paciente, com indicação médica para internação hospitalar e custeio de todos os procedimentos e correlatos ao tratamento, culminando ainda na imposição de danos morais pelos abalos sofridos.

Julgamento procedente, condenando a manutenção da internação, custeio de todos os procedimentos e materiais necessários ao tratamento, a imposição de danos morais e honorários advocatícios.

Caso 03 – Processo 1009425-81.2021.8.26.0007

Procedimento do Juizado Especial Cível, contra plano de saúde privado e rede hospitalar privada, com pedido de antecipação de tutela deferida. O pedido principal da ação buscou a autorização/imposição de internação para tratamento de agravos do COVID-19 em estado grave e a declaração de inexigibilidade de valor cobrado pelo hospital, pedido acessório de custeio total do tratamento e danos morais. Ao exame do mérito da ação, tal como o caso anterior, o juízo analisou a questão de urgência/emergência do agravamento do estado de saúde em razão da COVID-19.

A análise documental demonstrou que a requerente ainda estava em período de carência sobre a contratação do plano de saúde, sendo sua cobertura contratual referente a 12 horas de internação em agravos de urgência, tendo sido recusada pelo plano de saúde da internação para o devido tratamento posterior a estas 12 horas.

O julgador considerou suficiente os dados disponíveis para determinar se tratar de uma urgência/emergência com risco grave a saúde da paciente, com indicação médica para internação hospitalar e custeio de todos os procedimentos e correlatos ao tratamento, afastando a questão de carência contratual do plano de saúde, afirmando que a indicação médica é suficiente para determinar a questão de urgência/emergência, tal como no caso examinado.

Julgamento procedente, condenando a manutenção da internação, custeio de todos os procedimentos e materiais necessários ao tratamento e a imposição de danos morais.

Caso 04 – Processo 1013714-57.2021.8.26.0007

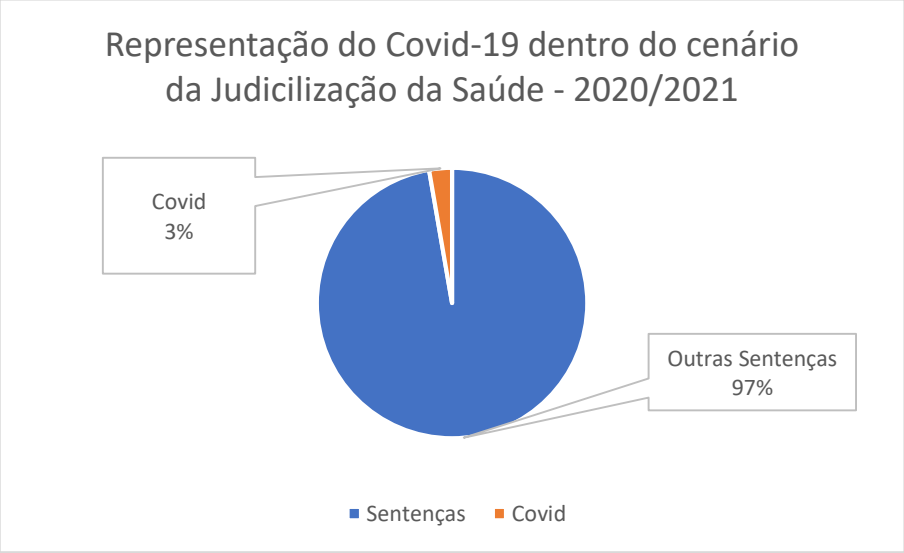
Trata-se de procedimento comum cível, em face plano de saúde privado, com pedido de antecipação de tutela deferida. Neste caso, o paciente que teve a recusa de custeio de sua internação por agravos do COVID-19 ingressou solicitando o ressarcimento dos valores pagos inicialmente a sua hospitalização, além do custeio e manutenção da internação para tratamento de COVID-19, pedido acessório de danos morais. Ao exame do mérito da ação, o juízo considerou desnecessária a dilação

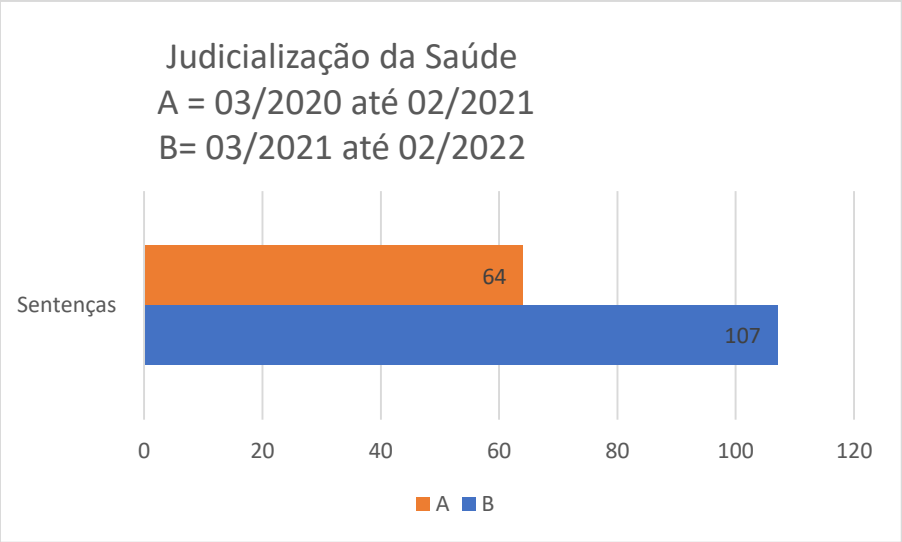
probatória, limitando-se à verificação de controvérsia da cobertura do plano de saúde sobre a internação do paciente.

A análise documental demonstrou a existência de carências do plano de saúde, contudo, o julgador relativizou a situação em favor da relação de consumo entre a entidade de saúde suplementar e o paciente. A peculiaridade presente nesta sentença é derivada de uma afirmação em contestação de que a doença pneumônica viral (COVID-19) deveria ser considerada como pré-existente, por ter um exame anterior a assinatura da adesão ao plano que indicava estar com COVID-19. Esta alegação foi afastada pelo julgador que considerou a doença viral como um agravo de urgência, sem relação com o termo “doença prévia”, considerando inadequado a recusada pelo plano de saúde quanto a internação para o devido tratamento.

Julgamento procedente, condenando a manutenção da internação, custeio de todos os procedimentos e materiais necessários ao tratamento, a imposição de danos morais e honorários advocatícios.

Por fim, considerando os dados obtidos, obteve-se duas principais relações entre o número de ações cujo tema envolveram a COVID-19, e a relação de judicialização da saúde entre primeiro e o segundo ano da pandemia, apresentado nos gráficos, respectivamente:





DISCUSSÃO

Judicialização é o ato praticado pelo cidadão ao ingressar na Justiça buscando a solução de algum conflito. Nestes termos, a judicialização da saúde tramita em ter na justiça a contemplação do seu direito constitucional que pode ser desde a entrega de bem específico, como alguma medicação, ou até a própria prestação dos serviços de saúde, como a internação ou realização de procedimento.

Nos casos analisados, algumas similaridades ocorreram, sendo elas: a antecipação de tutela concedida; os sujeitos passivos serem planos de saúde (Saúde Suplementar); existir relações contratuais novas com carências em aberto; o estado de gravidade dos pacientes com necessidade de internação.

A antecipação de tutela – ato judicial que antecipa o pedido formulado logo nas fases iniciais do processo – concedida nos casos, representa a observância do judiciário sobre o direito constitucional da saúde do ser humano. Presente no artigo 1°, inciso III, da Carta Magna de 1988, trata-se do princípio sustentado pelos juízes ao valorizar a vida dos pacientes anterior as discussões e contraditório protocolar das ações jurídicas, seja a que título for.

Tal atuação demonstra que, apesar do aumento súbito de pacientes em unidades de tratamento intensivo, noticiadas como superlotadas pelos principais veículos de comunicação, nestas ações judiciais não havia por impedimento a falta de leitos propriamente dito, mas sim, refletiram autorizações negadas em razões de termos contratuais.

Há de se considerar, conforme o teor das sentenças, a busca pela saúde suplementar em razão do próprio COVID-19, com todos os pacientes aderidos recentemente aos seus respectivos planos, seja por considerar o sistema público de saúde ineficaz, seja por outros motivos a serem melhor estudados.

Contudo, fato é que, a prestação jurisdicional contemplou o direito de atendimento e tratamento em todas as sentenças sumariamente, elencando a urgência/emergência dos agravos virais para sustentar suas respectivas decisões. Inclusive, percebe-se a consideração demandada em favor da autonomia dos médicos, sendo estes profissionais determinantes nas considerações judiciais das ações.

Outro fator relevante dos achados elenca a gravidade dos pacientes e a necessidade de internação para o devido tratamento. Conforme as considerações de Fábio Ramos de Souza Carvalho (Fisiopatologia Da Covid-19: Repercussões Sistêmicas. Unesc em Revista, v. 4, n. 2, p. 170–184, 2021):

> "O novo coronavírus compromete a fisiologia pulmonar, levando muitos pacientes a um estado crítico de saúde. Isso ocorre porque o SARS-CoV-2 infecta células do sistema imune, como macrófagos, monócitos, células dendríticas e linfócitos, de forma que elas liberem citocinas inflamatórias como IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNFα, de forma excessiva, atraindo mais leucócitos para o sítio inflamatório e lesionando as células pulmonares (HUANG et al.,2020). A lesão decorrente da resposta inflamatória modifica a estrutura dos alvéolos de tal forma a impossibilitá-los a realizarem com eficiência as trocas gasosas essenciais para oxigenação do sangue, provocando hipoxemia nos pacientes. Além desses fatores, pode ocorrer em alguns pacientes exsudato e fibrose nos bronquíolos terminais e nas paredes alveolares, que são uma barreira que compromete, de forma ainda mais profunda, as trocas gasosas com os capilares sanguíneos, causando insuficiência respiratória hipoxemia no doente."

Nos casos pautados, os pacientes apresentavam repercussões sistêmicas graves, cujo tratamento adequado contemplava internação nosocomial, repercussão devidamente contemplada pelo judiciário.

As referidas sentenças determinaram de forma assertiva a imposição do tratamento em todos os casos. A internação necessária imposta pela antecipação de tutela e confirmada em sentença em desfavor das instituições privadas demonstra a relação do direito a saúde perante relações contratuais leoninas.

A busca judicial referente as negativas de tratamento/internação dos agravos derivados da pandemia restaram acudidas, principalmente, por 02 aparatos legais: a

Lei 9.656 de junho de 1998, conhecida como a Lei dos planos de saúde, e as sumulas 609, 597, 302 e 103 do Superior Tribunal de Justiça, que conferem os princípios do direito a saúde em detrimento da abusividade de contratos com carência vigentes.

CONCLUSÃO

Ao analisar os casos, restou claro que o objeto da judicialização do COVID-19 na comarca de Itaquera foi a obtenção de sentenças para assegurar o direito de tratamento/internação de pacientes graves em oposição a institutos privados de saúde suplementar.

As demandas foram atendidas em antecipação de tutela visando os princípios de garantia do direito à vida e ao direito a saúde dos pacientes, pautado principalmente em súmulas de tribunais superiores (jurisprudência) que já apresentam interpretação favorável aos princípios elencados.

Apesar do noticiado cenário de superlotação de leitos e hospitais, tais buscas jurídicas não ocorreram nesta comarca, ao contrário, o reflexo observado representou a contratação de serviços de saúde suplementar recentes, com intervalos carenciais abertos contra os contratantes.

Conclui-se, portanto, que a judicialização dos agravos decorrentes da “Sars-Cov-2” foram objetivamente derivados das relações contratuais da saúde suplementar, com julgados amparados pelos princípios constitucionais do direito a vida e a saúde de todos, com análises documentais favoráveis aos pacientes e a defesa da autonomia médica em determinar o melhor tratamento para cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aith, F. (2007). Curso de Direito Sanitario: A Protecao Do Direito a Saude No Brasil. Editora Quartier Latin Do Brasil.

Carvalho, F. R. de S.; Gobbi, L. C.; Carrijo-Carvalho, L. C.; Caetano, A. J. F.; Casotti, G. C.; Tiussi, L. M.; Lopes, M. I. G.; Lyra, M. E. D.; Cavalari, A. L. C. Fisiopatologia da covid-19: Repercussões Sistêmicas. Unesc em Revista, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 170–184, 2021. Disponível em: http://revista.unesc.br/ojs/index.php/revistaunesc/article/view/245. Acesso em: 18 out. 2022.

Consulta de Julgados do Primeiro Grau. ([s.d.]). Jus.br. Recuperado 18 de maio de 2022, de https://esaj.tjsp.jus.br/cjpg/

Da Vitoria Costa E Silva, M. (2020). A Judicializacao Da Saude. Novas Edicoes Academicas. de São Paulo, S. de T. da I. do T. de J. ([s.d.]). Home. Jus.br. Recuperado 18 de maio de 2022, de https://www.tjsp.jus.br/

Portal UNA-SUS. ([s.d.]). Gov.br. Recuperado 18 de maio de 2022, de https://www.unasus.gov.br/

Agradecimentos

A minha família, em especial, minha mãe Meire Germano, a maior professora e apoiadora que qualquer filho seria merecedor de ter. Meu muito obrigado por tudo!

SÍNDROME DE DOWN E SUA RELAÇÃO COM A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO

Débora Mariano Fenille[1]
Prof. Dra. Isabela Santucci[2]
[1]Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM
[2]Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

A Síndrome de Down vem sendo cada vez mais estudada por se tratar da síndrome mais frequente entre todas as síndromes cromossômicas existentes. É uma alteração genética do cromossomo 21, uma aneuploidia muito comum que leva a um atraso global no desenvolvimento físico, estrutural e cognitivo. Este estudo mostra a importância da prática do exercício físico em crianças com Síndrome de Down e seus benefícios em relação a algumas características específicas da síndrome; auxilia no desenvolvimento motor, na prevenção de doenças decorrentes do sedentarismo como a obesidade que essa população é mais propensa, no ganho da densidade mineral óssea, na força muscular melhorando a hipotonia, no equilíbrio corporal que é necessário para realização de atividades diárias e na capacidade cardiorrespiratória. A prática regular de atividade física mostrou ser fundamental para a melhoria da qualidade de vida e promoção da socialização/inclusão social, devendo ser adaptadas quanto as necessidades de cada indivíduo e estruturada devido a três pecualidades dessa população que merecem atenção: a frouxidão ligamentar, a instabilidade atlantoaxial e a incompetência inotrópica. Sendo assim, é fundamental as atividades serem iniciadas com baixa intensidade e aumento gradativo ao longo das semanas.

Palavras-chave: Síndrome de Down; Exercício físico

1. INTRODUÇÃO

Foi descrito pela primeira vez, em 1866, pelo inglês John L.H.L. Down as características de uma criança com síndrome de down.

A síndrome de Down é descrita como sendo uma deficiência causada por um desequilíbrio na constituição cromossômica, havendo a presença de um cromossomo extra junto ao par cromossômico 21, daí a denominação de trissomia (CONDE; SOBRINHO; SENATORE, 2006).

A ocorrência de Síndrome de Down (ou trissomia do cromossomo 21) é de um caso para cada 700 nascimentos e estima-se que no Brasil existam 300 mil indivíduos com Síndrome de Down, com 8000 novos casos a cada ano, com expectativa de vida em torno de 60 anos (MATA, PIGNATA, 2014).

Segundo Lima (1984) a pessoa com a síndrome pode apresentar caracteristicamente todas ou algumas das seguintes condições físicas: olhos amendoados, uma prega palmar transversal única (prega simiesca), dedos curtinhos, fissuras palpebrais oblíquas, ponte nasal achatada, língua protrusa (devido a hipotonia desta e a alterações da cavidade oral), pescoço curto, pontos brancos nas íris (conhecidas como manchas de Brushfiel), uma flexibilidade excessiva nas articulações (por frouxidão ligamentar), defeitos cardíacos congênitos e baixa resistência a infecções, espaço excessivo entre o hálux e o segundo dedo do pé, entre outras.

Pode ainda ocorrer intercorrências médicas tais como: instabilidade atlanto-axial, deficiência respiratória sendo comum a pneumonia, distúrbios alimentares com tendência a obesidade, cardiopatias congênitas. (SIMONE B.P.G, ANTONIO C.M., 2008)

Um dos problemas congênitos que mais prejudica o desenvolvimento, principalmente o desenvolvimento psicomotor, da criança com Down é a hipotonia generalizada, caracterizada por flacidez muscular e ligamentar (SIMONE B.P.G, ANTONIO C.M., 2008)

Segundo Kisner (1998) o tônus muscular baixo (hipotonia), e a força muscular reduzida melhoram à medida que a criança com Síndrome de Down fica mais velha. Para acelerar este processo de ganho de força e aumento do tônus, a maneira mais

indicada é a prática de atividade física com programas de exercícios resistidos que recrutem diferentes tipos de fibras musculares.

Segundo Schwartzman et al. (1999) não existe padrão de comportamento e de desenvolvimento estereotipado e previsível, de forma especifica para pessoas com síndrome de Down, já que tanto o comportamento quanto o desenvolvimento da inteligência dessas pessoas dependem muito das diversas estimulações que elas venham a receber, assim como dependem também do potencial que elas possuem.

O objetivo desse estudo é mostrar por meio de uma revisão bibliográfica a relação benéfica do exercício físico em indivíduos com Síndrome de Down, enfatizando a importância do início precoce do exercício físico em relação a hipotonia e outras particularidades observadas em indivíduos com síndrome de Down e verificando as melhorias trazidas pelo exercício físico em indivíduos com síndrome de Down.

Considera-se a realização do trabalho de suma importância, por se tratar de um tema que vem crescendo em relação a pesquisas e se executado tem uma grande relevância no aumento na qualidade de vida e desenvolvimento global no indivíduo com Síndrome de Down. O estudo pode ser considerável viável pela grande quantidade de artigos sobre o tema, que servirão para o embasamento teórico do estudo.

É levado em conta também nesse trabalho a grande valia dos benefícios da atividade física especificamente para a população com Síndrome de Down devido suas particularidades, como a prevenção de doenças mais prevalentes neles (diabetes mellitus e obesidade), aumento da força muscular e esquelética, melhora do equilíbrio corporal e a maior inclusão social.

2. METODOLOGIA

O estudo foi realizado pelo método de revisão bibliográfica, com base em trabalhos bibliográficos já realizados, como artigos científicos, livros e políticas públicas.

Foram utilizados como base eletrônicas: Lilacs e Scielo, no período de 2012 a 2022. A busca foi limitada em artigos em português. Encontrados também artigos e livros publicados no período de 1984 a 2020. As palavras-chave de busca foram: Síndrome de Down e atividade física.

3. RESULTADOS

Segundo a pesquisa realizada por Marques e Nahas, 2003 a participação nas atividades em instituições especiais propiciou uma melhora na comunicação e socialização dos sujeitos portadores de SD nas suas relações diárias, criando uma nova perspectiva na interação com os demais.

A melhora da coordenação motora deve também ser estimulada, progredindo de combinações mais simples de movimentos a mais complexas, aproveitando, também, para introduzir noções de lateralidade. Esse trabalho pode ser realizado sentado, somente com a participação dos membros superiores, ou na posição ajoelhada e em pé. O trabalho com criança pode ser associado a algumas brincadeiras típicas de criança que, geralmente, acontecem com música aliada aos movimentos, como bater palmas, pés, mãos para trás. Brincadeiras como pular amarelinha, puxarse num skate, lenço atrás e outras podem ser utilizadas com este fim (SCHWARTZMAN et al., 1999).

Quanto ao sistema músculo-esquelético, Kisner (1998), afirma que fortalece a massa muscular, e aumenta a flexibilidade, pois, a atividade estimula o desenvolvimento das fibras musculares que compõem os diversos músculos do corpo, que tem que se adaptar ao estímulo que lhe é dado, melhorando desta forma suas aptidões. E, no sistema esquelético, reduz os riscos de osteoporose (enfraquecimento dos ossos) e fraturas na velhice, pois estimula a proliferação dos chamados osteoblastos (células que contribuem para o crescimento do tecido ósseo), e melhoram a captação do cálcio pelas células.

Neto, Pontes e Filho (2010) afirmam em seu estudo que o treinamento de musculação apresentou efeito favorável de redução do percentual de gordura corporal em indivíduos com síndrome de Down. Foi realizado um trabalho de 12 semanas com

três sessões semanais em dias alternados, e intervalo de descanso entre as series de 30 a 60 segundos, sendo os exercícios executados em forma de circuito com 3 series de 8 a 12 repetições em cada estação. O treino tinha duração aproximada de 60 minutos e as cargas foram determinadas através de estimativas onde o sujeito conseguisse realizar no mínimo oito e no máximo 12 repetições.

O programa de treinamento de musculação, aplicado ao aluno com Síndrome de Down promoveu alterações em vários aspectos relacionados ao condicionamento físico, como aumento da resistência muscular localizada de todos os grupos musculares envolvidos. Também proporcionou alterações nas seguintes medidas antropométricas: peso corporal, dobra cutânea sub-escapular, circunferência do tórax, circunferência da cintura, circunferência do antebraço direito, circunferência do quadril, massa magra, peso: gordura, peso muscular, peso residual, excesso de peso, peso ideal e IMC. Percebemos dessa forma que o treino envolvendo cargas proporciona ganhos no desempenho e condicionamento físico do participante avaliado, indicando ser uma possibilidade favorável para melhorar sua qualidade de vida de pessoas com essa Síndrome (Junior et al. 2007).

Atividades aeróbicas e as que requerem contração muscular máxima devem ser adaptadas e monitoradas com atenção. A hipotonia (baixo tônus muscular) e a hipermobilidade (mobilidade acima do normal) das articulações frequentemente causam problemas ortopédicos e posturais como lordose, ptose, deslocamento dos quadris, cifose, instabilidade atlantoaxial, pé pronado e chato e cabeça deslocada para frente. Os exercícios e atividades que causam hiperflexão são contraindicados por causarem um desgaste indevido ao corpo, que pode provocar hérnias, deslocamentos, distensões ou entorses. Em vez disso, devem ser incentivados exercícios e atividades que fortalecem os músculos em torno das articulações, estabilizando-as (SCHWATZAMAN et al., 1999).

Segundo Toloi et al. apud Mauerberger-de-Castro (2005) os benefícios das atividades aquáticas são únicos. Com essas atividades pode-se, ao mesmo tempo, proporcionar aos participantes progressos e desenvolvimento em aspectos fisiológico, psicológicos, sociais e cognitivos. É o trabalho do ser como um todo. As atividades aquáticas em um contexto esportivo também promovem a melhora das funções motoras como velocidade, agilidade e propriocepção; auxiliam no treinamento da

resistência cardiovascular (proporcionando ao coração, pulmão e sistema circulatório excelente capacidade de esforço), da força muscular, da potência e da flexibilidade (THE AMERICAN RED CROSS apud MAUERGERGER-DE-CASTRO, 2005).

Outra atividade que vem sendo utilizada como recurso terapêutico nas últimas décadas para crianças com Síndrome de Down é a equoterapia, assim designada no Brasil, na qual se utiliza cavalo como agente promotor de ordem física, psicológica e educacional. Quanto maior a instabilidade articular, mais cedo os indivíduos com síndrome de Down ativam a musculatura antagonista. A posição de montaria permite uma variedade de estímulos que desenvolve reações de equilíbrio, melhora da postura, controle de tronco e normalização de tônus muscular. Atividades desenvolvidas na equoterapia podem gerar uma combinação de estímulos favoráveis ao maior controle do movimento, desencadeando uma aproximação maior do andar da criança com síndrome de Down com padrão de normalidade descrito pela literatura (COPETI et al., 2007). Na equoterapia durante a montaria, um alinhamento postural pobre do paciente pode piorar sua condição neuromuscular. São necessários certos equipamentos para posicionamento sobre o dorso do animal para evitar: desabamento da espinha, hipertonia, aparecimento de reflexos primitivos (MAUERGERGER-DECASTRO, 2005).

4. DISCUSSÃO

Sabemos que a atividade física é de suma importância para a manutenção da qualidade de vida, da saúde e na prevenção de doenças. A atividade física para pessoas com Síndrome de Down deve ser adequada as suas características e principalmente as suas necessidades. (Junior,Tonello, Goria, Calegari, 2007).

Moreno (1996) diz que a atividade física traz grandes benefícios para os indivíduos com síndrome de Down, e que eles são capazes de aprender qualquer esporte, e alguns conseguem excelente performance, basta que seja proporcionado a eles o acesso a prática desportiva com orientação adequada.

É muito importante que se observe o nível de desenvolvimento motor do indivíduo, para que sejam planejadas atividades que contribuam para a melhora da capacidade de realização de atividades do dia-a-dia (MORENO, 1996).

A prática de atividade física oferece diversos benefícios, tanto motores, quanto sociais e cognitivos e têm como finalidade estimular e promover o desenvolvimento global de seus praticantes. No entanto, são necessários alguns cuidados em relação ao tipo de atividade física praticada, especialmente entre aqueles que possuem instabilidade atlantoaxial, pois há grande risco de lesões medulares agudas e até morte. Uma flexão cervical forçada pode levar à luxação de vértebras e compressão da medula espinhal (MATOS, 2005).

Por meio da prática de exercícios físicos, espera-se que os indivíduos com Síndrome de Down tenham condições de descobrirem suas potencialidades tanto corporais quanto cognitivas, e de serem participativos em uma sociedade (GUÉRIOS; GOMES, 2005 apud MORAES,2011).

O ideal é a estimulação precoce, onde é possível devido a grande plasticidade neuronal nos primeiros três anos de vida, modificar o curso do desenvolvimento do indivíduo, formando as bases para um desenvolvimento harmônico (SIMONE B.P.G, ANTONIO C.M., 2008).

Quando se fala de esporte para indivíduo com síndrome de Down, é importante atentar para a instabilidade atlanto-axial, que é o aumento da distância entre duas vértebras da coluna cervical (C1 e C2), localizadas na parte superior do pescoço. O normal é que esta distância seja de 1 a 4 mm. Quando essa distância ultrapassa 5 mm, a coluna cervical passa a não cumprir com eficiência uma de suas funções básicas, que é a de proteger a medula. A instabilidade é um problema sério, e ocorre em 20% dos casos, embora apenas 10% desses cheguem a comprimir e comprometer a medula. Podendo apresentar sintomas, como torcicolos freqüentes, postura anormal da cabeça, dor local e em casos mais graves deterioração motora progressiva que pode levar a pessoa a ter dificuldade para andar. Além disso, o indivíduo que tem essa instabilidade não deve praticar determinadas atividades físicas que por sua natureza produzem uma hiperextensão, flexão radical ou pressão direita sobre o pescoço ou a parte superior da coluna. Exemplos de atividades físicas que devem ser evitadas são: natação estilo borboleta, saltos ornamentais, dar cambalhotas, etc. Em outras

palavras, não deve fazer qualquer exercício que coloque sob pressão a cabeça e o pescoço. No entanto, é necessário enfatizar que esses indivíduos podem fazer atividades físicas, porém deve-se estar atento àquelas que são contra-indicadas (MARIA, 2008).

A instabilidade atlanto-axial decorre da frouxidão dos ligamentos transversos entre o atlas e o axis (duas primeiras vértebras cervicais). Articulações frouxas são comuns também em outras áreas do corpo, podendo afetar os movimentos e a postura e, em alguns casos, resultar em desordens ortopédicas (CASTRO, 2005).

Indivíduos com síndrome de Down geralmente compõem um grupo específico onde se observa prevalência de sobrepeso e obesidade, superiores às verificadas em populações adultas consideradas saudáveis. Observa-se que os portadores necessitam diminuir os níveis de gordura corporal, principalmente por considerar que isso está associado a danos à saúde e à qualidade de vida. O excesso de peso em indivíduos com síndrome de Down pode estar relacionado a uma dieta pouco balanceada em conjunto com a falta de exercício físico assim como acontece no restante da população. Por isso, deve-se dar uma atenção especial ao desenvolvimento de programas específicos, principalmente no período de passagem para a adolescência (STRATFORD, 1997).

Foram encontrados diversos estudos sobre a influência da prática do exercício físico em indivíduos com Síndrome de Down. Ficando evidente a importância da estimulação precoce para a melhora do desenvolvimento, da socialização e comunicação do indivíduo.

Algumas características da síndrome são levadas em conta no momento da escolha dos exercícios pro indivíduo. Pela hipotonia e hipermobilidade das articulações, exercícios que causam hiperflexão são contraindicados por levarem a um desgaste ao corpo. Já pela instabilidade atlantoaxial, não são recomendados exercícios que causem uma hiperextensão, flexão radical ou pressão direta sobre o pescoço ou parte superior da coluna.

É observado nos estudos a melhora da coordenação motora e o aumento da consciência corporal, uma vez que o indivíduo realiza uma série de combinações de movimentos, desde os mais simples aos mais complexos. Lembrando sempre na

individualização do indivíduo no início do exercício físico dependendo do seu desenvolvimento.

5. CONCLUSÃO

No decorrer desse trabalho, é notado a relação benéfica que tem a prática do exercício físico em indivíduos com Síndrome de Down.

Diante das peculiaridades dessa síndrome, como a frouxidão ligamentar, a instabilidade atlantoaxial e a incompetência inotrópica, é preciso ter um acompanhamento de profissionais capacitados e devendo ser adaptadas quanto as necessidades de cada indivíduo, preferencialmente com início precoce. A prática de exercícios físicos é fundamental no processo de estimulação das atividades diárias, ajudando no maior desenvolvimento do indivíduo e na independência social. A prática auxilia no desenvolvimento motor, na prevenção de doenças como a obesidade, no ganho da densidade mineral óssea, na força muscular melhorando a hipotonia, no equilíbrio corporal e na capacidade cardiorrespiratória. Os exercícios físicos estabelecem um mecanismo positivo para o desenvolvimento integral desse grupo de pessoas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CONDE, A. J. M.; SOBRINHO, P. A. S.; SENATORE, V. **Introdução ao movimento paraolímpico:** manual de orientação para professores de Educação Física. Brasília: Comitê Paraolímpico Brasileiro, 2006

COPETTI, Fernando; MOTA, Carlos Bolli; GRAUP, Susane; MENEZES, Karla. **Comportamento Angular do andar de crianças com Síndrome de Down após intervenção com Equoterapia**. Rev. bras. fisioter. v. 11, n. 6, p. 503-507, 2007.

GUÉRIOS, L. C; GOMES, N. M. **Análise de um programa para desenvolvimento dos padrões fundamentais de movimento em crianças portadoras de síndrome de Down**. Revista Digital - Buenos Aires, Ano 10, n. 83, abr. 2005. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/>. Acesso em agosto de 2011.

JUNIOR C. A. S. et al. **Musculação para um aluno com síndrome de Down e o aumento da resistência muscular localizada**. EF Deportes Revista Digital, ano11 n. 104, 2007

KISNER C. and Colby, L.A. (1998) **Exercícios terapêuticos Fundamentos e técnicas**.

LIMA, C.P. **Genética Humana**. Editora Hanper e Row do Brasil, 2ª edição. São Paulo/SP. 1984.

MORENO, G. **Síndrome de Down**: um problema maravilhoso. Brasília: CORDE. Ministério da justiça secretaria dos direitos da cidadania, p.26- 112, 1996.

MARIA, M. L. A. D. **Alterações morfológicas na articulação atlantoaxial e septo cardíaco em portadores de síndrome de Down**. Monografia. Belo Horizonte, 2008. p.27. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. Universidade Federal de Minas Gerais

MARQUES, A. C.; NAHAS, M. V. **Qualidade de vida de pessoas portadoras de síndrome de Down, com mais de 40 anos, no Estado de Santa Catarina**. Revista Brasileira de Ciência e Movimento, Brasília, v. 11, n. 2, p. 55-61, jun. 2003.

MATA, PIGNATA. **Sindrome de Down**: aspectos históricos, biológicos e sociais, 2014.

MATOS, M. A. Instabilidade atlantoaxial e hiperfrouxidão ligamentar na síndrome de Down. **Acta Ortopédica Brasileira**, v.13, n.5, 2005.

MAUERBERGER-DE-CASTRO, E. **Atividade física adaptada**. Ribeirão Preto- SP:

Ed.Tecmedd, 2005

NETO, J. A.; PONTES, L. M.; FILHO, J. F. Alterações na composição corporal decorrentes de um treinamento de musculação em portadores de síndrome de Down. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.16, n.1, p.19-12, 2010.

SCHWARTZMAN, J. S. et al **Síndrome de Down.** São Paulo: Ed. Mackenzie. p.58249, 1999.

SIMONE B.P.G, ANTONIO C.M. **A importância da atividade física na melhoria da qualidade de vida dos portadores de síndrome de Down.** Revista Digital - Buenos Aires - Año 13 - N° 119 – Abril de 2008.

STRATFORD, B. **Crescendo com a síndrome de Down**. Brasília: CORDE 1997 p.99. Ministério da Justiça Secretaria Nacional dos Direitos Humanos. Coordenadoria nacional de integração da pessoa portadora de deficiência

SAÚDE MENTAL NO ISOLAMENTO SOCIAL: IMPACTOS DA PANDEMIA EM PESSOAS DE TERCEIRA IDADE

Eduarda Lucas de Souza[1]

Prof. MSc. Tereza Attem Felix Santos Manpetit[2]

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.
e -mail: dudalucas.souza@gmail.com;
[2]Docente do Curso de Psicologia pelo Centro Universitário das Américas-FAM.

RESUMO

A pandemia de Covid-19 desde o dia 11 de março de 2020, decretada pela Organização Mundial da Saúde, vem impactando a vida dos indivíduos em diversas esferas, sejam elas economicamente, no trabalho e principalmente psíquica. É notório que desde o princípio, em diversos países, mostrou-se que a população idosa foi a mais vulnerável e acometida pela doença. Diante disso, medidas foram adotadas com a intenção de minimizar a disseminação do vírus Sars-Cov-2, dentre as principais está o isolamento social. Que vem acarretando diversas repercussões na saúde mental da população, especialmente na dos idosos. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa sobre os impactos da pandemia na saúde mental da terceira idade. Elucidar os principais transtornos que acometem os idosos no isolamento social. Enfatizar a importância do olhar para essa parcela da população, uma vez que há um crescente aumento da expectativa de vida no Brasil. Foi realizado um estudo em revisão integrativa, utilizando artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), MedLine/PubMed (US National Library of Medicine) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Adotados critérios de inclusão: publicações nos últimos três anos que tratassem do assunto, em português e inglês. Como critérios de exclusão: repetição nas bases de dados, artigos fora do contexto quanto a pergunta norteadora da pesquisa. Foi identificado a relação entre as restrições sociais durante o período de pandemia e piora na saúde mental dos idosos, com maior propensão a desenvolver ansiedade. Já os sintomas de depressão houve um aumento no panorama a nível

mundial. A pandemia impactou a população idosa de maneira geral, principalmente bem-estar emocional, deixando neste período de lado a autonomia, dignidade, sociabilidade, perda de pessoas e medo do desconhecido.

Palavras-chave: Idoso, isolamento social, Covid-19 e Saúde mental.

1. INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde fora comunicada e alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, China. Uma semana depois, foi confirmada pelas autoridades chinesas uma nova cepa de Coronavírus, que nunca foi identificada em seres humanos, (OMS, 2020).

Os coronavírus são uma família de vírus com material genético RNA fita simples que podem causar desde resfriado e infecções leves do trato respiratório superior (espécies 229E, NL63 e HKU1) a doenças mais graves, como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) responsável em 2012 pelo surto na Arábia Saudita com 858 óbitos e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), espécie responsável pelo surto na China em 2003 com mais de 8 mil óbitos, (OMS, 2020).

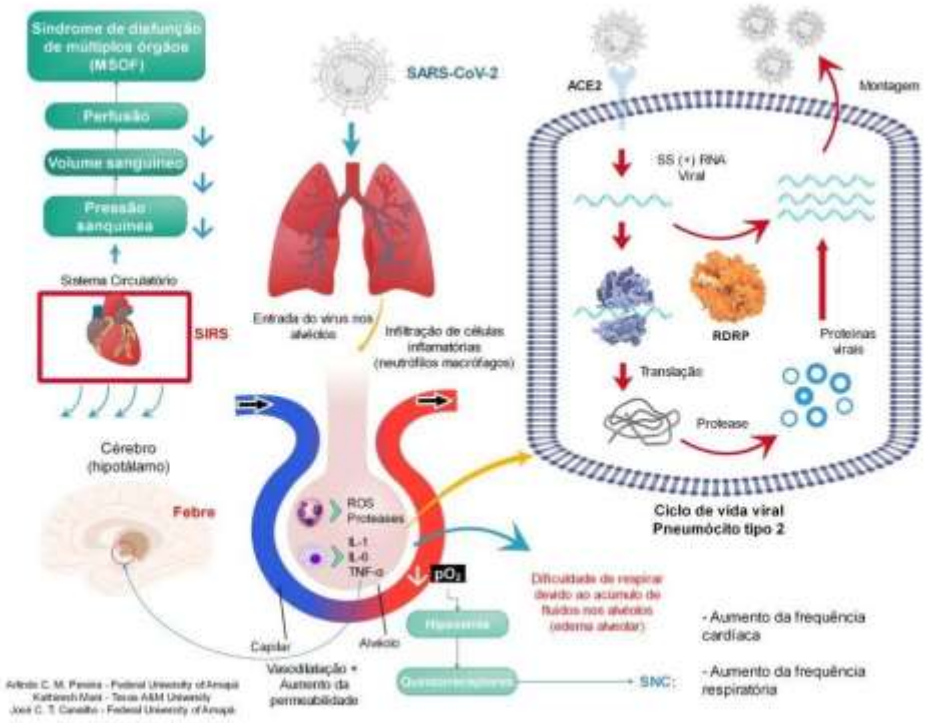
Em 2019, como explicado acima, foi descrita uma nova espécie de coronavírus com capacidade de infectar seres humanos. Inicialmente designado como nCoV 2019, sendo denominado como coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave que é responsável por causar a doença do coronavírus-2019 (Covid-19), (OMS, 2020).

O vírus é transmitido por meio de gotículas de saliva, espirro, tosse, contato pessoal próximo como abraço ou aperto de mão, contato com objeto ou superfícies contaminadas, seguido de contato com a boca, nariz ou olhos. Possui um forte tropismo pelas células epiteliais e endoteliais dos pulmões. No qual, se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), presente nos pneumócitos do tipo 2, epitélio renal e epitélio gastrointestinal. Essa ligação do vírus com a ECA-2 ocorre com o auxílio da proteína spike S, desta forma, após a ligação ocorre a fusão do envelope viral com a membrana celular, e posteriormente a endocitose do material genético do vírus, (SIORDIA Jr, J.A, 2020; LIMA et al., 2020).

A principal causa de morte é a insuficiência respiratória devido à inflamação do tecido alveolar. Dependendo do paciente podem apresentar a produção de grande quantidade de citocinas pró-inflamatórios, resultando em inflamação generalizada e severa em muitos tecidos, podendo resultar em sepse, lesão miocárdica ou vascular e até mesmo falência de órgãos, (ZHOU P et al., 2020a; TAY MZ et al., 2020).

Quando atingido os pulmões da pessoa infectada, ocorre uma resposta imune local, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de leucócitos, tendo como resultado a hiperplasia dos pneumócitos e presença de exsudato. Culminando em: hipoxemia, lesão cardiovascular, pneumonia e síndrome respiratória grave, (ZHOU P et al., 2020a; TAY MZ et al., 2020).

No miocárdio, pode causar miocardite viral e danos isquêmicos levando ao aumento dos níveis de troponina e alterações no eletrocardiograma e ecocardiograma. Além disso, a hiperinflamação gera inflamação vascular com a exposição do fator tecidual, instabilidade das placas de ateroma e ativação da trombina resultando assim em um estado de hipercoagulação. Logo, o paciente infectado fica suscetível a coagulopatias como trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) ou até mesmo coagulação intravascular disseminada (CIVD), (ZHOU P et al., 2020a; TAY MZ et al., 2020).



Autores: Arlindo C. M Pereira- Federal University of Amapá, Kathiresh Mani- Texas A&M University e José C. T. Carvalho- Federal University Amapá, 2020.

Diante disso, medidas foram adotadas com a intenção de minimizar a disseminação do vírus Sars-Cov-2, enquanto cientistas do mundo inteiro corriam contra o tempo para a produção de uma vacina eficaz, dentre as principais medidas de prevenção são: higienizar as mãos com água e sabão, uso de álcool 70%, evitar tocar na boca, nariz e olhos, uso de máscaras e o isolamento social. Medidas essas que foram essenciais no controle da doença juntamente com a campanha de vacinação, (BRASIL, 2020).

O isolamento social veio acarretando diversas repercussões na saúde mental da população, especialmente na dos idosos, como depressão, ansiedade e até mesmo suicídio. Sabe-se que são um grupo de maior risco, com uma taxa de mortalidade cinco vezes superior à média geral, (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020). Na

Itália durante a pandemia a taxa de mortalidade atingiu cerca de 29,6% em idosos acima de 80 anos (SRD, 2020), além disso, 9 em cada 10 mortes eram de idosos com 70 anos ou mais (BROWN et al, 2020). Corroborando com esses dados em Wuhan, pesquisas mostraram maior mortalidade principalmente naqueles que já têm uma comorbidade associada (diabetes e doenças cardiovasculares), (ZHOU et al, 2020b).

Ao ser instituído isolamento social, as famílias começaram a visitá-los com menos frequência, seja em suas casas ou em instituições, idosos que eram ativos em suas comunidades e participavam de atividades sociais, acabaram sendo suspensas pela restrição. Aliado a isso, muitos deles não dominam a tecnologia o que permitiria um pouco de sociabilidade. Desta forma, corrobora ainda mais para sentimentos de solidão, depressão, ansiedade e até mesmo suicídio. Um grupo que já são acometidos por esses transtornos, intensificou ainda mais em tempos de pandemia, (WONG, et al, 2020; PEDROSA, et al,2020; RODNEY, et al, 2021).

A ansiedade segundo Castilho (2000) é caracterizada por um desconforto ou tensão diante do estranho, antecipação de perigo ou do desconhecido. É um sentimento de medo vago e desagradável. Passam a ser reconhecidos como patológicos quando são desproporcionais ao estímulo.

Por outro lado, depressão é uma doença psiquiátrica crônica e recorrente cujas características principais são: estado de ânimo irritável, falta de motivação, diminuição

do comportamento instrumental adaptativo, alterações do apetite, sono e muitos outros sintomas que causam prejuízo na vida do indivíduo, (DALGALLARONDO, 2000).

Sabemos que a interação social é de suma importância para controlar emoções, aliviar o estresse, por outro lado o isolamento agrava a carga de estresse, aumenta os riscos de sentimentos de solidão. Dessa forma, segundo Grolli, et al. (2021) afirmam que os mecanismos biológicos envolvidos na depressão, transtornos de ansiedade, estresse associados à idade avançada tornam-se importantes agravantes para a progressão do covid-19 bem como doenças crônicas (Diabetes Mellitus, doenças coronárias e derrame).

Sendo assim, o presente artigo tem como finalidade pesquisar na literatura estudos que mostram quais são os impactos do isolamento social na terceira idade, ocasionado pelo covid-19.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura do tipo integrativa, sobre a temática dos impactos do isolamento social em tempos de pandemia na terceira idade.

Foram utilizados artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), MedLine/PubMed (US National Library of Medicine) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Sendo aplicadas as terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da

Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde. Para a busca, foram utilizados os termos

“Idoso”, "Isolamento social”, “Covid-19” e “Saúde mental”.

Para a realização deste trabalho foram incluídos artigos dos últimos 3 anos. A estratégia de busca alcançou 200 artigos, dos quais 22 foram incluídos na revisão. Os trabalhos excluídos foram baseados em: repetições, publicações que não trouxeram dados específicos ou suficientes para a população idosa. Após a coleta, foi realizada uma leitura de todo o material, selecionando as principais informações de cada

publicação. Em seguida realizou-se uma análise descritiva das mesmas, buscando estabelecer uma compreensão, aumentando o conhecimento sobre o tema abordado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A covid-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. Até o presente momento no Brasil, os dados do dia 27/03/2020 ao 05/10/2022 os casos confirmados foram de 210.147.125, 33.898.481 recuperados, em acompanhamento 113.963 e óbitos de 686.573 pessoas, (COVID-19 NO BRASIL, 2022).

De acordo com o Ministério da Saúde, a região Sudeste onde mais se tem casos acumulados e com mais óbito (88.371.433 e 329.326, respectivamente). O de menos casos é a região Centro-Oeste com 16.297.074 pessoas infectadas, porém a região com menor óbito foi o Norte com 51.123 óbitos, (COVID-19 NO BRASIL, 2022).

Além da grande morbimortalidade na população em geral, houve um acentuado impacto na população idosa, repercutindo na qualidade de vida. O isolamento social provocou distanciamento físico, perda de laços interpessoais, independência, sociabilidade, atividades que antes exerciam na sociedade, perda da segurança financeira, perda de entes e amigos próximos, da capacidade de planejar o futuro e o controle sobre suas próprias vidas. Agravando sintomas preexistentes e emergindo novos sentimentos e transtornos emocionais, (ISHIKAWA RZ et al., 2020; DCRUZ M et al., 2020; WANG GY et al., 2020; KIM HH et al., 2021). Sendo assim, observa-se que alterações comportamentais, medo, solidão e outros sintomas possam estar associados ao processo de envelhecimento e tornaram-se acentuados com a pandemia.

Um estudo realizado com 3.005 adultos entre 57 anos a 85 anos mostrou que o isolamento pode estar associado a sintomas de depressão e ansiedade, (SANTINI et al., 2020). Aliado a este, uma pesquisa realizada na China afirma que 37% dos idosos que participaram relataram sintomas de depressão e ansiedade ocasionados pela pandemia, (MENG et al., 2020).

Antes do período de pandemia as taxas de depressão em idosos variavam de 15% a 30% de acordo com as regiões do Brasil, (UCHOA et al.,2019). Um levantamento de outubro de 2020 feito pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo obteve como resultado um aumento de 15,38% nos níveis de ansiedade em idosos do estado durante a pandemia, mostrando uma alta de 7,14%, nas questões relacionadas à depressão, (PAULA, 2021).

Em relação à ansiedade sabe-se que o isolamento acentuou ainda mais os sintomas, além disso o medo provocado pela pandemia induziu a ocorrência ataques de pânico, insônia, medo da morte, do desconhecido e estresse pós-traumático, (BURLACU et al., 2021).

Diante das pesquisas de Brown et al., 2021, em um estudo transversal na Inglaterra com 142 idosos participantes, 7% desses apresentaram ansiedade. Já no estudo longitudinal de Kotwal et al., 2021, com 151 idosos em São Francisco, 57% referiram ansiedade. Já Cigiloglu et al., 2020, com 104 idosos na Turquia 29,8% relataram ansiedade. Saraiva et al., 2020, em um estudo coorte apresentou 19% de ansiedade na população estudada durante a pandemia.

Em uma pesquisa ConVid- Pesquisa de comportamento da Fundação Oswaldo Cruz em 2020, estudo de coorte transversal com um total de 9.173 idosos, sendo 3.969 homens e 5.204 mulheres, mostrou-se uma incidência de 31,7% dos idosos com ansiedade, 23,2% correspondendo aos homens, e as mulheres 38,10%. Pode-se ser explicado a diferença de porcentagem entre homens e mulheres pela carga posta à mulher as coisas do dia-dia como cuidar da casa, trabalho, cuidar dos filhos. Isso reforça que a desigualdade de gênero sempre deve ser considerada nos estudos e ações sobre o envelhecimento

Um outro estudo realizado no Rio Grande do Sul, de Schutz et al., 2021, com 86 idosos sendo 77 mulheres e 9 homens, demonstrou uma incidência de ansiedade em 18,3%. Outro estudo interessante de Wong et al., 2020, que ocorreu em 4 clínicas públicas de atenção primária em Hong Kong foi realizada em dois momentos a coleta de dados, de 7 de junho de 2016 a 23 de outubro de 2017 com 1.077 idosos, e em um segundo momento de 24 de março a 15 de abril de 2020. Ao final da pesquisa somente 583 participaram antes e depois, demonstrado que antes da pandemia a incidência era de 6,3% e durante a pandemia 6%. Desta forma, vê-se que não houve aumento e

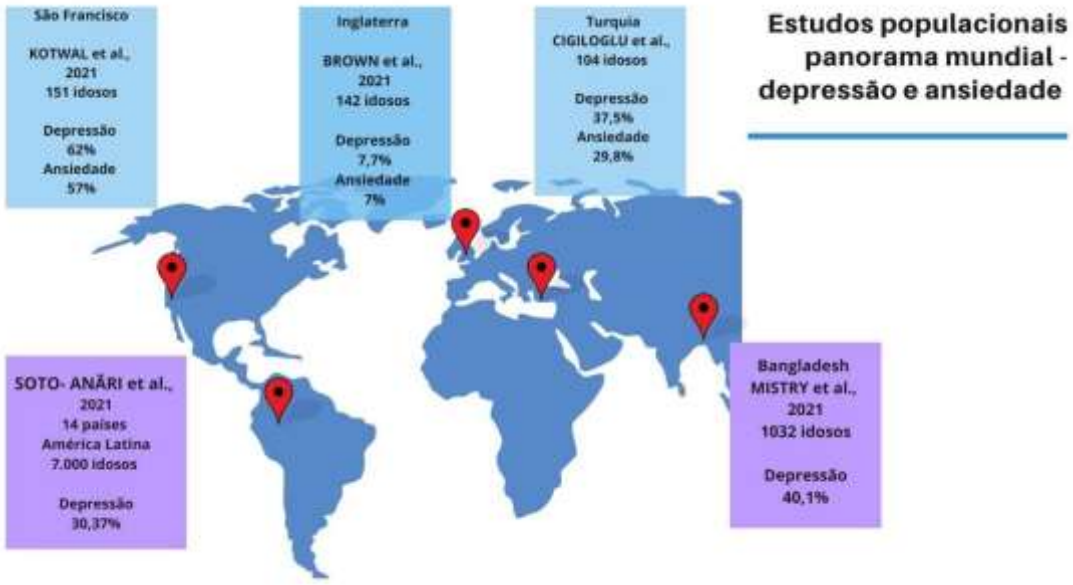
nem diminuição, o que entra em conflito com todos os outros dados mostrados. Porém deve-se levar em consideração que estão sendo avaliados populações diferentes, e em contexto sociocultural diferentes.

Em relação a depressão, no mesmo estudo transversal de Brown et al., 2021, na Inglaterra com 142 idosos participantes, 7,7% apresentavam sintomas depressivos. Já nas pesquisas de Mistry et al., 2021, estudo transversal com 1.032 idosos em Bangladesh com uma incidência de 40,1%. Para Cigiloglu et al., 2020, avaliou na Turquia 104 idosos, apresentando 37,5% dos idosos acometidos por depressão. Saraiva et al., 2020, demonstrou que 10% apresentava sintomas depressivos.

Para Kotwal et al., 2021, em um estudo longitudinal com 151 idosos realizado na cidade de São Francisco, 62% dos idosos referiram piora da depressão relacionada à pandemia. Sepúlveda-Loyola et al., 2020, em uma revisão narrativa com 20.069 idosos obteve uma variação 14,6 a 47,2%. Soto-Añari et al., 2021, em uma análise com mais de 7 mil idosos em 14 países da América Latina obteve como resultado 30,37% de idosos com sintomas depressivos. Sendo de maior incidência no México com 38,9% e no Peru com 38,1%.

Na pesquisa ConVid- Pesquisa de comportamento da Fundação Oswaldo Cruz realizado em 2021, estudo de coorte transversal com um total de 9.173 idosos, sendo 3.969 homens e 5.204 mulheres, demonstrou que durante a pandemia 27,5% dos idosos estavam com depressão, sendo 17,5% homens e 35,1% mulheres. O estudo levou em consideração outras variáveis (características demográficas, situação laboral, renda per capita e adesão ao distanciamento social), demonstrando que idosos em domicílios com menor renda apresentou 32,3% de depressão, e em idosos que fizeram o isolamento total sem ter contato com o meio externo e pessoas uma incidência de 30,5%.

O estudo de Schutz et al., 2021, realizado no Rio Grande do Sul com 86 idosos, sendo 77 mulheres e 9 homens, demonstrou uma incidência de 16,3% dos idosos com depressão.



Fonte: próprio autor.

Fonte: próprio autor.

Aliado a estes dados, de acordo com os artigos revisados, o isolamento social e o medo da propagação do vírus, fizeram com que os hospitais cancelassem cirurgias eletivas repercutindo diretamente na qualidade de vida do idoso, cujos problemas crônicos e dor não foram tratados ou subtratados. Podendo desta forma, exacerbar a depressão e ansiedade, (ISHIKAWA Rz et al., 2020).

Além disso, cerca de 15,7% dos idosos em todo o mundo sofreram abuso no ano de 2020. Com o isolamento social houve um aumento sustentado e mais próximo dos seus abusadores, (ELDER ABUSE WHO,2020). O que preocupa é que deveria ter sido acompanhado de perto por equipes de saúde, por meio de telefonemas e até mesmo afastar o idoso do lugar.

Sabe-se que o idoso é estigmatizado com base na sua idade cronológica e estereótipos negativos são associados a mudanças físicas, cognitivas e emocionais. Resultando em uma exclusão generalizada seja na educação, emprego, habitação, transporte, cuidados de saúde, serviços sociais e legislação. Ainda é difundido a ideia de que o idoso deve abrir mão de sua vida, seus hábitos, seu emprego para dar lugar ao jovem. O que de fato contribui diretamente para sentimentos de solidão, de não ser útil, ansiedade e depressão, (DCRUZ M et al., 2020). Embora este pensamento seja reforçado de acordo com a cultura de certa comunidade, por exemplo, no Oriente Médio e Sudeste Asiático os idosos são respeitados e admiráveis, (DCRUZ M et al., 2020).

Durante a coleta de dados apresentaram evidências do alto e desigual impacto da pandemia nas áreas da saúde, renda e cuidados dos idosos brasileiros. A pandemia e as recomendações de distanciamento, aumentaram a consciência pública sobre os impactos psicológicos do isolamento social, sentimento este comum entre os idosos e que era silenciado pela sociedade.

Coincidentemente com o início da pandemia, foi declarado pela Assembleia Geral das Nações Unidas em dezembro de 2020, a década do envelhecimento saudável nas Américas (2021-2030), que possui como estratégia principal alcançar e apoiar ações de construção de uma sociedade para todas as idades. Um plano que veio para ajudar, na verdade acabou reforçando ainda mais a normalização do preconceito de idade. Dados mostrados neste artigo, reforça ainda mais a necessidade de tomarmos medidas eficazes e olhar atentamente ao idoso que se torna cada vez mais vulnerável em nossa sociedade, (LLOYD-SHERLOCK et al., 2019).

4. CONCLUSÃO

É evidente que a pandemia impactou a população idosa de maneira geral, principalmente bem-estar emocional, deixando neste período de lado a autonomia, dignidade, sociabilidade, perda de pessoas e medo do desconhecido. Uma doença nova, sem tratamento evidente e sem vacina no começo e até informações antagonistas. Além disso, esse grupo possui dificuldade com o manejo de tecnologias, corroborando ainda mais para o declínio mental, uma vez que restringiu a interação mesmo que virtual com familiares e amigos.

Diante do exposto deste artigo, e segundo a Constituição Art. 230, além da família, a sociedade e o Estado têm o dever de amparar os idosos. "Defendendo sua dignidade e bem-estar e garantindo-lhes o direito à vida". Sendo assim, é necessário ampliar os estudos nessa faixa etária, pois é crescente as mudanças demográficas e o aumento da expectativa de vida. Além disso, os estudos apresentados foram coletados durante a pandemia, o que provavelmente não reflete um resultado fidedigno nos tempos atuais pósvacinação e abertura das medidas de isolamento bem como medidas de prevenção como máscaras, por exemplo.

As pesquisas são limitantes quando não são colocadas com distinção de gênero, pois não se sabe ao certo se a porcentagem de homens com ansiedade/depressão é verídica, uma vez que nessa população o estereótipo do homem não daria margem aos sentimentos e também a falar deles. Já na mulher a incidência é maior por ser posta à mulher as coisas do dia-dia como cuidar da casa, trabalho, cuidar dos filhos. Desta forma, reforçando ainda mais a necessidade dos estudos que a desigualdade de gênero deve ser considerada, bem como ações públicas sobre o envelhecimento.

Além disso, pesquisas que apontaram que idosos mesmo morando com seus familiares se sentiram sozinhos, não confiam ou têm medo de se preocupar caso se abram. É emergente se voltar e olhar para esta parte da população.

Exigir medidas e políticas públicas que possam atender e ampliar o acesso aos idosos. Como uso de tecnologias, ou alfabetização tecnológica para inserção no ambiente digital e acesso virtual à redes de apoio. Mudanças como na alimentação, fazer exercícios, reuniões familiares na tentativa de diminuir os momentos de solidão. Neste sentido, sugere-se a ampliação dos estados brasileiros e até mesmo em outros

países, pois as diferenças culturais podem contribuir para o real impacto da pandemia naquela determinada população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

BOZDAG, Faruk. The psychological effects of staying home due to the Covid-19 pandemic. **J Gen Psychol**. 2021; 148: 226-248.

BRASIL. COVID-19 no Brasil. Acesso em: 6 setembro. 2022. https://www.gov.br/saude/pt-br

BROWN L, Mossabir R, Harrison N, Brundle C, Smith J, Clegg A. Life in lockdown: a telephone survey to investigate the impact of Covid-19 lockdown measures on the lives of older people (≥ 75 years). Age and ageing. 2021; 50(2): 341-346.

BROWN EE, Kumar S, Rajji TK, Pollock BG, Mulsant BH (2020) Anticipating and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on Alzheimer's disease and related dementias. Am J Geriatr Psychiatry 28:712–721. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.010

BURLACU A, Mavrichi I, Crisan - Dabija R, Jugrin D, Buju S, Artene B, et al. Celebrating old age: an obsolete expression during the Covid-19 pandemic? Medical, social, psychological, and religious consequences of home isolation and loneliness among the elderly. Arch Med Sci. 2021; 17(2): 285- 295.

CASTILLO, Ana Regina G. L. et al. Transtornos de ansiedade. Revista Brasileira de Psiquiatria, 22 (2000): 20-23. Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22s2/3791.pdf> Acesso em: 12 set. 2022.

CIGILOGLU A, Ozturk ZA, Efendioglu EM. How have older adults reacted to coronavirus disease 2019? Psychogeriatrics. 2021; 21(1): 112-117.

Covid-19 no Brasil. Saúde Gov. 2022. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html>. Acesso em: 06/10/2022.

DALGALLARONDO, P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2000. p 271.

DCRUZ M, Banerjee D. An invisible human rights crisis: The marginalization of older adults during the Covid-19 pandemic - An advocacy review. Psychiatry Res. 2020; 292:113369.

Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID 19. World Health Organization. Disponível em: https://www.who.int/dg/ speeches/detail/whodirector-general-sopening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19-11-march2020. Acesso: 30/05/2022.

GROLLI, R. E., Mingoti, M. E. D., Bertollo, A. G., Lu- zardo, A. R., Quevedo, J., Réus, G. Z., & Ignácio, Z. M. (2021). Impact of COVID-19 in the Mental Health in

Elderly: Psychological and Biological Updates. Molecular Neurobiology, 58(5), 1905–1916. https://doi.org/10.1007/s12035-020-02249-x.

Histórico da pandemia de COVID-19. The Pan American Health Organization. Disponível em: Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde (paho.org). Acesso: 30/05/2022.

HUANG, Chaolin, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet** 2020; 395:497-506.

ISHIKAWA RZ. I may never see the ocean again: Loss and grief among older adults during the Covid-19 pandemic. Psychol Trauma. 2020; 12(S1):S85-S86.

KIM HH, Jung JH. Social Isolation and Psychological Distress Du- ring the Covid-19 Pandemic: A Cross-National Analysis. Gerontologist. 2021; 61(1):103-113.

KOTWAL AA, Holt-Lunstad J, Newmark RL, Cenzer I, Smith AK, Covinsky KE, et al. Social Isolation and Loneliness Among San Francisco Bay Area Older Adults During the Covid-19 Shelter-in- Place Orders. J Am Geriatr Soc. 2021; 69(1): 20-29.

LIMA, L. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. Acesso em 06 outubro.2022 https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/3232

LLOYD-Sherlock, P, Kalache, A, Kirkwood, T, McKee, M, Prince, M, 2019. WHO's proposal for a decade of healthy ageing. The Lancet [Internet] 394 (10215), 2152-2153. Dec 14. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(19)32522X/fulltext.

MENG, H., Xu, Y., Dai, J., Zhang, Y., Liu, B., &, Yang, H. (2020). Analyze the psychological impact of COVID-19 among the elderly population in China and make corresponding suggestions. Psychiatry Research, 289, 1-2. Https://doi.org/10.1016 / j.psychres.2020.112983.

MISTRY, S. K., Ali, A. M., Hossain, M. B., Yadav, U. N., Ghimire, S., Rahman, M. A., et al. Exploring depressive symptoms and its associates among Bangladeshi older adults amid Covid-19 pandemic: findings from a cross-sectional study. Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol. 2021; 1-11.

PAULA, Camila. ATIVIDADES PODEM CONTRIBUIR PARA A SAÚDE MENTAL DE IDOSOS: Segundo pesquisas, os níveis de ansiedade na população idosa tiveram um aumento de 15,38% durante a pandemia. [S. l.], 9 maio 2021. Disponível em: https://www.puc-campinas.edu.br/atividades-podem-contribuir-paraa-saude-mental-de-idosos/. Acesso em: 5 out. 2022.

PECOITS, Roberta.O impacto do isolamento social na saúde mental dos idosos durante a pandemia da Covid-19. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 65 (1): 101-108, jan.-mar. 2021. Disponível em:

*O_impacto_do_isolamento_social_na_sade_mental_dos_idosos_durante_a_pande m ia_da_Covid19.pdf (pucrs.br). Acesso em: 30/05/2022.

PEDROSA, Ana Luisa; et al. Emotional, Behavioral, and Psychological Impact of the Covid-19 Pandemic. Front Psychol. 2020. 2(11):566212.

RODNEY, Tamar; JOSIAH, Nia; BAPTISTE, Diana-Lyn. Loneliness in the time of Covid-19: Impact on older adults. **J Adv Nurs**. 2021.

SANTINI, Z. I., Jose, P. E., Cornwell, E. Y., Koyanagi, A., Nielsen, L. Carsten Hinrichsen, C., Meilstrup, C., Madsen, K. R., &, Koushede, V. (2020). Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. The Lancet Public Health, (5)1, e62-e70. https://doi. org/10.1016/S2468-2667(19)30230-0.

SARAIVA MD, Apolinario D, Avelino-Silva TJ, Tavares CDAM, Gat- tás-Vernaglia

I F, Fernandes C M, et al. The Impact of Frailty on the Relationship between LifeSpace Mobility and Quality of Life in Older Adults During the Covid-19 Pandemic. The journal of nutrition, health & aging. 2021; 25(2): 440 -447.

SCHUTZ, Daiana. Relationship between loneliness and mental health indicators in the elderly during the COVID-19 pandemic. Psico-USF, Bragança Paulista, n/e 2021, p125.

SEPÚLVEDA-Loyola W, Rodríguez-Sánchez I, Pérez-Rodríguez P, Ganz F, Torralba R, Oliveira DV, et al. Impact of Social Isolation Due to Covid-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. J Nutr Health Aging. 2020; 24(9):938-947.

SILVA, Marciele, et al. Impacto na saúde mental do idoso durante o período de isolamento social em virtude da disseminação da doença covid-19: uma revisão literária. **Revista diálogos em saúde**, Volume 3 - Número 1 - jan/jun de 2020.

Disponível em: IMPACTO NA SAÚDE MENTAL DO IDOSO DURANTE O PERÍODO DE ISOLAMENTO SOCIAL EM VIRTUDE DA DISSEMINAÇÃO DA DOENÇA COVID-19: uma revisão literária | Viana | Diálogos em Saúde (iesp.edu.br). Acesso em: 30/05/2022.

SIORDIA JR, J.A. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. Journal of Clinical Virology. Acesso em 2 de setembro 2022. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220300998

SOTO-AÑARI M, Ramos-Henderson MA, Camargo L, Calizaya López J, Caldichoury N, López N. The impact of SARS-CoV-2 on emotional state among older adults in Latin America. Int Psychogeriatr. 2021; 33(2):193-194.

STATISTA RESEARCH DEPARTMENT (2020) Coronavirus (COVID-19) death rate in Italy as of April 9, 2020, by age group. https://www. statista.com/statistics/1106372/coronavirus-death-rate-by-age- group-italy/.

SZWARCWAL CL, Souza Júnior PRB, Damacena GN, Malta DC, Barros MBA, Romero DE, et al. ConVid – Pesquisa de Comportamentos pela Internet durante a pandemia de COVID-19 no Brasil: concepção e metodologia de aplicação. Cad Saúde Pública 2021; 37:e00268320.

TAY MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP (2020) The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 20:1–12. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8

WALSH, CA, Olson, JL, Ploeg, J, Lohfeld, L, MacMillan, HL, 2011. Elder abuse and oppression: voices of marginalized elders. J. Elder Abuse Negl. [Internet] 23, 17–42. Jan 19. 1Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10. 1080/08946566.2011.534705.

WANG GY, Tang SF. Perceived psychosocial health and its sociode- mographic correlates in times of the Covid-19 pandemic: a community-based online study in China. Infect Dis Poverty. 2020; 9(1):148.

WONG, Samuel; ZHANG, Dexing; SIT, Regina; YIP, Benjamin; CHUNG, Roger; WONG, Carmen; CHAN, Dicken; SUN, Wen; KWOK, Kin; MERCER, Stewart. Impact of Covid-19 on loneliness, mental health, and health service utilisation: a prospective cohort study of older adults with multimorbidity in primary care. **Br J Gen Pract**. 2020, 70: e817-e824.

WORLD Health Organization. (2020). Statements, press and ministerial briefings. http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid19/statements.

ZHOU F, YuT, DuR, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Yetal (2020b) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpa- tients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395:1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140- 6736(20)30566-3

ZHOU P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y et al (2020a)

A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579:2070–2273. https:// doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Agradecimentos

Primeiramente à Deus, por proporcionar a realização de meu sonho e por sempre me proteger.

A minha querida orientadora Tereza Manpetit, pela orientação, carinho e dedicação. Obrigada por sempre me incentivar e também pelos conhecimentos que adquiri em toda essa trajetória.

E por fim, aos meus amados pais por me mostrarem o caminho da pesquisa e por sempre me apoiarem e incentivarem. Ao meu amado Lauro e irmão Caio, obrigada por sempre estarem ao meu lado.

ANÁLISE QUALITATIVA DO NÍVEL DE CONHECIMENTO DOS MÉDICOS SOBRE O USO DE ANTI-HISTAMÍNICO EM URTICÁRIA AGUDA NA PEDIATRIA EM SERVIÇOS DE SAÚDE DE SÃO PAULO - SP

Francimara Siqueira Carvalho Vilas Bôas[1]

Prof. Dr. Raul Emrich Melo [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas - FAM.
e -mail: francimaravilasboas@gmail.com; [2]
Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.

RESUMO

Introdução: Urticária é definida como uma condição determinada pelo aparecimento de urticas, angioedema ou ambos. É classificada de acordo com o tempo decorrido desde o início das manifestações clínicas, sendo considerada aguda quando os sinais e sintomas persistem por menos do que 6 semanas. A urticária aguda é o tipo mais comum na infância e são geralmente leves e autolimitados, porém podendo estar ou não associada à angioedema. Pode ser desencadeada por inúmeros fatores como: alimentos, medicamentos, picadas de insetos, contrastes, estímulos físicos e infecções (virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas), embora em muitos casos sua identificação não seja possível. O tratamento da urticária é baseado na remoção do agente causal, quando desencadeada por alimento ou medicamento específicos e na medicação sintomática. Os anti-histamínicos de segunda geração são o tratamento de primeira escolha, sendo que associações a outros medicamentos podem ser necessárias em casos refratários. O presente trabalho se justifica pela variação de condutas no tratamento clínico da urticária aguda na infância devido à dificuldade de seu diagnóstico etiológico. Objetivos: Analisar o conhecimento dos profissionais médicos sobre a abordagem da urticária aguda na população pediátrica, verificando se estes têm se atualizado segundo as publicações mais recentes. Metodologia: Trata-se de um estudo qualitativo, transversal descritivo e observacional, não intervencionista, realizado por meio de coleta de dados de profissionais médicos por aplicação de questionário eletrônico. Conclusão: O estudo demonstrou que muitos profissionais se encontram desatualizados sobre a prescrição de anti-histamínicos H1 na urticária aguda e da importância de se incrementar novas estratégias para obtenção de conhecimentos acerca nos modernos anti-histamínicos H1 de segunda geração.

Palavras-chave: “urticária aguda”; “pediatria”; “tratamento clínico”.

INTRODUÇÃO

A urticária é uma enfermidade comum e descrita desde a antiguidade. A medicina Chinesa a referia como “Windrash-patch” e na medicina ocidental tem sido descrita como uma entidade clínica distinta desde Hipócrates. É uma afecção comum na infância, entretanto, existem poucos estudos nesta população. (5)

Urticária é definida como uma condição determinada pelo aparecimento de urticas, angioedema ou ambos. A urtica é caracterizada por uma lesão com edema central de tamanho variável, quase sempre circundada por eritema, sensação de prurido ou queimação, e natureza fugaz, com a pele voltando ao seu aspecto normal entre 30 minutos e 24 horas. O angioedema, por sua vez, se apresenta como edema súbito e pronunciado da derme inferior e subcutâneo, ou mucosas, com sensação de dor mais do que de prurido no local, e resolução mais lenta que as urticas, podendo durar até 72 horas. (1)

A urticária é classificada de acordo com o tempo decorrido desde o início das manifestações clínicas, sendo considerada aguda quando os sinais e sintomas persistem por menos do que 6 semanas, ou crônica nos casos em que se manifesta diariamente ou quase diariamente por mais do que 6 semanas. (2)

A urticária aguda é o tipo mais comum na infância e são geralmente leves e autolimitados, porém podendo estar ou não associada à angioedema. Pode haver a evolução do quadro de urticária para uma reação anafilática em alguns casos, quando outros sistemas, como o cardiovascular, respiratório e/ou trato gastrointestinal também são acometidos, devendo o médico estar atento para essa possibilidade. (1,2) Nesse contexto, o conhecimento e as atualizações dos médicos que atendem pacientes dos serviços de saúde são fatores cruciais para o êxito de uma consulta.

A urticária aguda na infância pode ser desencadeada por inúmeros fatores como: alimentos, medicamentos, picadas de insetos, contrastes, estímulos físicos e infecções (virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas), embora em muitos casos sua identificação não seja possível. Há relatos de 79,5% dos casos de urticária aguda relacionada à infecção viral (3). Os vírus mais associados na infância são: Citomegalovírus, Herpes vírus tipo 6 e Epstein Barr enquanto nos adultos são os vírus da hepatite. Outros vírus também devem ser lembrados, como: Adenovírus, Vírus sincicial respiratório, rotavírus, Parvovírus B19 e os vírus da Hepatite A, B e C7.

Quando ocorre a remissão da infecção, os sintomas cutâneos também tendem a remitir. (2)

A urticária aguda geralmente não necessita de avaliação diagnóstica, pois na maior parte das vezes está associada a infecções virais, principalmente em crianças. Contudo, as exceções ocorrem nos casos em que existe a suspeita de associação com alergia mediada por IgE. No caso da suspeita de alergia mediada por IgE, a realização de testes alérgicos cutâneos ou dosagem sérica de IgE específica devem ser consideradas. Em nosso meio, alimentos e veneno de insetos himenópteros são causas relevantes de urticária IgE mediada. (1)

Quando um alérgeno ativa mastócitos e basófilos da pele previamente sensibilizados (com IgE específico ao alérgeno em questão fixada em suas membranas), ocorre liberação de mediadores vasoativos (histamina, leucotrienos e prostaglandinas), que causam dilatação capilar levando ao eritema, reflexos nervosos axonais com aumento da permeabilidade capilar e consequente formação da pápula. Nas reações não imunoalérgicas, estão envolvidos produtos resultantes da ativação de mastócitos mediada pela imunidade inata ou por ativação direta dessas células, sem a participação de alérgenos e IgE. (2)

O tratamento da urticária é baseado na remoção do agente causal, quando desencadeada por alimento ou medicamento específicos e na medicação sintomática.

Os anti-histamínicos H1 estão disponíveis para o tratamento da urticária desde a década de 1950. Os de primeira geração, mais antigos, tem efeitos sedativos e anticolinérgicos pronunciados, comprometimento no sono REM, no aprendizado e no desempenho de tarefas sensório-motoras complexas, além de inúmeras interações medicamentosas descritas. Portanto, com base no documento de posição GA²LEN, na diretriz ARIA da OMS e em fortes evidências sobre efeitos colaterais dos anti-histamínicos H1 de 1ª geração (sobredosagem letal foram relatados), não é recomendado seu uso para tratamento de primeira linha, principalmente em crianças. (6)

As evidências suportam e recomendam o uso de uma dose padrão de anti-histamínico H1 de 2ª geração modernos (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina e rupatadina) como primeira linha sintomática

no tratamento da urticária, sendo que associações a outros medicamentos podem ser necessárias em casos refratários. (6)

Diversos estudos sugerem que alguns pacientes com urticária, que mostram resposta insuficiente a uma dose padrão de anti-histamínico H1 de 2ª geração, já citados acima, podem se beneficiar com o ajuste de até o quádruplo da dosagem padrão ao invés da mistura de diversos anti-histamínico H1 de segunda geração. Conduta descrita em diretrizes desde o ano 2000 e até agora nenhum evento adverso grave foi relatado e nenhum efeito colateral atribuído a ingestão e acúmulo potencial a longo prazo. (6)

Para urticária aguda e exacerbações agudas das urticárias crônicas espontâneas, o uso por um curto período de corticosteroides orais, ou seja, tratamento de no máximo 10 dias, pode ser útil para reduzir a duração/atividade da doença, porém altas doses terão efeitos colaterais a longo prazo. (6)

A urticária ainda é um desafio para pediatras e alergistas. É uma doença comum na infância, sendo a história clínica e o exame físico detalhados essenciais para o seu diagnóstico etiológico. O pediatra deve estar atento aos principais fatores desencadeantes, entre eles as infecções virais, cujas manifestações clínicas podem estar claramente presentes na anamnese. (2) Portanto, o presente trabalho se justifica pela variação de condutas no tratamento clínico da urticária aguda na infância devido à dificuldade de seu diagnóstico etiológico e suas conclusões poderão contribuir com a formulação de estratégias que possibilitem uma abordagem mais efetiva neste tipo de atendimento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo qualitativo, transversal descritivo e observacional, não intervencionista, realizado por meio de coleta de dados de profissionais médicos por aplicação de questionário presencial em novembro de 2022. (Figura 1)

Será realizada uma breve análise literária, entre maio e julho de 2022, sobre a temática de urticária aguda e manejo clínico. E, para isso, serão utilizados artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific

Eletronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MedLine/PubMed (US National Library of Medicine). Empregando terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvidos a partir do Medical Subject Headings da US National Library of Medicine.

A pesquisa teve seu parecer aprovado pelo Conselho de Ética e Pesquisa do Centro Universitário das Américas - FAM número 5.778.293.

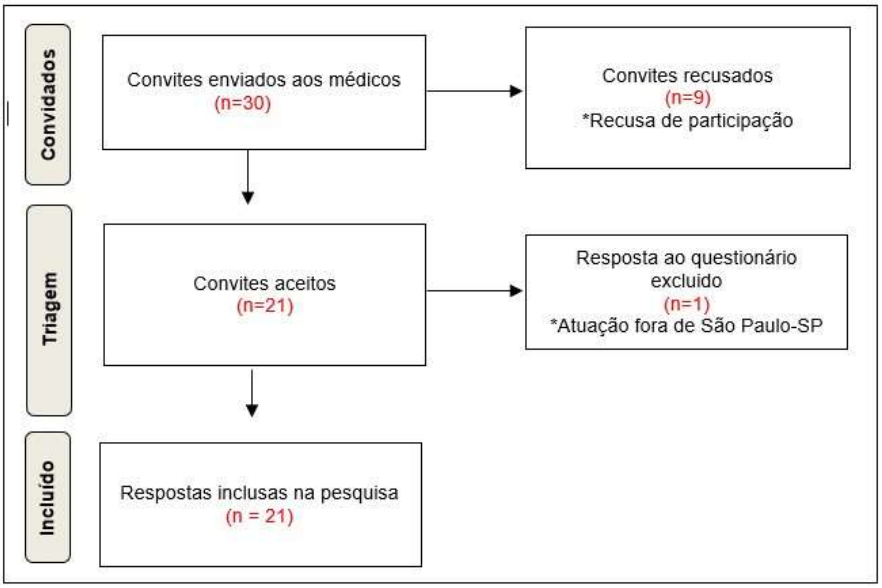
Para realização da pesquisa, o recrutamento dos participantes ocorreu de forma aleatória e não foi realizada em nenhuma instituição, ficando a responsabilidade somente ao médico que aceitar participar da pesquisa mediante autorização do TCLE.

Para o recrutamento foram utilizados como critério de inclusão médicos que atendem crianças e atuam nos serviços de saúde de São Paulo – SP. E como critério de exclusão médicos que não atuam na medicina.

RESULTADOS

Foram convidados a responder ao questionário online 30 médicos, sendo eles pediatra e residentes de pediatria. Dos 30 convites enviados, 21 profissionais (70%) aceitaram compor a amostra da pesquisa, sendo que 01 resposta foi desconsiderada devido à principal cidade de atuação do pediatra não ser em São Paulo - SP. As etapas podem ser visualizadas segundo a tabela prisma na tabela 1

Tabela 1. Triagem realizada mediante envio de convites para participação.



Fonte: O autor (2022)

Verificou-se que 70% da amostra (n=20) foi composta por médicos com tempo de formação superior a dez anos e 30% com ano de formatura menor que dez anos.

Identificou-se, os mesmos porcentuais quando perguntado sobre a realização de alguma subespecialidade, 70% dos participantes realizaram e 30% não, porém houve uma variação dessa distribuição quando comparado à pergunta anterior. Dos formados em menos de 10 anos (n=6) 50% não realizaram uma subespecialidade e os outros 50% realizaram. E dos formados há mais de 10 anos (n=14) 21% não tem subespecialidade e 79% tem. Das subespecialidades apresentadas destacam-se infectologia, pneumologia, terapia intensiva, nefrologia, alergologia, gastroenterologia, cardiologia, neurologia e neonatologia.

Quanto aos locais de atuação, os participantes eram provenientes, principalmente de Hospitais/PS; Clínica/Ambulatório e Atenção Básica, com porcentuais respectivos de 75% (15); 20% (4) e 5% (1) da amostra (n=20). As opções como SAMU e UPA não houveram nenhuma resposta.

Inicialmente, para que fosse aplicado o questionário completo sobre a forma de manejo e, principalmente, sobre o uso de anti-histamínico na urticária aguda, foi questionado aos pesquisados se estes já haviam feito o diagnóstico da doença em algum momento de sua atuação profissional. Neste sentido, o número de médicos que

afirmaram ter já identificado foi de 100% (n=20) e, por conseguinte, o número da amostra não foi modificada.

Um dos primeiros questionamentos apresentados correspondia ao manejo dos pacientes com a patologia descrita, porém com algumas considerações.

No contexto de um paciente com urticária aguda sem angioedema e sem nenhum sinal que sugerisse doença desencadeante foram apresentadas aos participantes 04 (quatro) assertivas, sendo elas: A – Fazer exames e dar alta com anti-histamínico; B – Fazer exames e dar alta com um corticoide + anti-histamínico; C – Não fazer exames e dar alta com antihistamínico; D – Não fazer exames e dar alta com um corticoide + anti-histamínico. O resultado geral pode ser demonstrado no gráfico pizza a seguir:

Gráfico 1 – Manejo geral da urticária aguda.

Fonte: O autor (2022)

As respostas também foram segmentadas e analisadas de acordo o principal local de atuação dos médicos e obteve-se o seguinte achado:

Tabela 2. Setores hospitalares e consecutivas formas de manejo.

	A	B	C	D
HOSPITAL/PS n (%)	1 (7%)	0 (0%)	8 (53%)	6 (40%)
CLINICA/AMBULATÓRIO n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)

ATENÇÃO BASICA n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)

Fonte: O autor (2022)

Outra análise realizada foi quanto ao manejo e o tempo de formação desses médicos, a fim de compreender melhor como faz-se essa distribuição. Dos dados colhidos, 5% (n=1) da amostra opta por realizar a coleta de exames antes da alta, sendo esse porcentual correspondente à um profissional com mais de dez anos de formação com principal atuação em hospital/PS.

A liberação do paciente com uso de corticoide e anti-histamínico foi a resposta de 50% da amostra (n=20), porém com uma distribuição distinta perante ao tempo de formado. Desses 50% (n=10), 80% representava médicos formados há mais de dez anos e 20% há menos de dez anos.

A alta hospitalar com apenas anti-histamínico abrangeu 45% da amostra, sendo que a comparação entre o tempo de graduação não se mostrou alta. Dos 45% (n=9), 56% haviam se formado com mais de dez anos e 44% haviam se formado com menos de dez anos.

A representação pode ser interpretada, resumidamente, na tabela 3.

Tabela 3. Tempo de formado e consecutivas formas de manejo.

	Menos de 10 anos	**Mais de 10 anos**
EXAME + AH N (%)	0 (0%)	1 (100%)
EXAME + CO + AH N (%)	0 (0%)	0 (0%)
AH N (%)	4 (44%)	5 (56%)

CO + AH N (%)	2 (20%)	8 (80%)

Fonte: O autor (2022)

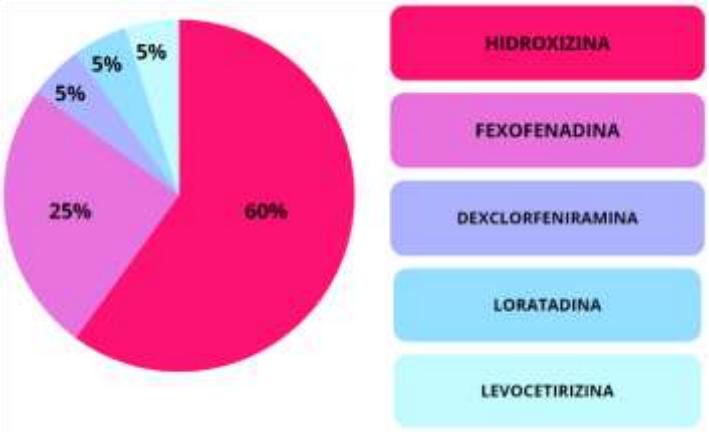
Legenda: AH: Anti-Histamínico; CO: Corticoide

Para se ter a comparação equitativa dos grupos, foram analisados separadamente cada um. Visto que o número de participante com mais de dez anos de formados corresponde a 14 (quatorze), 43% prescrevem apenas o anti-histamínico e os outros 57% associam o corticoide. Já os formados a menos de dez anos (n=6), 67% liberam a criança com antihistamínico e os outros 33% associam o corticoide.

Com o intuito de identificar os anti-histamínicos mais utilizados por esses profissionais, foi perguntado sobre a preferência nos casos de urticária aguda. Para isso, foram listados alguns anti-histamínicos, de várias gerações diversas, como a dexclorfeniramina, hidroxizina, fexofenadina, levocetirizina, bilastina, ebastina, loratatina, desloratadina.

Obteve-se, de modo geral, uma taxa de 60% da amostra demonstrando interesse em prescrever a hidroxizina, um anti-histamínico H1 de primeira geração. Logo em segundo lugar, a fexofenadina, anti-histamínico de segunda geração, representou 25% da preferência dos participantes. O gráfico abaixo demostra detalhadamente a distribuição das respostas coletadas.

Gráfico 2. Anti-histamínicos preferenciais dos participantes na urticária aguda.



Fonte: O autor (2022)

Amostras analisadas segmentadas de acordo com os setores de saúde podem ser visualizadas a seguir:

Tabela 4. Setores de saúde e preferências de anti-histamínicos.

	Hidroxizina n (%)	**Fexofenadina n (%)**	**Dexclorfeniramina n (%)**	**Loratadina n (%)**	**Levocetirizina n (%)**
HOSPITAL/PS n (%)	9 (60%)	4 (26%)	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)
CLINICA/AMBULATÓRIO n (%)	2 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
ATENÇÃO BASICA n (%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Fonte: O autor (2022)

Para avaliação mais enxuta dos anti-histamínicos, foram analisados de acordo com sua geração e consecutivos setores de saúde e obteve-se o seguinte resultado:

Tabela 5. Gerações de anti-histamínico e setores de saúde.

	HOSPITAL/PS n (%)	CLINICA/AMBULATÓRIO n (%)	ATENÇÃO BASICA n (%)
PRIMEIRA GERAÇÃO n (%)	10 (77%)	2 (15%)	1 (8%)
SEGUNDA GERAÇÃO n (%)	5 (71%)	2 (29%)	0 (0%)

Fonte: O autor (2022)

As preferências de anti-histamínicos também foram avaliadas em relação ao tempo de formação dos participantes, que pode ser observada minuciosamente na tabela 6.

Tabela 6. Tempo de formado e preferências de anti-histamínicos.

	Menor que 10 anos	**Maior que 10 anos**
Hidroxizina n (%)	3 (25%)	9 (75%)
Fexofenadina n (%)	2 (40%)	3 (60%)
Dexclorfeniramina n (%)	0 (0%)	1 (100%)
Loratadina n (%)	1 (100%)	0 (0%)
Levocetirizina n (%)	0 (0%)	1 (100%)

Fonte: O autor (2022)

Para melhor interpretação dos dados, os anti-histaminicos foram separados conforme sua geração. Anti-histamínicos H1 de primeira geração corresponde à hidroxizina e dexclorfeniramina e de segunda geração abrange a fexofenadina, loratadina e a levocetirizina, que pode ser analisado na tabela 7.

Tabela 7. Gerações de anti-histamínicos e tempo de formados.

	Menor que 10 anos	Maior que 10 anos
PRIMEIRA GERAÇÃO n (%)	3 (23%)	10 (77%)
SEGUNDA GERAÇÃO n (%)	3 (43%)	4 (57%)

Fonte: O autor (2022)

Nota-se que anti-histamínicos H1 de primeira geração correspondem a 65% (n=13) da preferência dos médicos participantes da pesquisa, porém 35% (n=7) optam pelos antihistamínicos de segunda geração.

Avaliando os grupos, separadamente por tempo de formado (tabela 7), observa-se uma discrepância, pois, dentre os médicos formados há mais de dez anos 71% ainda prescrevem anti-histamínicos de primeira geração e 29% preferem os de segunda geração. Já os formados a menos de dez anos, houve equivalência dos resultados. Os médicos com menos de dez anos de formados se dividiram igualmente entre as gerações de antihistaminicos.

Tabela 8. Tempo de formado e preferências de anti-histamínicos, segundo gerações.

	PRIMEIRA GERAÇÃO n (%)	SEGUNDA GERAÇÃO n (%)
Maior que 10 anos n (%)	10 (71%)	4 (29%)
Menor que 10 anos n (%)	3 (50%)	3 (50%)

Fonte: O autor (2022)

Outra questão acerca da terapêutica medicamentosa se referiu ao corticoide utilizado. Dos médicos que optam por receitar corticoide (n=10) em associação com o anti-histamínico, 90% utilizam a prednisolona e 10% preferem a dexametasona. Em questão aberta elaborada para complementação das informações perguntou-se qual a dose utilizada de corticoide. Ficou evidenciado que 67% (n=6) dos pediatras que utilizam a prednisolona a dose empregada é de 1mg/kg/dia. Os demais, optaram por não responder à pergunta.

DISCUSSÃO

A urticária aguda, caracterizada por sua duração menor que seis semanas, é o tipo mais frequente dessa patologia na infância e são geralmente leves e autolimitados, requerendo história clínica e o exame físico detalhados para diagnóstico etiológico. Visto isso, a possibilidade de condutas passa a ser variadas e muitas vezes exames complementares são solicitados.

De acordo com um guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, baseado em diretrizes internacionais e publicado no Brazilian Journal of Allergy and Immunology, a urticária aguda não necessita de avaliação diagnóstica, pois na pediatria e na maior parte das vezes está associada a infecções virais, ocorrendo remissão dos sintomas a partir do momento que a infecção remite. Apesar disso, uma exceção deve ser pontuada, como na suspeita de associação com alergia mediada por IgE, podendo ser lançado mão de dosagem sérica de IgE ou testes alérgicos cutâneos.

A partir dos dados colhidos pelo formulário digital, apenas 5% (n=1) da amostra opta por realizar a coleta de exames antes da alta, sendo esse porcentual correspondente à um profissional com mais de dez anos de formação com principal atuação em hospital/PS. Observa-se, portanto, que a maioria dos entrevistados optam por uma anamnese e exame físico detalhado para o diagnóstico da doença, não solicitando exames complementares.

O tratamento da urticária é baseado na remoção do agente causal, quando desencadeada por alimentos ou medicamentos específicos e na medicação sintomática. Para urticária aguda e exacerbações agudas das urticárias crônicas espontâneas, o uso por um curto período de corticosteroides orais, ou seja, tratamento de no máximo 10 dias, pode ser útil para reduzir a duração/atividade da doença, porém altas doses terão efeitos colaterais a longo prazo. (6)

No que diz respeito a essa linha de raciocínio, foi questionado sobre os medicamentos sintomáticos prescritos e mostrou-se que a liberação do paciente com anti-histamínico associada ao corticoide foi a resposta de 50% da amostra (n=10), porém com uma distribuição distinta perante ao tempo de formado. Dessa parcela de amostra, 80% representava médicos formados há mais de dez anos e 20% há menos

de dez anos. Contudo, não podemos dizer que os médicos formados há mais tempo tem preferência por essa associação do corticoide, pois o número de cada grupo foi variado, perdendo assim o parâmetro de comparação. Para isso, seria necessária uma avaliação quantitativa, necessitando de amostras maiores.

Com o intuito de realizar a comparação equitativa dos grupos, foram analisados separadamente cada um. Visto que, o número de participante com mais de dez anos de formados corresponde a 14 (quatorze), 43% prescrevem apenas o anti-histamínico e os outros 57% associam o corticoide. Já os formados a menos de dez anos (n=6), 67% liberam a criança com anti-histamínico e os outros 33% associam o corticoide. Esses dados nos revelam um aumento da variação de reposta entre os participantes do grupo com menos tempo de formação.

Dentre os pesquisados que preferem associar o corticoide, foi elaborada uma questão aberta sobre qual utilizado e sua dosagem. 90% desse grupo optam por utilizar a prednisolona e os outros 10% a dexametasona. Sobre a dose administrada, os que responderam disseram que utilizam 1mg/kg/dia de prednisolona. Os demais não responderam à pergunta.

Os anti-histamínicos são os sintomáticos que melhor se enquadram com a patologia em discussão e de acordo com o documento de posição GA²LEN, na diretriz ARIA da OMS e em fortes evidências sobre efeitos colaterais dos anti-histamínicos H1 de 1ª geração (sobredosagem letal foram relatados), não é recomendado seu uso para tratamento de primeira linha, principalmente em crianças. (6)

Os medicamentos de primeira linha sintomáticos no tratamento da urticária são os antihistamínicos H1 de segunda geração modernos, pois há evidências que suportam e recomendam seu uso com uma dose padrão. Quando não há uma resposta suficiente do paciente à dose padrão, o fármaco pode ser ajustado até o quádruplo da sua dosagem, revelando um benefício maior do que quando misturado com outros anti-histamínicos H1 de segunda geração.

Por esse motivo foi investigado a preferência dos médicos sobre eles. Variando as gerações dos anti-histamínicos H1, foram listados diversos deles no questionário como dexclorfeniramina, hidroxizina, fexofenadina, levocetirizina, bilastina, ebastina, loratatina, desloratadina e obteve-se, de modo geral, uma taxa de 60% da amostra

demonstrando interesse em prescrever a hidroxizina, um anti-histamínico H1 de primeira geração, não recomendado como tratamento de primeira linha. Logo em segundo lugar, a fexofenadina representou 25% da preferência dos participantes. A fexofenadina é um antihistamínico H1 de segunda geração, indicada como tratamento de primeira linha para os casos de urticária aguda.

Quanto a distribuição desses dados com os setores de saúde, observou-se que a maior parte das prescrições de anti-histamínicos de primeira geração foram de médicos atuantes em hospitais/PS.

Para analisar de forma equivalente a variável tempo de formação, foram analisados separadamente cada um deles e percebeu-se que o grupo com ano de formação superior a dez ano, com o porcentual de 71%, ainda prefere os anti-histamínicos de primeira geração, apesar das fortes evidências de seus efeitos colaterais. O grupo com menos de dez anos de formado se dividiram igualmente entre as gerações de anti-histamínicos.

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados a partir da amostra pesquisada, permitiram concluir que, da análise por exames complementares, a taxa de solicitação foi baixa, o que demonstra congruência com às orientações publicadas pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, que diz que geralmente os casos de urticária aguda não necessitam de avaliação diagnóstica, pois na maior parte das vezes está associada a infecções virais, principalmente em crianças.

Em face da avaliação do uso de corticoide nos casos de urticária aguda, observou-se que apesar do notório uso por parte dos participantes da pesquisa, a dose utilizada manteve-se baixa de 1mg/kg/dia de prednisolona. Evidenciando, desse modo que, apesar da recomendação ser especialmente para casos refratários ou para diminuição dos dias de sintomas, a atenção dos pediatras em utilizar posologia adequada de corticoide é evidente.

Na comparação do uso de corticoide com o tempo de formação, não foi possível estabelecer um resultado seguro, visto que seria necessário um número de amostra maior para uma análise quantitativa.

Na inspeção dos anti-histamínicos utilizados, os de primeira geração, apesar de não ser recomendado como tratamento de primeira linha devido a seus efeitos colaterais, ainda são prescritos por muitos médicos, principalmente quando foi analisado o grupo com maior tempo de formação. Sugerindo, desse modo, a desatualização por parte desses profissionais em não se adequarem à prescrição de modernos anti-histamínicos H1 de segunda geração e a importância de se incrementar novas estratégias para que os médicos formados com menos tempo obtenham esse conhecimento.

Diante do exposto, os resultados encontrados neste estudo pretendem alertar os profissionais quanto à necessidade de conhecimento e atualizações acerca dos antihistamínicos mais adequados para as crianças com diagnóstico de urticária aguda, bem como a adoção da prática de treinamento em serviço sobre o uso desses fármacos.

Sugere-se, ainda, a realização de novos estudos com um número de amostra maior, para que se obtenha um resultado estatisticamente significativo e que corrobore com os dados apresentados nesse trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ensina LF, Valle SOR, Campos RA, Agondi R, Criado P, Bedrikow RB, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI). 2019;3(4).

Guaitolini B, Santos P, Dias G, Pedrazzi D, Costa E. Acute urticaria as a manifestation of viral infections in childhood. Residência Pediátrica. 2017 Aug;7(2):69–72.

Huang SW. Acute urticaria in children. Pediatr Neonatol. 2009;50(3):85-7. PMID: 19579753 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60041-3

Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Martins JEC, Rivitti EA. Urticária. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2005 Dec;80(6):613–30.

Oliveira S, Valle R. Urticária: Diagnóstico e tratamento Urticaria: Diagnosis and Treatment [Internet]. 2009 [cited 2022 May 26]. Available from: http://revistadepediatriasoperj.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=575&nomeArquivo=v10n 2a02.pdf

Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021;

A RELAÇÃO ENTRE A TERAPIA HORMONAL NA PÓS MENOPAUSA E O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Gabriel Fernandes Málaga Morais[1]
Dr Rodrigo Guilherme Varotti Pereira [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.
e-mail: gabrielmalaga@hotmail.com;
[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: A terapia de reposição hormonal (TRH) deve ser indicada em condições específicas e por um curto prazo para controle das manifestações vasomotoras e urogenitais nas mulheres que atingem o período da menopausa. Diante da publicação de estudos nas últimas duas décadas, evidenciou-se que a TRH possui uma discreta eficácia ou ineficácia na prevenção e manutenção de doenças cardiovasculares, da osteoporose e dos quadros de demência. Ademais, foi evidenciado que o uso da TRH proporciona efeitos adversos graves, como câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de ovário, risco de doença coronariana, acidente vascular encefálico, trombose venosa profunda. Sendo assim, esse trabalho de revisão integrativa da literatura contemplará o conhecimento sobre o uso da TRH e os principais efeitos sobre o endométrio, analisando a segurança de seu uso, além de avaliar a possível relação ao risco de desenvolvimento do câncer de endométrio. **Objetivos e metas:** Destacar a relevância da relação entre a terapia hormonal na pós menopausa e o risco do desenvolvimento do câncer de endométrio. **Metodologia:** A seguinte pesquisa trata-se de uma revisão sistemática da literatura, onde as buscas serão realizadas em bases de dados bibliográficas como: PubMed, LILACS, Google Acadêmico, Sociedade Brasileira de Ginecologia, Scielo. Serão utilizados os descritores: câncer endometrial; hormonal; therapy; menopause. **Resultados Esperados:** Foram encontrados oitenta e oito artigos relacionados ao tema, desses foram citados quinze artigos. Neste projeto, espera-se enfatizar o uso adequado da terapia de reposição hormonal na pós menopausa evitando o risco do desenvolvimento do câncer de

endométrio. **Conclusão:** A TRH na menopausa ainda é bastante indicada, porém as mulheres não são orientadas de maneira correta sobre todos os benefícios e riscos a curto e longo prazo; se optado a realização da TRH deve ser com supervisão médica e de forma individualizada, sempre objetivando a menor dose com efeito desejado.

Palavras-Chave: Câncer Endometrial; Hormonal; Therapy; Menopause.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Alterações hormonais associadas à menopausa.....

Figura 2- Sintomas da transição para a menopausa.....

Figura 3- Classificação e apresentação dos estrógenos usados em TRH.....

Figura 4- Evidências sobre intervenções com estrógenos e progestógenos na menopausa.....

Figura 5- Proliferação endometrial precursora para o câncer de endométrio.....

Figura 6- Porcentagem (%) das morfologias segundo ano em São Paulo, 1997-2013.....

Figura 7- Porcentagem (%) das morfologias segundo faixa etária em São Paulo, 1997-2013.....

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RGBP - Registro de Câncer de Base Populacional

TRH – Terapia de Reposição Hormonal

1. INTRODUÇÃO

Os tratamentos hormonais para a menopausa (também conhecida como terapia de reposição hormonal - TRH) têm sido muito prescritos até o início dos anos 2000 devido sua eficácia sobre os efeitos que geravam incômodos nas mulheres, como o aumento de temperatura corporal, porém seu uso tem diminuído, não de modo drástico, mas através de um processo lento de reaprendizado dos profissionais através das descobertas dos efeitos adversos confirmado através de vários estudos científicos e epidemiológicos (LASSERRE & FOURNIER, 2016).

A aplicação clínica da terapia de reposição hormonal (TRH) é um bom exemplo de como a evolução do conhecimento médico pode ser tortuosa, e também de como a comunidade médica e científica pode subestimar por considerável período os efeitos de algumas intervenções, sejam de natureza medicamentosa ou hormonal, e apesar de muitos estudos já publicados demonstrando prós e contras da TRH, o uso de hormônios para aliviar a sintomatologia relacionada à menopausa continua sendo amplamente praticado em todo mundo, e potenciais efeitos adversos são de grande interesse para Saúde Pública devido ao potencial impacto numa grande população exposta (ARAÚJO JÚNIOR & ATHANAZIO, 2007).

A expectativa de vida feminina aumentou nos últimos 160 anos, sendo que dobrou nos últimos dois séculos, de aproximadamente 35 para cerca de 70 anos, à medida que a população de mulheres idosas cresce, o número de mulheres na menopausa também cresce, logo, o estudo epidemiológico da população na pós-menopausa é uma informação essencial para os profissionais de saúde, considerando que com o envelhecimento, espera-se que a incidência de todos os cânceres aumente, incluindo o de interesse deste trabalho, que é o câncer de endométrio (ANGIOLI et al., 2018).

O período da menopausa pode ter como sintomas: alterações vasomotoras, diminuição da massa óssea, secura vaginal, insônia e distúrbios do humor. A duração média é de quatro anos, porém em cerca de 10% das mulheres, esses sintomas podem continuar por até 12 anos. A terapia hormonal da menopausa é recomendada como tratamento mais eficaz para sintomas vasomotores. As opções são estrogênio sem oposição de progesterona, terapia combinada (estrogênio e progesterona) ou Tibolona. Os progestagênios podem ser classificados como naturais (progesterona) ou sintético (progestina). As progestinas podem ser depois divididas naqueles

estruturados como progesterona (como MPA, Acetato de Ciproterona e Didrogesterona) e os estruturados como testosterona (como Noretindrona, Levonorgestrel, Norgestimato e Gestodeno) (NIEVES-NEIVA, KIM & MATEI, 2018).

Os hormônios esteroides sexuais como o estrogênio, apresenta um amplo espectro de funções fisiológicas que variam de regulação do ciclo menstrual e reprodução para modulação da densidade óssea, função cerebral, e mobilização do colesterol, porém, apesar das ações fisiológicas normais e benéficas da estrogênio endógeno em mulheres, níveis anormalmente altos desse hormônio estão associados ao aumento na incidência de certos tipos de câncer, especialmente os de mama e endométrio (LIANG & SHANG, 2012).

Estudos feitos nos Estados Unidos apontam o câncer de endométrio como o câncer ginecológico mais comum, com sintomas relatados pelas pacientes de sangramento vaginal constante fora do período menstrual. A incidência e mortalidade por câncer endometrial estão aumentando, mesmo com a maioria das mulheres sendo diagnosticadas com a doença em estágio inicial. (AREND et al., 2018).

Embora o prognóstico para o câncer de endométrio é favorável para estágios iniciais, a incidência e recorrência continuam a aumentar. Uma estimativa recente projeta um aumento de 55% na incidência até 2030 (MCDONALD & BENDER, 2019).

Atualmente estudos avaliando estratégias de detecção precoce para o câncer de endométrio são escassos e, no momento, nenhuma recomendação existe para a realização de uma triagem de base populacional. Na era da prevenção, a ênfase na identificação de indivíduos com alto risco para determinadas enfermidades está crescendo, estabelecendo conscientização não somente nos profissionais médicos como também na população, por isso a importância dos estudos sobre o uso de hormônios durante a menopausa (CLARKE et al., 2018).

A TRH pode constituir um fator de proteção ou um risco de acordo com o esquema terapêutico, uma vez que, já é comprovado a depender do tempo e da dose utilizada, que o estrogênio de forma isolada em mulheres na pós-menopausa induz uma estimulação do endométrio aumentado o risco de hiperplasia e câncer de endométrio. E os progestagênios da TRH agem na proteção do endométrio contra os efeitos proliferativos dos estrogênios em mulheres com útero, diminuindo a incidência do desenvolvimento de hiperplasia ou de câncer endometrial. (GOMPEL,2018).

Considerando que o câncer do endométrio possui alta prevalência na população feminina, podendo desenvolver-se em qualquer faixa etária, porém é mais comum em mulheres que já se encontram na menopausa. Sendo a sétima neoplasia maligna mais comum do mundo. Dados estatísticos do Instituto Nacional de Câncer (INCA) de 2022 estimam que o desenvolvimento de novos casos de câncer de endométrio ultrapassa 6.540 por ano e destes há aproximadamente 2.000 mortes.

Além disso, o INCA estima que dos R$ 3,4 bilhões gastos pelo SUS em 2018 com o tratamento oncológico, R$ 1,4 bilhão (ou 41,1%) foram em terapêuticas contra cânceres associados ao excesso de peso, principalmente tumores malignos de mama, intestino grosso (colorretal) e endométrio. Assim pode se haver uma íntima relação com o uso inapropriado da terapia hormonal na pós menopausa e o aumento do risco de desenvolvimento dos cânceres ginecológicos, em destaque para o câncer de endométrio que será estudado neste projeto de revisão integrativa.

2.OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a correlação entre o uso da terapia hormonal nas mulheres pós menopausa e o risco de desenvolver câncer de endométrio

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Demonstrar a importância do uso de terapia hormonal de forma controlada e correta para evitar efeitos ou riscos adversos, sobretudo, no desenvolvimento de câncer de endométrio.

Demonstrar o modo ideal da utilização da terapia hormonal.

Relacionar terapia hormonal na pós menopausa e o câncer de endométrio.

Enfatizar os riscos da terapia hormonal na pós menopausa, enfatizando com o desenvolvimento do câncer de endométrio.

Identificar os benefícios da terapia hormonal nas mulheres com menopausa.

3. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

A seguinte pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que será conduzido segundo o fluxograma e as recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) modificado.

A fim de sintetizar os resultados obtidos na pesquisa para embasar o objetivo desta obra, de maneira sistemática, ordenada e abrangente, assim fornecendo informações mais amplas sobre o assunto, assim constituindo um corpo de conhecimento.

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS

As buscas serão realizadas em bases de dados bibliográficas como PubMed, LILACS, Google Acadêmico, Sociedade Brasileira de Ginecologia, Scielo. Nas quais serão utilizados os descritores: cancer endometrial; hormonal; therapy; menopause.

3.3 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram encontrados um total de 88 artigos científicos e selecionados 15 artigos. Serão incluídos todos os artigos originais publicados nos últimos 15 anos, em português, inglês. Seguindo os critérios abaixo:

Critérios de inclusão:

A. Artigos originais publicados nos últimos 15 anos.

B. Idiomas português, inglês e francês.

C. Estudos descritivos, observacionais, experimentais e revisão sistemática de maior relevância e mais robustos.

Critérios de exclusão:

A. Estudos duplicados.

B. Texto de acesso restrito.

C. Artigos que não condizem aos objetivos e de menor relevância.

4. RESULTADOS ESPERADOS

Com este projeto, espera-se enfatizar o conhecimento sobre a indicação da terapia de reposição hormonal realizada nas mulheres que atingem o período biológico da menopausa, os possíveis efeitos benéficos e adversos, correlacionando a terapia de reposição hormonal com o possível risco de desenvolvimento do câncer de endométrio nas mulheres após a menopausa.

Somando á isso, pretende-se promover uma conscientização acerca do tema que é tão difundido atualmente, ressaltando sobre o uso de forma adequada e correta da terapia hormonal nas mulheres pós menopausa, a fim de evitar efeitos adversos e complicações, como o risco de câncer de endométrio. E consequentemente prevenir e evitar o desenvolvimento de doenças ginecológicas e a elevação nos gastos da saúde pública.

Além disso, esse projeto traz consigo uma realização pessoal, uma vez que o autor tem desejo de contribuir para produções cientificas direcionadas ao processo de cuidado e saúde da população, e a propagação do conhecimento, especialmente na temática em questão.

5.DISCUSSÃO

5.1 FISIOPATOLOGIA DA MENOPAUSA

A menopausa, é um processo biológico natural, que ocorre na vida da mulher. Com o envelhecimento, ocorre uma alteração na estrutura e função dos ovários, nessa fase, a liberação de estrogênio e progesterona passa a variar e os sintomas vasomotores começam a se manifestar, gerados pelo aumento gradual dos hormônios gonadotróficos (FIGUEIREDO et al., 2011).

O diagnóstico clínico de menopausa natural é estabelecido quando a paciente tem idade compatível e apresenta amenorreia há pelo menos 12 meses acompanhada de sintomas sugestivos de insuficiência ovariana, ao ponto de a concentração sérica de FSH estar tão alta. (REED & SUTTON, 2011).

Apesar de, ao longo dos anos, a esperança média de vida ter aumentado, nos últimos séculos, a idade da menopausa manteve-se constante, por volta dos 40 anos (menopausa precoce), enquanto outras entram perto dos 55 anos (menopausa tardia), isso varia de acordo com a saúde e o estilo de vida de cada mulher, “já no Brasil, em

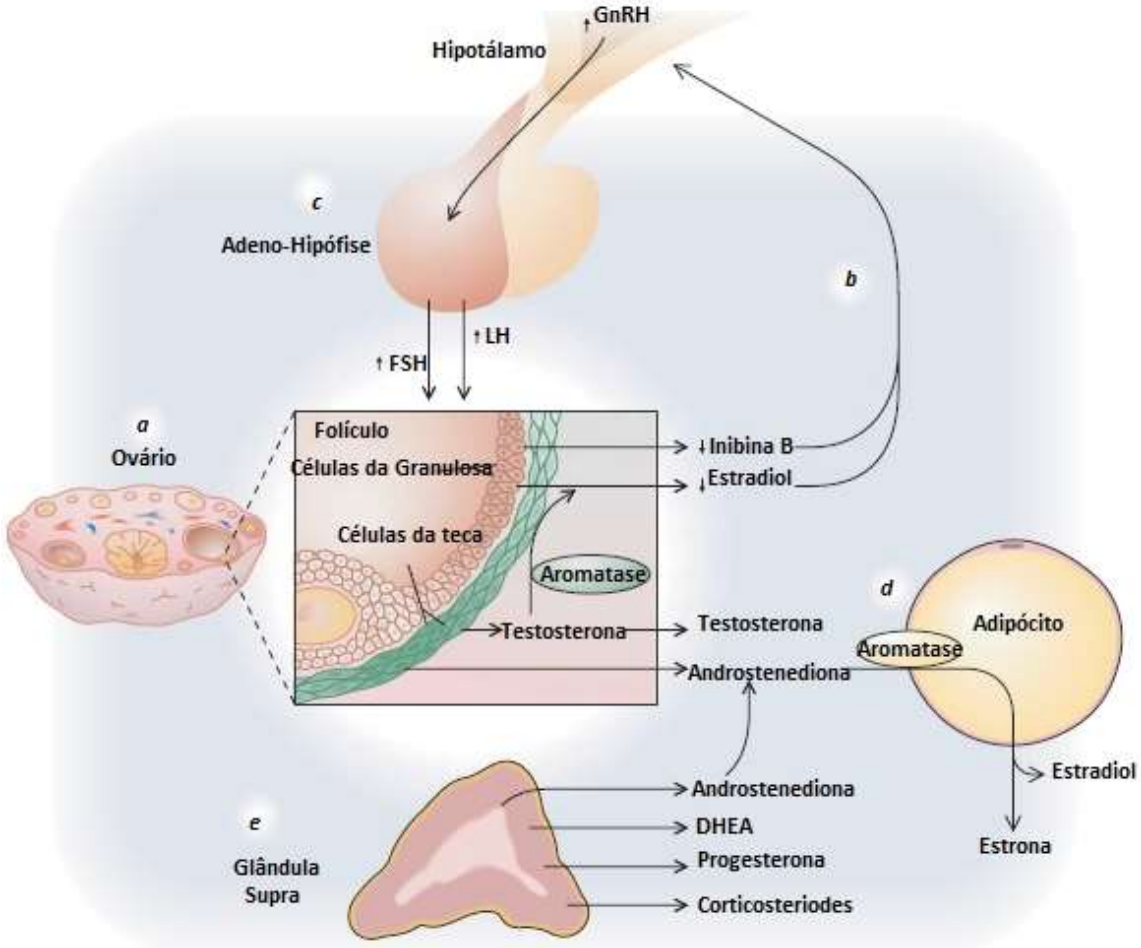
pesquisas realizadas com a população hospitalar, a média etária à menopausa foi ao redor dos 45,1 a 48,5 anos" (FERREIRA, SILVA & ALMEIDA, 2015).

Durante esse período de menopausa, o hormônio estrogênio começa a ser secretados em menor quantidade e o organismo da mulher então fica exposto a um novo ambiente hormonal, chamado por hipoestrogenismo. Quando esse período se instala de forma súbita, as mulheres apresentam sintomas que serão muito mais intensos do que se fosse um processo lento e progressivo (FIGUEIREDO et al., 2011).

Nessa primeira fase, os ciclos tornam-se mais curtos, devido a uma maturação folicular acelerada, mantendo alguma regularidade, com o passar do tempo, tornam-se irregulares, sucedendo-se ciclos de duração muito variáveis. A amenorreia definitiva surge depois de algum tempo, quando ocorre a ausência de produção do ovário, devido ao consumo total dos seus folículos (PARDINI, 2013).

No ovário, um aumento da produção de androgênios no tecido adiposo periférico, ocasiona uma conversão em estrona (figura 1) e há também uma diminuição da produção da inibina e estradiol, sendo que a diminuição, ou a ausência, destes dois últimos, estimula a hipófise a produzir níveis crescentes de FSH (FERREIRA, SILVA & ALMEIDA, 2015).

Figura 1- Alterações hormonais associadas à menopausa

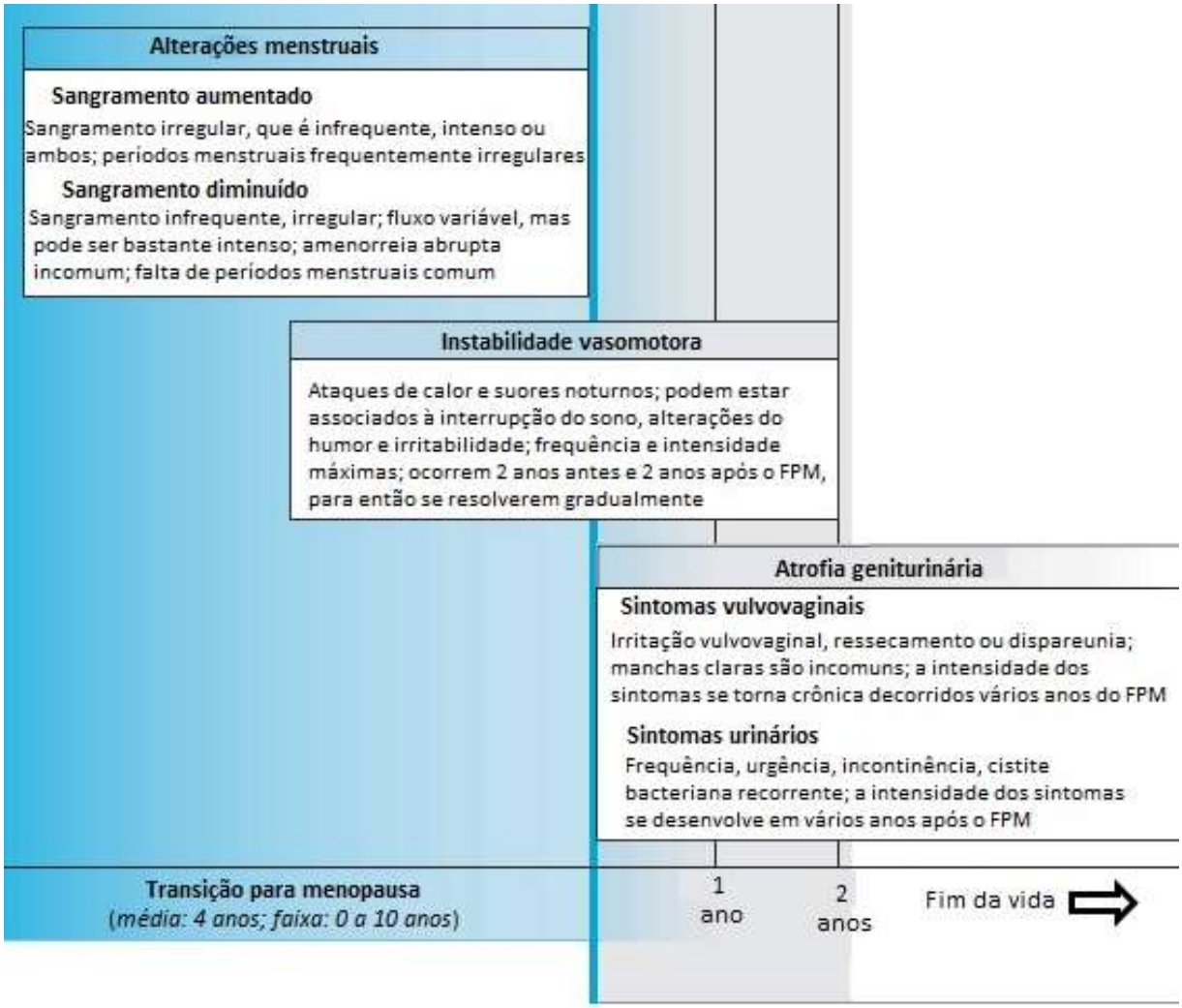


Fonte: REED & SUTTON, 2011.

Junto ao ovário, a secreção de inibina B pelas células da granulosa diminui quando a mulher chega perto dos 30 anos. Então, a depleção folicular resulta em taxas crescentes de anovulação e diminuição de ondas ovulatórias de estradiol e estrona por volta dos 40 anos, porém a secreção ovariana de testosterona continua e uma parte dela é convertida em estradiol pelas enzimas aromatases, enquanto o restante é secretado como testosterona ou sob a forma de um precursor de androgênio, a androstenediona. Na transição para menopausa, os níveis circulantes diminuídos de inibina e, subsequentemente, as concentrações decrescentes de estradiol resultam na estimulação do hipotálamo para intensificação da secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Os elevados níveis circulantes de GnRH estimulam a adenohipófise a aumentar a secreção de hormônio folículo-estimulante (FSH), e a isto se segue o aumento da secreção de hormônio luteinizante (LH) (FERREIRA, SILVA & ALMEIDA, 2015).

Essa condição fisiológica pode gerar distúrbios em forma de manifestações genitais (redução de libido), extragenitais (atrofia e distrofia da vulva, dor, secura e sangramento vaginal) e psíquicas (suor, cefaleia, cansaço, fraqueza, irritabilidade, alteração do humor e depressão) que inferem diretamente na qualidade de vida da mulher, devido à redução hormonal e as transformações fisiológicas causadas pela menopausa, destacam-se principalmente as alterações no sistema nervoso central e órgãos genitais" (FERREIRA, SILVA & ALMEIDA, 2015).

Figura 2- Sintomas da transição para a menopausa



Fonte: REED & SUTTON, 2011.

5.2 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL COMO MODULADOR DA MENOPAUSA

A terapia de reposição hormonal tem sido objeto de muita discussão e especulação desde a década de 1960, pois nesse período a estrogenoterapia isolada era receitada para todas as mulheres que apresentavam sintomas da menopausa, dando origem a complicações principalmente em nível endometrial (PARDINI, 2014).

A TRH apresenta riscos e benefícios, os quais devem sempre ser avaliados por um especialista médico de acordo com o histórico de cada paciente. O Instituto Cochrane auxilia nessa decisão através da publicação de suas revisões sistemáticas, sendo uma delas voltadas para a TRH. Como por exemplo para tratamento das ondas de calor (fogachos) o Instituto Cochrane realizou uma revisão sistemática onde calculou uma redução de 75% na frequência e 87% na severidade dos sintomas vasomotores nas usuárias de hormonioterapia, A maioria dos dados publicados sobre o uso de TRH e fogachos é baseada em doses “standart” de estrógeno (estrógeno conjugado 0,625 mg; 17-β estradiol oral 1 mg, 17-β estradiol transdérmico 50 µg/d), entretanto, baixas doses de estrógeno também são efetivas para alívio dos sintomas vasomotores. (HALL, FREY & SOARES, 2011).

Quando se trata dos sintomas urogenitais como bexiga hiperativa e incontinência urinária, atrofia vaginal e infecção recorrente do trato urinário, a estrogenoterapia auxilia na melhora dos sintomas, além, quando se estuda sobre osteoporose pós menopausa, o uso de hormônios auxilia na prevenção da perda óssea (PARDINI, 2014).

Através das revisões publicadas pelo Instituto Cochrane, é possível também observar que a TRH aumenta o risco de fenômenos tromboembólicos em duas vezes aproximadamente, risco esse incrementado pela obesidade, trombofilia, idade superior a 60 anos, cirurgia e imobilização. A via de administração do estrógeno, a dosagem e o tipo de progestágeno associado ao estrógeno podem afetar o risco do evento tromboembólico (GOMPEL, 2018).

A TRH não reduz a incidência de AVC em mulheres idosas com doença vascular preexistente. O risco de AVC, além da idade, também pode ser dependente da dose, da via de administração do estrógeno e da associação com progestagênios.” (PARDINI, 2014).

Um dos fatores de risco que mais preocupa com o uso crônico da TRH é o estímulo do endométrio, que aumenta o risco de câncer e hiperplasia endometrial (VAN WEELDEN et al., 2021).

5.2.1 ESQUEMA USADO PARA REPOSIÇÃO HORMONAL

Os estrógenos podem ser divididos em naturais e sintéticos, sendo que os naturais são mais utilizados na reposição hormonal, enquanto os sintéticos são utilizados em métodos de contracepção (ARAÚJO JÚNIOR & ATHANAZIO, 2007).

São muitas as vias de administração dos estrógenos naturais, sendo que podemos citar a oral, transdérmica, percutânea e vaginal. Pela via oral, os estrógenos passam pelo fígado e são metabolizados em estrona e sulfato de estrona, já através das vias transdérmica e percutânea o metabolismo hepático é evitado, logo não interferem no sistema renina-angiotensina sendo indicadas principalmente nas pacientes com antecedentes de tromboembolismo e nas hipertensas (PARDINI, 2014).

Podemos citar como os principais estrógenos sintéticos o etinilestradiol, mestranol, quinestrol e dietilestilbestrol, já quando se trata dos estrógenos naturais os mais frequentemente utilizados na TRH são os estrogênios conjugados e o estradiol transdérmico ou percutâneo, seguidos pelo valerianato de estradiol e o estradiol micronizado (ARAÚJO JÚNIOR & ATHANAZIO, 2007).

Quando se trata da dose a ser administrada, a melhor é a menor dose efetiva para cada mulher. Baixas doses de estradiol isoladamente ou estradiol associado ao progestágeno são mais bem toleradas e podem apresentar uma relação custo/benefício melhor que a dose padrão. Entretanto, doses baixas e principalmente as ultrabaixas ainda não têm o suporte de estudos controlados e prospectivos de boa qualidade (PARDINI, p. 177, 2014).

Figura 3- Classificação e apresentação dos estrógenos usados em TRH

Estrógeno	Apresentação
I – Oral	
Ia – Derivados da estrona	
Estrógenos equinos conjugados	0,3; 0,625; 1,25; 2,5 mg
Ib – Derivados do estradiol	
Valerianato de estradiol	1-2 mg
Estradiol micronizado	1-2 mg
Estriol	1-2 mg
Ic – Sintéticos	
Etinil estradiol	0,02; 0,05; 0,5 mg
II – Injetável	
Benzoato de estradiol	0,5 mg/mL
Fosfato de poliestradiol	40 mg/mL
Estrógenos equinos conjugados	25 mg/ mL
Valerianato de estradiol	10; 20; 40 mg/mL
III – Vaginal	
Estrógenos equinos conjugados	0,625 mg/dose
Estriol	
IV – Implante	
Estradiol	25; 50; 100 mg/pellet
V – Transdérmico e percutâneo	
Estradiol TTS	25; 50; 100 mcg/adesivo
Estradiol gel	1 mg/dose

Fonte: PARDINI, 2014.

As formas de administrar a TRH variam bastante, porém o objetivo sempre será o mesmo: o alívio dos sintomas e à proteção endometrial quando associamos a progesterona ao estrógeno. Os consensos atuais recomendam minimizar a exposição ao progestágeno o máximo que puder, por isso os esquemas combinados podem ser cíclicos ou contínuos. No primeiro o estrógeno é dado de forma contínua e o progestágeno é dado 10-12 dias por mês, já no contínuo ambos são administrados conjuntamente de forma ininterrupta. No esquema cíclico, a mulher apresenta sangramento ao final de cada ciclo de progesterona e, no contínuo, a grande maioria entra em amenorreia. Quando isso não ocorre, devemos investigar as condições do endométrio, ademais a escolha do esquema é sempre individualizada, levando em

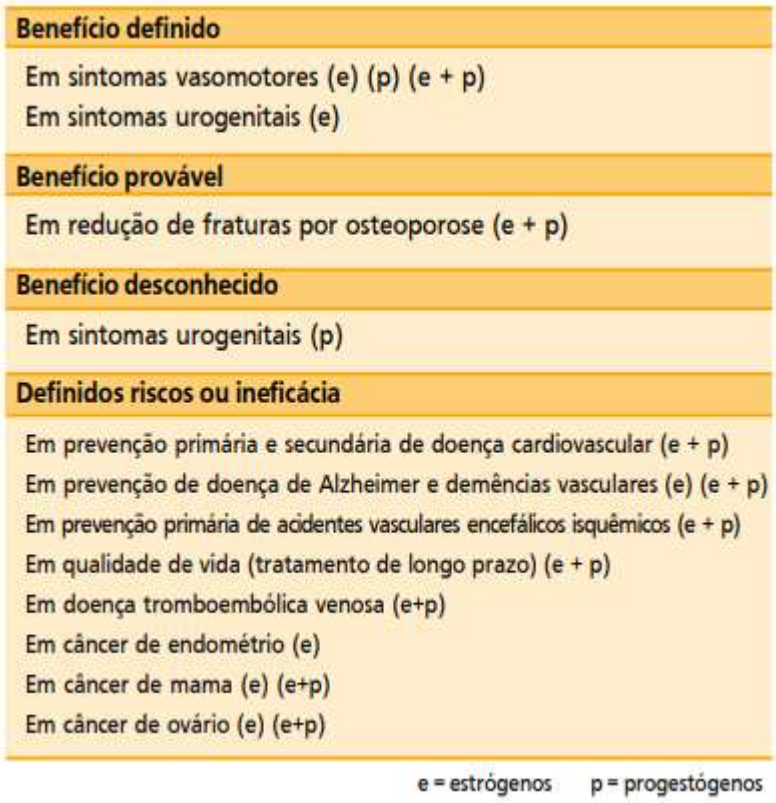
consideração a vontade da paciente e o tempo de menopausa (DAVIS, PANJARI & STANCZYK, 2011).

Uma observação importante a ser observada é sobre a associação do progestágeno ao estrógeno sendo obrigatória em pacientes com útero intacto ou em pacientes com histerectomia parcial em que existe resíduo de cavidade endometrial. Adição do progestágeno à estrogenoterapia refere-se à proteção endometrial contra a hiperplasia e o adenocarcinoma associados à reposição isolada de estrógeno. (PARDINI, 2014).

O tempo de duração da TRH é um dos maiores desafios do tema analisado e os dados atuais são inconsistentes para definir quando interromper a hormonioterapia, porém para a reposição com estrógeno isolado, existe maior flexibilidade quanto ao tempo de uso. A decisão de manter a reposição deve ser individualizada com base nos sintomas e monitorizada e mantida enquanto os benefícios forem superiores aos riscos sempre sob supervisão médica (ARAÚJO JÚNIOR & ATHANAZIO, 2007).

É de suma importância que o médico indique todos os benefícios e riscos para as pacientes (figura 4), como por exemplo o aumento do risco de desenvolver câncer de mama, câncer de ovário (o qual apresentou risco 50% maior de morte por essa neoplasia quando comparadas a não-usuárias de TRH) e o risco ao se utilizar estrógenos sem oposição de progesterona, que determina risco de 2 a 3 vezes maior de desenvolvimento de câncer de endométrio em relação a não-usuária. Quando esse uso é superior a 10 anos, o risco é 8 a 10 vezes maior, representando 46 casos a mais de neoplasia de endométrio em 100.000 mulheres/ano (WANNMACHER & LUBIANCA, 2007).

Figura 4- Evidências sobre intervenções com estrógenos e progestógenos na menopausa



Benefício definido
Em sintomas vasomotores (e) (p) (e + p)
Em sintomas urogenitais (e)
Benefício provável
Em redução de fraturas por osteoporose (e + p)
Benefício desconhecido
Em sintomas urogenitais (p)
Definidos riscos ou ineficácia
Em prevenção primária e secundária de doença cardiovascular (e + p)
Em prevenção de doença de Alzheimer e demências vasculares (e) (e + p)
Em prevenção primária de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos (e + p)
Em qualidade de vida (tratamento de longo prazo) (e + p)
Em doença tromboembólica venosa (e+p)
Em câncer de endométrio (e)
Em câncer de mama (e) (e+p)
Em câncer de ovário (e) (e+p)

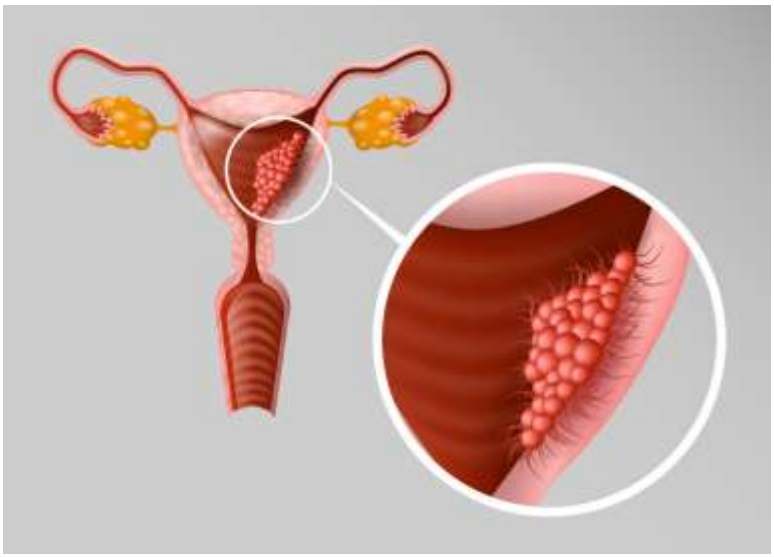
e = estrógenos p = progestógenos

Fonte: WANNMACHER & LUBIANCA, 2007.

5.3 CÂNCER DE ENDOMÉTRIO E SUA RELAÇÃO COM A TRH

A importância da avaliação endometrial em mulheres após a menopausa deve-se à alta incidência de hiperplasias endometriais, tendo elas diversas origens, como a obesidade, diabetes e hipertensão, além da menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, anovulação crônica, irregularidade menstrual, hepatopatias crônicas e tumores ovarianos funcionantes, porém, estes fatores de risco têm como fundo a exposição prolongada a estrogênios ou mesmo o hiperestrogenismo crônico, que estimularia a proliferação do epitélio endometrial (figura 5), podendo evoluir para a hiperplasia endometrial, que é considerada uma lesão precursora do carcinoma do endométrio.

Figura 5- Proliferação endometrial precursora para o câncer de endométrio



Fonte: FRANCO, 2021.

Existem dois tipos de carcinomas de endométrio, sendo o primeiro bem diferenciado, com menor tendência para invasão miometrial, sensível a progestagênios e com prognóstico mais favorável, este tipo tem sido observado em associação ao uso de terapia de reposição hormonal (TRH), à obesidade, à presença de distúrbios endocrinológicos e a mulheres um pouco mais jovens. Já o segundo tipo de carcinoma de endométrio é mais indiferenciado, com maior tendência à invasão miometrial profunda, alto percentual de metástases nos linfonodos pélvicos e com baixa resposta aos progestagênios, logo o prognóstico é mais desfavorável (SANTOS et al., 2021).

A classificação do carcinoma de endométrio leva em consideração o mecanismo de patogênese, tipo e diferenciação histológica e define aqueles do Tipo 1 como tumores do tipo histológico endometrióide bem e moderadamente diferenciados (graus I e II) e parte dos mucinosos, apresentam como lesões precursoras a hiperplasia endometrial e respondem por cerca de 80% das neoplasias do endométrio, geralmente com bom prognóstico, já os do Tipo 2, são os tumores do tipo endometrióide de alto grau (grau III), os serosos, os de células claras e os indiferenciados. (BISI, 2017).

A seguir são apresentados dois quadros retirados da publicação de Registro de Câncer de Base Populacional do município de São Paulo, o qual mensura através de dados epidemiológicos várias características etiológicas que auxiliam no estudo sobre tais enfermidades. Na figura 6 é possível observar que de 1997 até 2003, a porcentagem de câncer no endométrio foi crescente, isso corrobora os estudos até aqui revisados, os quais relataram que durante esse período foi feito o uso de TRH sem base de estudos, ocasionando muitos efeitos colaterais. Vale lembrar que o estudo da figura 6 engloba várias origens para os diferentes tipos de câncer, não somente através da TRH, porém podemos estabelecer essa correlação. Já na figura 7 é possível observar a idade das mulheres quando desenvolveram os tipos diferentes de câncer, e novamente uma relação com a idade e o uso de TRH pode ser estabelecido, pois a ocorrência de câncer no endométrio acontece prevalentemente em mulheres com mais de 45 anos, idade na qual muitas iniciam a TRH pois aparecem os primeiros sintomas de menopausa (RCBP-SP, 2017).

Figura 6- Porcentagem (%) das morfologias segundo ano em São Paulo, 1997-2013.

Ano (Year)	Neoplasia maligna inespecífica (Unspecified malignant neoplasm)	Adeno Carcinoma	Células claras (Clear cell carcinoma)	Carcinoma endometrioide (Endometrioid carcinoma)	Carcinoma seroso (Serous carcinoma)	Carcinoma mucinoso (Mucinous carcinoma)	Carcinoma inespecífico (Unspecified carcinoma)
1997	9,0	6,0	6,8	7,7	4,4	7,5	10,7
1998	7,2	5,8	6,8	7,5	6,9	8,1	9,7
1999	6,3	5,2	4,2	17,4	6,4	6,8	6,7
2000	6,8	5,9	4,2	13,2	6,3	7,6	4,7
2001	7,7	5,6	6,8	11,5	5,1	7,3	8,6
2002	7,0	5,1	11,0	12,9	5,3	4,8	6,0
2003	7,8	4,4	7,6	4,3	4,8	4,9	4,4
2004	9,2	5,8	1,7	4,1	4,6	5,9	8,9
2005	2,9	8,6	5,1	2,6	5,6	8,0	5,3
2006	3,6	6,4	3,4	1,4	7,0	5,9	6,4
2007	3,6	8,5	5,1	1,9	7,0	5,1	6,4
2008	1,8	8,0	8,5	1,3	6,0	5,6	4,4
2009	4,8	6,9	6,8	2,4	7,0	4,6	3,8
2010	5,6	6,3	2,5	2,0	7,2	3,8	4,6
2011	7,4	3,6	10,2	2,4	4,6	4,9	3,1
2012	4,5	5,5	6,8	3,5	6,6	5,4	3,6
2013	4,8	2,4	2,5	4,0	5,0	3,7	2,7
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: RCBP-SP, 2017

Figura 7- Porcentagem (%) das morfologias segundo faixa etária em São Paulo, 1997-2013.

Faixa etária (Age Group)	Neoplasia maligna inespecífica (Unspecified malignant neoplasm)	adenocarcinoma	Células claras (Clear cell carcinoma)	Carcinoma endometrioide (Endometrioid carcinoma)	Carcinoma seroso (Serous carcinoma)	Carcinoma mucinoso (Mucinous carcinoma)	Carcinoma inespecífico (Unspecified carcinoma)
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5-9	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2
15-19	1,4	0,3	0,0	0,2	0,2	1,0	0,7
20-24	2,0	0,8	0,0	0,1	1,2	1,8	2,2
25-29	2,7	1,4	0,0	0,5	1,9	3,3	1,1
30-34	3,5	2,6	0,8	1,4	2,1	4,5	3,1
35-39	4,1	4,9	4,2	3,7	3,5	4,5	3,6
40-44	6,5	7,2	11,0	5,6	6,6	9,9	5,1
45-49	9,5	10,1	14,4	7,5	10,4	11,8	12,6
50-54	10,2	12,0	14,4	8,5	12,1	13,2	12,2
55-59	10,3	13,1	14,4	15,3	11,5	9,2	11,3
60-64	11,2	10,9	14,4	15,2	11,7	11,0	10,0
65-69	10,1	10,9	6,8	12,6	11,1	8,0	12,0
70-74	9,6	8,9	5,9	12,5	8,7	6,5	9,5
75+	17,0	11,1	5,1	12,8	11,7	8,8	13,7
Ign (unknown)	1,6	5,8	8,5	4,1	7,1	6,5	2,7
%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: RCBP-SP, 2017

O principal sintoma do câncer no endométrio é o sangramento, sendo que a maioria ocorre após a menopausa, geralmente sendo discreto e insidioso, o sangramento eventualmente poderá estar associado à dor tipo cólica. É importante destacar que o sangramento uterino ocorre numa fase ainda precoce e se a abordagem clínica for adequada, a maioria dos diagnósticos será realizada no estádio clínico I, ou seja, com tumor restrito ao corpo do útero (LEE, LHEUREUX & OZA, 2017).

Como em qualquer neoplasia maligna, o diagnóstico positivo de câncer de endométrio é estritamente histológico. Antes de decidir sobre a estratégia terapêutica, é essencial conhecer, em particular, o tipo e o grau histológico. (SEROR et al., 2015).

Juntamente com o histopatológico, a ecografia é um método diagnóstico facilmente disponível e não invasivo, de forma que pode ser utilizado para o controle periódico do endométrio de mulheres usuárias de TRH. A ecografia pélvica realizada com transdutor vaginal apresenta maior acurácia para a avaliação endometrial do que

com o transdutor abdominal, através da medida de sua espessura. Em mulheres após a menopausa e não usuárias de TRH, o endométrio é considerado normal quando a espessura da linha endometrial for até 5 mm, o que quase sempre corresponde a endométrio atrófico. Quando a espessura da linha for maior que 5 mm, há necessidade de uma avaliação histológica (EDEY, RUNDLE & HICKE, 2018).

6. CONCLUSÃO

Através da pesquisa e revisão bibliográfica foi possível concluir que o tratamento hormonal para a menopausa ainda é bastante indicado, uma vez que as mulheres muitas vezes não são orientadas de maneira correta sobre todos os benefícios e riscos a curto e longo prazo que tal tratamento pode estabelecer.

As mulheres realmente se sentem muito incomodadas com todos os sintomas que a pré menopausa e a menopausa em si causam, por isso preferem optar pela TRH, a qual traz alguns benefícios como melhora na perda óssea, controle de fogachos, prevenção em doenças cardiovasculares. Porém, dependendo do histórico da paciente (como comorbidades: obesidade e distúrbios endócrinos), da dose e escolha do esquema de utilização do hormônio e também pelo tempo de uso, alguns riscos devem ser levados em consideração, como maiores chances de desenvolvimento de neoplasias, como a mamária e de endométrio.

Apesar de haver muitos estudos publicados, e de novas orientações estarem sempre surgindo com relação a TRH, sabe-se muito pouco sobre como essas novas informações chegam nas mulheres, que são as mais interessadas, e mesmo assim, muitas delas são leigas quando se trata de assuntos como menopausa, terapia de reposição hormonal e câncer de endométrio, por isso se faz essencial que o médico oriente suas pacientes sobre esses temas.

Uma vez estabelecida a decisão de utilizar a TRH, o médico deve periodicamente realizar exames para avaliar a dosagem do hormônio estrogênico e investigar suas ações no endométrio e mamas, além de utilizar a menor dose com efeito desejado, juntamente com o uso da progesterona ou semelhante para se obter uma proteção endometrial, já que muitos estudos comprovaram que as chances de adquiri câncer de endométrio diminuem quando há essa associação.

A cirurgia designada histerectomia total abdominal seguida de salpingooforectomia bilateral é o tratamento indicado, sendo que o prognóstico é mais favorável quando se descobre o câncer de endométrio no primeiro estágio, por isso a importância do acompanhamento constante com o profissional.

Infelizmente quando o câncer de endométrio é descoberto muito tardiamente, as chances de quaisquer tratamentos, sejam eles cirúrgicos com ou sem o auxílio de outras intervenções como radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia apresentarem algum efeito se torna diminuído, tornando desse modo a taxa de mortalidade elevada.

Portanto, apesar de todos os benefícios, é de suma importância a conscientização para o uso correto e buscas alternativas como exercícios físicos para a melhora dos sintomas da menopausa, para desse modo, a saúde e bem-estar das pacientes serem prioridade, sendo de responsabilidade do médico estar atualizado de quaisquer novas práticas para a TRH que diminuam cada vez mais os riscos de desenvolver câncer de endométrio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGIOLI et al., R. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 124, p. 51-60, 2018.

ARAÚJO JÚNIOR, N. L. C.; ATHANAZIO, D. A. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 11, p. 2613-2622, 2007.

AREND, R. C. et al. Endometrial cancer: Molecular markers and management of advanced stage disease. **Gynecologic oncology**, v. 150, n. 3, p. 569-580, 2018.

BISI, E. C. C**. Impacto do estadiamento cirúrgico com ou sem linfadenectomia no câncer de endométrio do tipo endometrióide**. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas- SP, 2017.

CLARKE et al., M. A. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. **JAMA internal medicine**, v. 178, n. 9, p. 1210-1222, 2018.

DAVIS, S.R.; PANJARI, M.; STANCZYK, F. Z. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. **Journal Clin Endocrinol Metab.** 96(6):1642-53, 2011.

EDEY, K. A.; RUNDLE, S.; HICKEY, M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2018.

FERREIRA, I. C. C.; SILVA, S. S.; ALMEIDA, R. S. Menopausa, Sinais e Sintomas e seus Aspectos Psicologicos em Mulheres sem Uso de Reposição Hormonal. Ensaios Cienc., **Cienc. Biol. Agrar. Saúde**, v.19, n.2, p. 60-64, 2015.

FIGUEIREDO, A.L. et al. Menopausa: conceito e tratamentos alopático, fitoterápico e homeopático**. Ciênc. Cultura Rev. Cient. Multidiscip**. Centro Universitário, v.7, n.2, 2011. Disponível em: http://www.unifeb.edu.br/dmdocuments/rev_nov2011.pdf#page=59. Acesso em: 14/10/2022.

FRANCO, D. V. **Entendendo o câncer de endométrio**, 2021. Disponível em: https://danielavazfranco.com.br/entenda-o-cancer-de-endometrio/. Acesso em: 18 de outubro de 2022.

GOMPEL, A. Progesterone and endometrial cancer. Best Practice & Research **Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 69, p. 95-107, 2020.

HALL, E.; FREY, B.N.; SOARES, C.N. Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms. **Drugs,** 71(3):287-304, 2011.

JERZAK, K. J.; DUSKA, L.; MACKAY, H. J. Endocrine therapy in endometrial cancer: an old dog with new tricks. **Gynecologic oncology**, v. 153, n. 1, p. 175-183, 2019.

LASSERRE, A.; FOURNIER, A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, v. 44, n. 7-8, p. 424-427, 2016.

LEE, Y. C.; LHEUREUX, S.; OZA, A. M. Treatment strategies for endometrial cancer: current practice and perspective. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 1, p. 47-58, 2017.

LIANG, J.; SHANG, Y. Estrogen and cancer. **Annual review of physiology**, v. 75, p. 225-240, 2013.

MCDONALD, M. E.; BENDER, D. P. Endometrial cancer: obesity, genetics, and targeted agents. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 46, n. 1, p. 89-105, 2019.

NIEVES-NEIRA, W.; KIM, J.; MATEI. Hormonal strategies in gynecologic cancer: Bridging biology and therapy. **Gynecologic oncology**, v. 150, n. 2, p. 207-210, 2018.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, p. 172-181, 2014.

RCBP-SP (Registro de Câncer de base populacional do município de São Paulo). **Câncer de ovário em São Paulo 1997-2013.** Publicado em 2017. Disponível em: https://www.fsp.usp.br/rgcsp/wp-content/uploads/2020/08/ANUARIO-OVARIO.pdf. Acesso em: 18 de outubro de 2022.

REED, S.D.; SUTTON E.L. Menopause. **ACP Medicine**. 2011;1-19.
[The original English language work has been published by DECKER INTELLECTUAL PROPERTIES INC. Hamilton, Ontario, Canada. Copyright © 2011 Decker Intellectual Properties Inc. All Rights Reserved.

SANTOS et al., G. M. R. Ocorrência dos cânceres de mama e endometrial em mulheres em terapia de reposição hormonal na menopausa: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.7, Julho de 2021.

SEROR et al., J. Cáncer de endométrio: diagnóstico y evaluación preterapéutica. **EMC- Ginecología y Obstetricia**, vol.51, p.1-8, 2015.

SJÖGREN, L. L.; MØRCH, L. S.; LØKKEGAARD, E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. **Maturitas**, v. 91, p. 25-35, 2016.

VALEJO, E. A. M.; TIEZZI, D. G. Tratamento do câncer de endométrio. **Revista Femina**, vol 37, nº 11, Novembro de 2009.

VAN WEELDEN et al., W. J. Impact of hormonal biomarkers on response to hormonal therapy in advanced and recurrent endometrial cancer. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 225, n. 4, p. 407. e1-407. e16, 2021.

WANNMACHER, l.; LUBIANCA, J. N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados.** Vol. 1, Nº 6 Brasília, Maio de 2007.

AVALIAÇÃO DE RISCO DE FRATURA NA MULHER MENOPAUSADA COM OSTEOPOROSE: REVISÃO INTEGRATIVA

Gabriel Tabajuihanski [1]

Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.
e -mail: gabrielhanski@gmail.com.br;
[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: Osteoporose é uma doença esquelética, relacionada com a perda da massa óssea e sua força, acometendo pacientes de idade avançada, em especial mulheres, que após a menopausa possuem queda do estrogênio, hormônio relacionado com o metabolismo ósseo e sua renovação. Estudos demonstraram que essas pacientes também sofrem impacto na qualidade de vida, aumentando comorbidades e mortalidade. Existem ainda diversos fatores de risco para a osteoporose e fraturas, como fratura prévia, baixa densidade mineral óssea, histórico de quedas e medicações ou condições que levam a comprometimento sistêmico. A avaliação de risco de fraturas em pacientes com osteoporose comprovou ser uma abordagem completa, de impacto positivo no prognóstico e fácil execução, podendo ser introduzida na saúde básica. **Objetivos:** Revisão integrativa sobre a importância e impacto da avaliação para o risco de fraturas em mulheres menopausadas com osteoporose. **Metodologia:** O estudo consiste em uma revisão integrativa com busca no PubMed, utilizando os descritores: “osteoporosis”, “menopause”, “fracture”, “risk”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados de 2015 a 2022, em inglês, resultantes da pesquisa utilizando os filtros descritores. **Resultados:** Foram selecionados 18 artigos, resultando em uma tese sobre a fisiopatologia da osteoporose, variáveis na história natural da doença, morbimortalidade e formas de avaliar o risco de fraturas. **Conclusão:** A relação entre a menopausa e a osteoporose é intrínseca, tornando as mulheres menopausadas um grupo de risco para osteoporose e suas fraturas por fragilidade, aumentando a morbimortalidade. Deve-se levar em conta diferentes variáveis que podem interferir no processo da doença,

organizando e utilizando métodos para a avaliação do risco de fraturas que levem em conta fatores de risco variáveis de curto a longo prazo, para estimar o risco de forma eficaz, sem a necessidade do uso da Densidade Mineral Óssea, reduzindo gastos na saúde pública, principalmente na saúde básica.

Palavras chave: osteoporosis, menopause, fracture, risk.

INTRODUÇÃO

O ovário é capaz de secretar hormônios esteróides, como progesterona e estrogênio, além de pequena parte de inibina e testosterona. O estrogênio tem impacto importante na manutenção da homeostase dos sistemas, atuando em diferentes níveis no sistema esquelético, a nível do órgão, o seu papel é manter substância óssea, a nível tecidual, é inibir a transformação óssea e manter o balanço entre osteogênese e reabsorção óssea, e a nível celular, afeta a formação, o ciclo biológico e a atividade funcional de osteoclastos e osteoblastos. (Liyuan et al, 2018).

Segundo Liyuan Li (2018), menopausa é caracterizada pela redução da produção de estrogênio, na medida que, acontece a troca do sítio principal de síntese estrogênica dos ovários para tecidos periféricos (apud Gray and James, 1979). Já a osteoporose é a doença esquelética mais comum em humanos, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando a diminuição da força e aumento do risco de fraturas de baixa energia, ou também chamadas de fraturas por fragilidade (LUPSA et al, 2015). A perda óssea menopausa, relacionada com a deficiência de estrogênio, é o principal contribuinte para a osteoporose (NMS, 2021), logo, essas mulheres sofrem risco particular de fraturas osteoporóticas.

Em adição, segundo Lupsa (2015), a osteoporose atualmente é uma grande preocupação na saúde pública, sendo mal diagnosticada e mal tratada, resultando em fraturas por fragilidade óssea, de quadril e coluna, que por consequência resultam em sequelas como depressão, dor crônica, invalidez e morte. Os mesmos autores ainda afirmam que apesar da perda óssea estar relacionada a baixa de estrogênio durante a menopausa, outros fatores de risco devem ser identificados e tratados.

O risco específico de fratura em pacientes com osteoporose depende principalmente da sua idade, fraturas prévias, comorbidades, assim como, características clínicas relacionadas à osteoporose (MEVIUS et al, 2021). Sendo, segundo Barron (2020), a fratura prévia um fator chave para fraturas subsequentes, inclusive, segundo Nash (2022), quanto mais precoce a menopausa, maior o impacto a longo prazo nos ossos e coração. Ademais, diversos fatores como condições e medicações específicas aumentam indiretamente o risco de fraturas, em mulheres

com osteoporose menopausadas, por meio de déficits visuais, sensoriais, cognitivos, físicos e na mobilidade que aumentam o risco de quedas. (BARRON et al, 2020).

Além do maior risco de osteoporose e fraturas das mulheres pós-menopausadas, estudos demonstram impacto da doença em sua qualidade de vida, quando comparadas com as da população geral e mensuradas por meio do EQ-5D (questionário de qualidade de vida). Segundo Pastor-Robles (2022), no que se refere a dor/desconforto e ansiedade/depressão a porcentagem de mulheres com osteoporose que referiam ter boa qualidade de vida foi mais baixa que na população geral.

Como exposto anteriormente, o aumento da idade e o sexo feminino estão associados a essa condição, embora uma ampla gama de fatores de risco clínicos estão sendo mais usados para identificar aqueles com risco de osteoporose e sua principal sequela, a fratura (ASPRAY, 2019). No entanto, esses fatores de risco não são amplamente disseminados no meio médico e entre os pacientes.

Segundo Elamin (2022), os meios de avaliação do risco de fratura estão em constante desenvolvimento, não só nos aspectos clínicos de triagem e diagnóstico, mas também o diagnóstico por meio de técnicas cada vez mais avançadas, como a Densitometria Óssea, ou Absorciometria Bifotónica de Raio-x, que apresenta a DMO e seu T-score, ou a ferramenta de avaliação de risco de fratura (FRAX®), algoritmo da Universidade de Sheffield que utiliza fatores de risco clínicos com ou sem a adição da DMO, para prever risco de fraturas em 10 anos.

Atualmente o Reino Unido tem feito uma prática comum, o uso do FRAX por médicos da saúde básica, para dar probabilidade de grande fratura osteoporótica em 10 anos. Guidelines do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), aconselham que se o valor for significativo, deve-se iniciar manejo preventivo imediatamente, porém se for moderado, a densitometria óssea é recomendada para melhor quantificar a probabilidade. (ELAMIN et al, 2021).

A avaliação de risco de fraturas em pacientes com osteoporose, principalmente mulheres menopausadas, é de extrema relevância e urgência para ser inserida dentro da rotina médica, uma vez que podem aumentar a adesão a um tratamento e prevenção bem feitos, visando evitar consequências graves da osteoporose que são

as fraturas, as quais levam a uma perda importante na qualidade de vida, aumento de custo para o sistema público de saúde e aumento de morbidade e mortalidade.

Essa avaliação pode ser feita até mesmo dentro das Unidades Básicas de Saúde (UBS) por meio de questionários contendo fatores de risco clínicos, simples e sem custo, garantindo que no nível mais simples do sistema de saúde, já tenha boa avaliação de riscos para fraturas osteoporóticas e início de medidas de prevenção.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente projeto consiste em estudo de revisão integrativa, seguindo cinco etapas: (1) Investigação do tema e levantamento da pergunta norteadora; (2) Identificação do material e seleção dos textos de interesse; (3) Compilação do material selecionado; (4) Síntese e análise dos dados; (5) Redação da revisão bibliográfica.

A pergunta norteadora foi: Quais são as melhores formas de se avaliar o risco de fraturas na mulher menopausada e sua importância no prognóstico da paciente?

Os dados foram coletados a partir de artigos publicados em revistas da base de dados: PubMed. Os descritores utilizados foram: osteoporosis, menopause, fracture, risk, utilizando o operador boleanos AND para cruzar os descritores da seguinte forma: “osteoporosis” AND “menopause”; “fracture” AND “risk”.

Os critérios de inclusão foram publicações resultantes de pesquisa utilizando os descritores em bases de dados internacionais, publicados em inglês, de 2015 a 2022. Os critérios de exclusão, foram artigos que não estavam de acordo com os objetivos deste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. FISIOPATOLOGIA:

São diversos os mecanismos fisiopatológicos da Osteoporose podendo ser tanto sistêmicos quanto locais, tanto endógenos quanto exógenos, sendo a função ovariana um dos fatores endógenos mais estudados e compreendidos. Para destrinchar todos os conceitos que circundam a fisiopatologia da Osteoporose é necessário entender os sistemas metabólicos envolvidos na gênese da doença.

Segundo Lupsa et al (2015) e a Sociedade Norte Americana de Menopausa (2021), o osso é formado por Osteoblastos, derivados de células mesenquimais da medula e responsáveis por iniciar a reabsorção e repor tecido ósseo, pelos Osteoclastos, derivados de progenitores hematopoiéticos que são células especializadas na reabsorção óssea e responsáveis por remover tecido ósseo velho (matriz proteica e mineral) e Osteócitos que estão interconectados na matriz sólida do osso por uma rede canalicular que responde tanto a carga mecânica, quanto ao dano localizado sobre o osso.

Os Osteócitos, que possuem sua atividade regulada por carga mecânica, e hormônio como o Estrogênio e o Hormônio Paratireoidiano (PTH), secretam moléculas que regulam o local e frequência de remodelamento ósseo. Liberando junto aos Osteoblastos, o Receptor Ativador de Fator Nuclear Kappa B Ligante (RANKL), essencial para a osteoclastogênese, uma vez que, quando ligado com seu RANKL promove a proliferação, diferenciação e atividade dos osteoclastos. Por sua vez, os Osteoblastos produzem um inibidor da osteoclastogênese, Osteoprotegerina (OPG), que se prende ao ligante inibindo sua ligação ao seu receptor. (LUPSA et al, 2015; NMS, 2021)

Remodelamento ósseo é um processo dinâmico e pode ser ativado por fatores locais, como pressão mecânica sobre o tecido para melhora da força esquelética e microdano para reparar/remover tecido ósseo danificado, ou sistêmicos, como PTH, 1,25-dihidroxivitamina D, Calcitonina, hormônio do crescimento, glicocorticoides, hormônios tireoidianos, hormônios gonadais e citocinas. Normalmente esse ciclo é ajustado e a quantidade de osso formado por osteoblastos coincide com a quantidade reabsorvida pelos osteoclastos, no entanto, a perda óssea acontece quando esse balanço é alterado, resultando em maior remoção óssea do que substituição. (LUPSA et al, 2015; NMS, 2021)

Considerando que a menopausa é, de acordo com Li (2018), caracterizada pela redução da produção de estrogênio, acontecendo a troca do sítio principal de síntese estrogênica dos ovários para tecidos periféricos, assim, mulheres pré menopausadas que tem uma produção de estrona e estradiol de 400 µg/24 horas e 180 µg/24 horas, respectivamente, enquanto que após a menopausa reduzem para 6µg/24 horas e 40 µg/24 horas. (apud Gray and James, 1979). Segundo Lupsa (2015), durante o

climatério, o nível de estradiol sérico diminui em 85% a 90% e a estrona sérica diminui de 65% a 75% em relação à pré-menopausa. Com o início da menopausa e diminuição dos níveis de estrogênio, a frequência do remodelamento ósseo aumenta de 2 a 4 vezes.

Fica clara a relação entre a falta do estrogênio com o desbalanceamento do metabolismo ósseo e suas consequências patológicas, em outras palavras, a Osteoporose. Lupsa (2015) afirma, que na menopausa as mulheres passam por uma perda óssea trabecular rápida, a qual normalmente continua por 5 a 8 anos após a parada da menstruação, sendo inicialmente cerca de 20% a 30% do osso trabecular, uma vez que esse, possui uma microarquitetura mais frágil, e 5% a 10% do osso cortical. Posteriormente, por volta de 8 a 10 anos após a menopausa, fica evidente uma segunda fase da perda óssea, na qual, ambos os ossos de tecido passam a ser perdidos de forma equivalente.

2. VARIÁVEIS

Os fatores de risco clínicos para a predição de fraturas, aceitos atualmente pela OMS e independentes das medidas de DMO, incluem: idade avançada, fratura prévia, histórico familiar de fratura de quadril, tabagismo, uso de glicocorticóides por 3 meses ou mais, consumo excessivo de álcool, baixo peso, osteoporose secundária e artrite reumatóide. No entanto, outros fatores de risco para fraturas por fragilidade ainda estão sendo estudados, aqueles que atualmente são considerados mais notáveis e relevantes serão abordados neste tópico.

2.1. OBESIDADE

A Obesidade é a doença metabólica mais prevalente no mundo dentre os países desenvolvidos. Nas últimas décadas, estudos clínicos e epidemiológicos vêm demonstrando que o excesso de massa lipídica pode ser fator de risco para Osteoporose e Fraturas de Fragilidade.

Segundo Lopez-Gomez et al (2022), mulheres pós-menopausadas com obesidade, quando comparadas com mulheres da mesma idade sem obesidade,

expressam, independente da idade, baixos níveis de marcadores de formação óssea, como de vitamina D e altos níveis de marcadores de reabsorção óssea, no caso, β-crosslap, um produto de degradação do colágeno tipo 1 que é o principal constituinte da matriz óssea. Ademais, esses valores se mostram ainda mais significativos em mulheres com mais de 59 anos.

No entanto, não foram encontradas diferenças de risco de fratura em 5 anos sendo total de 10.30% em mulheres obesas versus 10.50% em não obesas. E em relação a fraturas osteoporóticas, ou seja, fraturas em áreas específicas comuns em pacientes osteoporóticos como colo de fêmur, vértebras e rádio distal, de 2.6% nas obesas e de 1.60% nas não obesas (Lopez-Gomez et al, 2022).

De acordo com os autores, uma possível razão para que o estudo não tenha encontrado diferenças no risco de grandes fraturas entre os dois grupos, é o curto tempo de acompanhamento, uma vez que, em 5 anos apesar de já existir alterações em nível metabólico do tecido ósseo, ainda não decorreu o tempo necessário para que a doença aumente os riscos de fratura.

2.2. PARIDADE

A paridade (número de partos com mais de 24 semanas) também é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose e consequentemente de fraturas.

No trabalho mais recente, Yang (2022) relaciona a paridade com DMO de colo de fêmur e coluna lombar, em mulheres menopausadas. Apontou em seu estudo que, de 924 mulheres menopausadas entre 45 e 65 anos, o grupo com alta taxa de paridades, 6 ou mais, tiveram uma baixa DMO lombar e maior prevalência de osteoporose no mesmo local. Contudo, não foi encontrada redução da DMO do colo de fêmur, sendo uma possível justificativa dessa discrepância, a diferença entre as estruturas ósseas da coluna lombar e do colo de fêmur, sendo dominada por osso trabecular e osso cortical, respectivamente. Logo, o aumento da demanda de cálcio durante a gravidez e lactação aumentam a reabsorção óssea e por conta da maior área de superfície do osso trabecular, os osteoclastos atuam melhor o reabsorvendo com intensa velocidade.

Assim conclui-se, que mulheres com alta taxa de paridade são grupo de risco para fraturas por fragilidade de coluna lombar, devendo ser manejadas com tratamento e prevenção adequadas. Yang (2022) ainda pontua que esse estudo teve limitações, sendo elas, viés de memória, não verificação das informações e informações reprodutivas como gestações gemelares, abortos, natimortis e tempo de amamentação foram desconsideradas. Com base nessas limitações, podemos afirmar que o tema ainda tem muito a ser analisado.

2.3. PACIENTES FORMADORES DE CÁLCULOS RENAIS

Um fator de risco atualmente discutido é, como abordado por Esper (2022), a relação entre alterações de remodelamento ósseo em pacientes formadores de cálculos renais. Esses possuem área de DMO reduzida e maior risco de fraturas, no entanto, a magnitude desses achados difere dependendo da idade, sexo, estado menopausal e cálcio urinário.

O mesmo autor, avaliou por meio de Tomografia Computadorizada Quantitativa periférica de Alta Resolução (HR-pQCT) e Análise de Elementos Finitos (FEA), o volume de DMO, microarquiterua óssea e propriedades biomecânicas, da tíbia e rádio distal, em 106 formadores de cálculos renais, destes, 57 do sexo masculino e 49 mulheres pré-menopausadas, com idade média de 37 anos, e comparou com 106 pacientes hígidos correspondentes. Os formadores de cálculos exibiram valor trabecular significativamente reduzido e maior nível de separação trabecular quando comparados com os hígidos, e as mulheres do grupo de formadores de cálculos apresentaram volume de DMO significativo na tíbia distal. Concluindo que os achados sugerem que doença óssea representa evento precoce em formadores de cálculos, associado em parte com a excreção de cálcio e, majoritariamente, com a deterioração da microarquitetura do osso trabecular, especialmente entre mulheres, mas com redução dos parâmetros de força óssea entre os homens.

3. MORBIMORTALIDADE DAS FRATURAS

As fraturas por fragilidade, ou de baixa energia, decorrentes da degeneração do tecido ósseo, possuem como característica uma alta taxa de morbimortalidade. Levando essas mulheres a significativas perdas na qualidade de vida e redução geral do índice de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY), uma vez que, as fraturas promovem complicações limitantes, como redução da mobilidade, podendo deixar o paciente acamado, com comprometimento do estado psíquico e emocional, causando depressão, dor crônica e outros transtornos.

A prevalência de osteoporose sobe de 2%, em mulheres com 50 anos, para 25% aos 80 anos, e por consequência, as fraturas também aumentam, sabe-se que no Reino Unido mais de 3 milhões de mulheres sofrem de osteoporose e as projeções sugerem que a incidência de fraturas por fragilidade deverá aumentar 21% a partir de 2020, 230,000 fraturas por ano.

Segundo a NAMS (2021), mais de 2 milhões de fraturas relacionadas à osteoporose acontecem a cada ano nos Estados Unidos da América, incluindo mais de 700,000 fraturas clínicas vertebrais e 300,000 fraturas de quadril, resultando em mais de 500,000 hospitalizações. Sendo a maioria em mulheres menopausadas com dois terços sendo após os 75 anos. Para uma mulher branca norte-americana aos 50 anos, o risco de sofrer uma fratura osteoporótica em sua vida restante foi estimado em 40%, para quadril, antebraço, e fratura sintomática de vértebra de 17,5%, 16%, e 15,6%, respectivamente. Com relação ao risco de fraturas de quadril ao longo da vida, o risco para norte-americanas brancas é 17%, para hispânicas norte-americanas é 14% e para negras norte-americanas é 6%. Tendo em vista essa alta prevalência de fraturas, de mulheres pós-menopausadas, é importante esclarecer as características que definem a morbimortalidade dessas patologias.

Fraturas de quadril, as quais ocorrem em idade média de 82 anos, geram um déficit particularmente devastador, resultando em um custo e incapacidade maiores do que de todas as outras fraturas combinadas. Fraturas de quadril causam aumento de 25% da mortalidade em 1 ano do incidente, até 25% das mulheres requerem cuidado a longo prazo, e 50% terão algum prejuízo da mobilidade. Fraturas em outros sítios, incluindo coluna, úmero e pelve, também resultam em séria morbidade. Fraturas vertebrais múltiplas ou severas, podem causar dor substancial, perda de peso, curvatura exagerada da coluna torácica (Cifose), movimentação restrita e

função pulmonar prejudicada, além das fraturas vertebrais existentes aumentarem 5 a 7 vezes o risco de fraturas vertebrais subsequentes, tendo um risco relativo de mortalidade tão alto quanto as fraturas de quadril (The North American Menopause Society, 2021).

Outro fator de extrema importância e relevância para a morbimortalidade desses pacientes é a questão do fenômeno de fraturas subsequentes a uma primeira fratura. Foi observado um fardo considerável causado por hospitalizações relacionadas com fraturas. Aproximadamente 80% dos pacientes sofreram pelo menos uma hospitalização relacionada com a fratura, num seguimento de 12 meses. A análise mostrou ainda que 30% dos pacientes com uma fratura vertebral/femoral anterior sofrem outra fratura durante um seguimento de cerca de 2 anos, sendo que quase 20% dos pacientes tiveram uma fratura recorrente nos primeiros 12 meses após a fratura incidente (Mevius et al, 2021).

Ainda ressaltando a gravidade da morbidade das fraturas por fragilidade. A NAMS (2021), conclui que dores crônicas pós fratura, perda de mobilidade, alteração da percepção de imagem corporal, e perda da independência podem ter fortes efeitos sobre a auto estima e humor da paciente acometida.

Um estudo recente identificou as diferenças na qualidade de vida de mulheres acima dos 65 anos diagnosticadas com osteoporose, em comparação à população geral, por meio de estudo transversal com entrevista pessoal, utilizando o questionário de saúde EQ-5D, os resultados apontaram que com relação à dor/desconforto, ansiedade e depressão, as mulheres com osteoporose acima de 65 anos de idade possuem uma qualidade de vida pior comparada a população geral (Pastor-Robles et al, 2022).

4. MELHORES FORMAS DE AVALIAR RISCO DE FRATURA

Por conta dos graves fatores de morbimortalidade relacionados às fraturas por fragilidade nas mulheres pós-menopausadas, a prevenção se mostra importante para a melhora da saúde individual e pública. Um primeiro passo para a formulação de

boas terapias e políticas públicas de prevenção é fazer uma adequada estratificação de risco para fraturas nessas pacientes menopausadas com osteoporose.

4.1. ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A avaliação inicial inclui uma história detalhada para avaliar fatores de risco clínicos de fratura e causas secundárias de perda óssea, um exame físico minucioso e testes laboratoriais de rotina. A história deve ser centrada em fraturas de fragilidade, perda de altura, medicamentos associados à perda óssea, tabagismo, ingestão de álcool, pedras nos rins, quedas, e história familiar de osteoporose e/ou fratura de quadril. Os pacientes devem ser avaliados por condições médicas coexistentes que possam contribuir para a perda óssea, tais como artrite reumatóide, hipertireoidismo, doença celíaca, entre outras. A avaliação laboratorial inicial inclui a creatinina sérica, cálcio, fósforo, magnésio, 25-hidroxivitamina D, e função hepática. Se clinicamente indicado inclui-se hemograma completo, PTH, TSH, eletroforese de proteínas séricas e cálcio e cortisol livre na urina de 24 horas. Se identificada cifose ou 2,5 cm ou mais de altura perdida, as radiografias da coluna toracolombar devem ser obtidas para excluir a presença de fraturas de compressão vertebral. (Lupsa et al, 2015)

4.2. AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA) com medições do quadril (colo de fêmur e quadril total) e coluna é o método preferencial para diagnóstico da osteoporose, aferindo a DMO e calculando o T-score, dessa forma, prevê o risco futuro de fraturas e monitora pacientes. O T-score, valor usado para o diagnóstico de osteoporose, é calculado ao subtrair a média de DMO do referencial de uma população de adultos jovens pela DMO do paciente, e dividir pelo desvio padrão de uma população de adultos jovens. (Lupsa et al, 2015).

O diagnóstico, pela DMO, de massa óssea normal, osteopenia, e osteoporose é baseado na classificação diagnóstica da OMS. Essa classificação deve ser usada para mulheres pós-menopausadas (Tabela 1) e o diagnóstico de osteoporose pode ser feito em fraturas por fragilidade prévias, mesmo que a DMO esteja normal, pois esse tipo de fratura não ocorreria em indivíduos saudáveis. (Lupsa et al, 2015).

Tabela 1 - Classificação diagnóstica de Osteoporose da Organização Mundial da Saúde.

Terminology	T-score definition
Normal	T ≥ -1.0
Osteopenia	-2.5 < T < -1.0
Osteoporosis	T ≤ -2.5
Severe osteoporosis	T ≤ -2.5 in the presence of one or more fragility fracture

Fonte: Ahmed and Al-Dadah, 2022.

4.3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURAS

Todas as mulheres pós-menopausadas deveriam ser avaliadas clinicamente para o risco de osteoporose, por meio de uma avaliação de fatores de risco clínicos independentes da DMO, capaz da predição de fraturas e determinação da necessidade de se testar a DMO. (Lupsa et al, 2015)

Foram identificados também fatores de risco clínicos convencionais, os quais focam mais em estimar o risco de fraturas do que no diagnóstico por baixa DMO, que já foram revisados e adotados no Reino Unido com as atuais diretrizes incentivando a detecção de novos casos com o uso de fatores de risco clínicos.(Asprey e Hill, 2019).

Segundo Aspray (2015), a análise dos riscos para fraturas pode ser dividida em três estágios de avaliação de risco de osteoporose e tratamento. No primeiro, fatores de risco clínicos devem ser levantados para identificar e avaliar aqueles que mais vão precisar de tratamento, junto de como e quando avaliar, posteriormente definir por prioridade de tratamento aqueles que serão contemplados com a maior redução de risco absoluta, que é estimada por meio de testes clínicos randomizados controlados baseados na DMO, mas que poderiam também ser estimadas por meio dos fatores de risco clínicos, uma vez que esses passassem pelos mesmos testes clínicos controlados, e por fim qual tratamento (Tabela 2).

Tabela 2 - Sequência da avaliação do risco de fratura como um instrumento para a escolha do tratamento

Fonte: Aspray, 2015

O ´´Quem?``: Deve-se avaliar o risco para fraturas em mulheres com 65 anos ou mais e homens com 75 anos ou mais. Para pacientes com mais de 50 anos portadores de fatores de risco clínicos (Tabela 3) devem ser avaliados para risco de fraturas. Se 40-50 anos, só na presença de fatores de risco de extrema relevância, como terapia com glicocorticóides, menopausa precoce não tratada ou fratura por fragilidade prévia. (Aspray, 2015)

O ´´Como?``: Deve-se usar o FRAX ou QFracture para estimar risco em 10 anos, mas lembrando que será subestimado o risco de fraturas em caso de múltiplas fraturas, alta ingesta alcoólica, obesidade, grande tabagista, alta dose de glicocorticóides e causas secundárias de osteoporose. (Aspray, 2015)

O ´´Quando?``: Risco de fratura não deve ser recalculado dentro de 2 anos a menos que o risco original estivesse próximo de um limiar de intervenção para tratamento proposto ou tenha havido alteração dos fatores de risco da pessoa, por exemplo, fratura. (Aspray, 2015)

Atualmente mais de 30 ferramentas para predição do risco de fraturas, as quais utilizam fatores de risco clínicos esqueléticos e não esqueléticos, já foram desenvolvidas (Aspray, 2015)

Tabela 3 - Fatores de risco clínicos maiores

Previous fragility fracture[a]
Oral or systemic glucocorticoids[a]
Untreated early menopause (or male hypogonadism)[a]
History of falls[b]
Family history of hip fracture[b]
Secondary osteoporosis[b]
Low BMI (<18.5 kg/m^2)[b]
Smoking[b]
Alcohol intake[b] Women: >14 units/week Men: 21 units units/week

Fonte: Asprey e Hill, 2019

4.4. FRACTURE RISK ASSESSMENT TOOL (FRAX)

A ferramenta de avaliação de risco de fratura (FRAX) é um algoritmo preditivo desenvolvido pela Universidade de Sheffield, no Reino Unido, que leva em conta fatores de risco clínico, com ou sem adição da DMO, ela oferece uma probabilidade do risco de fraturas de quadril ou do tipo osteoporótica maior, dentro de 10 anos, e utiliza fatores de risco clínicos, como idade, gênero, altura, peso, fratura prévia, histórico familiar de fratura de quadril, tabagismo, uso de glicocorticóides, artrite reumatóide e fatores de risco para osteoporose secundária.

Mesmo o FRAX sendo a ferramenta mais usada no mundo e indicada pela OMS, ela ainda possui traços nos quais deve melhorar para evitar que fatores de risco importantes passem despercebidos, piorando a possibilidade de prevenção de possíveis fraturas.

Seus próprios idealizadores, notaram que a ferramenta subestima o risco de fraturas em pacientes com quedas frequentes em até 30% para cada queda adicional no ano anterior, além de não levar em consideração o quão recente foi uma última fratura, e não diferenciar o impacto potencialmente diferente do risco em janelas de tempo mais curtas ou longas, ao se fazer a estimativa de risco. (Barron et al, 2020)

4.5. A RELAÇÃO ENTRE DXA E O FRAX

A evidência de que a DMO melhora o desempenho do FRAX de maneira significativa é inconsistente, com pouca reclassificação de posições do baixo risco para o alto, e vice-versa, porém já foi argumentado que o DXA auxilia a refinar as

estimativas de risco de fratura na ferramenta e a diretriz de avaliação do risco de fraturas do NICE, recomenda que DMO deve ser usada para estimar risco de fraturas em populações jovens em risco de fraturas osteoporóticas (Aspray, 2015). Os resultados de um estudo de coorte retrospectiva feito de 2015 a 2017, que avaliou a relevância da DMO quando comparada aos resultados do FRAX de pacientes com fraturas de colo de fêmur, foi capaz de demonstrar que a DMO medida via DXA, ao ser usada junto ao FRAX, melhorou os resultados de avaliação de risco dos pacientes com fraturas de colo de fêmur submetidos ao estudo (Ahmed et al, 2022).

4.6. FERRAMENTAS ALTERNATIVAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO

O autor Aspray (2015) afirma que, além do FRAX existem também, a QFracture no Reino Unido, a qual não utiliza DMO em sua avaliação, a CAROC tool (Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canadá), e Garvan da Austrália, que foca em populações de idade avançada, são alguns exemplos de ferramentas alternativas ao FRAX. Já se foram avaliadas em outro estudo 48 diferentes ferramentas, dessas 20 haviam sido externamente validadas e 6 testadas mais de uma vez em cenários com população e metodologias adequadas, e nenhuma, nem mesmo aquelas que tinham maior grau de complexidade, teve desempenho de destaque. Ele reitera que ainda são poucos os estudos que comparam as diferentes ferramentas, e serão necessários mais estudos de calibração para provar a robustez dessas ferramentas e a capacidade delas de colaborar com as decisões terapêuticas, independentemente da DMO.

4.7. FRAX VERSUS QFRACTURE

Segundo Aspray (2015), as principais diferenças entre as duas ferramentas, estão no fato de que: O FRAX é utilizado em diferentes países, enquanto a QFracture foi desenvolvido e é utilizado apenas no Reino Unido; A faixa etária do FRAX é de 40-90 anos, enquanto do QFracture é de 30-99 anos; Ambas a ferramentas estimam o risco de fratura em 10 anos, mas o QFracture também estima o risco anual; FRAX pode encontrar o risco baseado nos fatores de risco clínicos somados a DMO, já o QFracture não utiliza DMO; O QFracture utiliza uma gama maior de fatores de risco

clínicos; FRAX utiliza dados binários para todas as variáveis, exceto idade, peso, altura e DMO (por exemplo: fumante/não fumante), enquanto que QFracture inclui "resposta de dose" para algumas variáveis (por exemplo: se fumante, qual carga tabágica?).

4.8. DETERMINANTES IMINENTES DE RISCO DE FRATURA

Atualmente, a maioria das ferramentas de avaliação do risco de fraturas, se propõem a estimar o risco do paciente sofrer fraturas a longo prazo, como o FRAX, que calcula o risco em 10 anos. Barron et al (2020), propôs encontrar meios de avaliar o risco de fraturas em um período menor, mais especificamente em 1 ano, que chamaram de risco iminente de fraturas.

Os mesmos observaram que é possível identificar mulheres menopausadas com osteoporose e em risco iminente de fraturas ao focar na DMO, histórico de fraturas, histórico de quedas, assim como fatores que afetam a função física e saúde de forma geral, como idade avançada. E que, os fatores chaves para prever risco iminente de fraturas, se tratavam de baixa DMO, fraturas prévias, idade, estado geral de saúde ruim, quedas prévias, comorbidades específicas que influenciam a função física e cognitiva (ambas sendo fatores de risco para quedas), e outros fatores relacionados a quedas, sendo que incluir o quão recente foi a fratura pode aumentar a sensibilidade da predição ao identificar pacientes com risco iminente adicionais.

Tendo em vista esses fatores e a relação deles com o estado clínico do paciente e suas eventuais mudanças, pode-se dizer que, os fatores de risco iminente tem caráter dinâmico, logo, para se fazer um bom acompanhamento e melhor identificar os riscos para fraturas é importante realizar avaliações anuais, as quais reduziriam as chances do médico subestimar esses fatores de risco flutuantes. (Barron et al, 2020)

Essas informações sobre o risco iminente de fraturas poderiam auxiliar na escolha do tratamento, no momento de se iniciar baseado no risco, e nas abordagens, como por exemplo, estimar que um paciente em risco iminente de fratura se beneficiaria mais de um agente formador ósseo, para rapidamente reduzir o risco de fratura, do que de uma terapia anti reabsortiva. (Barron et al, 2020)

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dominando os mecanismo fisiopatológicos da Osteoporose em seus níveis de complexidade e a integralidade da história natural da doença até seu último desfecho, as fraturas por fragilidade, e esclarecendo a relação de tais mecanismos com a menopausa e o hipoestrogenismo, vivenciado pela população mais afligida por tais fraturas, as mulheres menopausadas, é possível abranger todos os males sofridos por essas pacientes, e assim, elucidar as causas de morbimortalidade acarretadas pela osteoporose e suas fraturas subsequentes.

É evidente a necessidade de reconhecer as diferentes variáveis vinculadas a esses mecanismos, algumas delas ainda pouco estudadas e compreendidas, as quais podem acelerar a deterioração do tecido ósseo, levando a fraturas e toda a morbimortalidade que as acompanham tirando qualidade de vida das pacientes, logo, identificar e expandir as diferentes formas de se avaliar os riscos de fratura se apresenta como uma tarefa imprescindível para a prática clínica.

Com relação às diversas formas de realizar a avaliação do risco de fraturas, desde a anamnese e exame físico até as variadas ferramentas de cálculo, é possível afirmar que o uso dessas ferramentas, como o FRAX e o QFracture, poderiam beneficiar o Sistema Único de Saúde (SUS), principalmente no âmbito da saúde básica, ao permitir um grande potencial de avaliação do risco de fraturas, identificando pacientes elegíveis para tratamento e acompanhamento, deste modo, reduzindo os gastos públicos com fraturas por fragilidade e exames de diagnóstico por DMO, atualmente usados equivocadamente como forma de estimar risco, sendo uma medida ineficiente em termos de gastos na saúde pública, uma vez que muitos pacientes nem ao menos estão em risco importante de fraturas.

Porém, essas ferramentas, ainda precisam ser melhor estudadas, as submetendo a testes clínicos e estudos comparativos com dados estatísticos que comprovem eficácia e qualidade, além de serem expandidas com melhores formas de se estimar o risco a curto prazo e integrar os fatores clínicos de constante variação, relacionados com o prejuízo da saúde física e cognitiva, dessa forma, firmando o potencial delas de estimar risco e propor melhores decisões terapêuticas independente da DMO.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Aspray TJ, Hill TR. **Osteoporosis and the Ageing Skeleton.** Subcell Biochem. 2019;91:453-476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_16. PMID: 30888662.

Aspray TJ. **Fragility fracture: recent developments in risk assessment.** Ther Adv Musculoskelet Dis. 2015 Feb;7(1):17-25. doi: 10.1177/1759720X14564562. PMID: 25650086; PMCID: PMC4314300.

Barron RL, Oster G, Grauer A, Crittenden DB, Weycker D. **Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis.** Osteoporos Int. 2020 Nov;31(11):2103-2111. doi: 10.1007/s00198-020-05294-3. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32613410; PMCID: PMC7560920.

Elamin Ahmed H, Al-Dadah O. **Bone mineral density in fracture neck of femur patients: What's the significance?** World J Orthop. 2022 Feb 18;13(2):160-170. doi: 10.5312/wjo.v13.i2.160. PMID: 35317402; PMCID: PMC8891661.

Esper PLG, Rodrigues FG, Melo TL, Ormanji MS, Campos CM, Alvarenga JC, Caparbo VF, Carvalho AB, Pereira RMR, Heilberg IP. **Bone Density, Microarchitecture, and Estimated Strength in Stone Formers: A Cross-Sectional HR-pQCT Study**. Nephrol Dial Transplant. 2022 Mar 11:gfac128. doi: 10.1093/ndt/gfac128. Epub ahead of print. PMID: 35274705.

Föger-Samwald U, Kerschan-Schindl K, Butylina M, Pietschmann P. **Age Related Osteoporosis: Targeting Cellular Senescence.** Int J Mol Sci. 2022 Feb 28;23(5):2701. doi: 10.3390/ijms23052701. PMID: 35269841; PMCID: PMC8910503.

Ji MX, Yu Q. **Primary osteoporosis in postmenopausal women.** Chronic Dis Transl Med. 2015 Mar 21;1(1):9-13. doi: 10.1016/j.cdtm.2015.02.006. PMID: 29062981; PMCID: PMC5643776.

Li L, Wang Z. **Ovarian Aging and Osteoporosis.** Adv Exp Med Biol. 2018;1086:199-215. doi: 10.1007/978-981-13-1117-8_13. PMID: 30232761.

López-Gómez JJ, Pérez-Castrillón JL, García de Santos I, Pérez-Alonso M, Izaola-Jauregui O, Primo-Martín D, De Luis-Román DA. **Influence of Obesity on Bone Turnover Markers and Fracture Risk in Postmenopausal Women.** Nutrients. 2022

Apr 13;14(8):1617. doi: 10.3390/nu14081617. PMID: 35458178; PMCID: PMC9029584.

Lupsa BC, Insogna K. **Bone Health and Osteoporosis.** Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 Sep;44(3):517-30. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.002. PMID: 26316240.

Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2021 Sep 1;28(9):973-997. doi: 10.1097/GME.0000000000001831. PMID: 34448749.

McNamara LM. **Perspective on post-menopausal osteoporosis: establishing an interdisciplinary understanding of the sequence of events from the molecular level to whole bone fractures.** J R Soc Interface. 2010 Mar 6;7(44):353-72. doi: 13.1098/rsif.2009.0282. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846441; PMCID: PMC2842799.

Mevius A, Heidbrede T, Gille P, Pannen HD, Wilke T. **Real-world treatment and fracture incidence in postmenopausal women with severe osteoporosis at high risk of fracture: a retrospective claims data analysis.** GMS Ger Med Sci. 2021;19:Doc15. DOI: 10.3205/000302, URN: urn:nbn:de:0183-0003029

Nash Z, Al-Wattar BH, Davies M. **Bone and heart health in menopause**. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022 May;81:61-68. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.002. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35400590.

Pastor-Robles MB, Mayo-Íscar A, Cárdaba-García RM, Niño-Martín V. **Quality of Life in Women over 65 Years of Age Diagnosed with Osteoporosis.** Int J Environ Res Public Health. 2022 May 9;19(9):5745. doi: 10.3390/ijerph19095745. PMID: 35565140; PMCID: PMC9100229.

Radwan A, Shraim N, Elaraj J, Hamad A, Fatayer D, Jarar B, Johar A, Zriqah A. **Knowledge and compliance towards alendronate therapy among postmenopausal women with osteoporosis in Palestine**. BMC Womens Health. 2022 Apr 7;22(1):105. doi: 10.1186/s12905-022-01690-5. PMID: 35392893; PMCID: PMC8991824.

Saag KG, Geusens P. **Progress in osteoporosis and fracture prevention: focus on postmenopausal women.** Arthritis Res Ther. 2009;11(5):251. doi: 10.1186/ar2815. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19849819; PMCID: PMC2787277.

Yang Y, Wang S, Cong H. **Association between parity and bone mineral density in postmenopausal women.** BMC Womens Health. 2022 Mar 23;22(1):87. doi: 10.1186/s12905-022-01662-9. PMID: 35321721; PMCID: PMC8944100

IMPACTOS ACERCA DO RASTREIO CONTRA O CÂNCER DO COLO DE ÚTERO DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19 NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

Gabriela Grilli Bastos[1]

Prof. Dr. Gustavo Maximiliano Dutra da Silva [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.

e -mail: gabby.gbastos@hotmail.com ;

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. Dia 26 de fevereiro de 2020, foi identificado o primeiro caso importado no Brasil, no município de São Paulo. A experiência da China mostrou que intervenções não farmacológicas, que incluem diversas formas de distanciamento social, desde o isolamento de casos e contatos, até o bloqueio total, poderiam conter a epidemia e com isso foram recomendadas medidas restritivas e a consequente redução do número de consultas de rotina, além da não realização de exames de rastreio como o Papanicolaou poderiam aumentar os casos de lesões cervicais de papilomavírus humano (HPV) e neoplásicas. **Método:** Um estudo transversal e retrospectivo, realizado através de dados obtidos pelo Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) e pelo painel da COVID-19 ofertado, acessados através do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). **Resultados e Discussão:** Inicialmente, foram comparados intervalos de 2019 a 2020 (março a fevereiro) com relação a quantidade de exames citopatológicos realizado em São Paulo com os dados coletados na base do DATASUS. O resultado obtido nas pesquisas realizadas evidenciou que os exames citopatológicos realizados no ano de 2019 foi maior do que no mesmo período em 2020. A análise feita mostra uma acentuada redução da realização do exame preventivo no Município de São Paulo. O período contrastado por essa coincide com os dados relacionados à pandemia por COVID-19. **Conclusão:** O atual estudo corrobora para compreensão desse cenário pandêmico e seus

impactos, por meio de análises comparativas, além de fortalecer a importância da realização do exame preventivo na redução da neoplasia cervical.

Palavras-chave: Câncer do Colo de Útero. Neoplasia cervical. Pandemia. COVID-19.

INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença causada pelo novo tipo de coronavírus (CoV), o SARS-CoV-2, pertencente a uma ampla família de vírus causadores de infecções respiratórias agudas, desde as mais brandas até as mais graves e potencialmente fatais, como no caso da Covid-19 (BRASIL, 2020).

O surto do novo coronavírus (2019-nCoV) fez com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse em 30 de janeiro de 2020 uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Sendo assim, em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi declarada pela OMS como uma pandemia (OPAS, 2020).

O SARS-CoV-2 é transmitido de três modos: contato, gotículas ou por aerossol. Apesar da letalidade da doença causada pelo SARS-CoV-2 ser mais baixa se comparada a outros coronavírus, por sua alta transmissibilidade e tempo de incubação prolongado resultaram em uma intensa dispersão dos casos, ocasionando um maior número absoluto de mortes. O primeiro caso significativo confirmado em território nacional ocorreu dia 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo, de um brasileiro do sexo masculino com 61 anos de idade, vindo da Itália. Após 25 dias desta primeira confirmação, todas os demais estados brasileiros já haviam notificado casos da doença (MS, 2020).

Dessa forma, diante da emergência ocasionada pelo coronavírus, foram preconizadas pelo Ministério da Saúde medidas de biossegurança como: (1) distanciamento social; trata-se de uma estratégia importante quando há indivíduos já infectados, mas ainda assintomáticos, que não sabem que são portadores da doença, além de evitar aglomeração e maior disseminação do vírus, (2) higienização das mãos; a transmissão ocorre quando as mãos contaminadas tocam mucosas da boca, do nariz ou dos olhos, dessa forma é de suma importância a frequência com que as mãos são lavadas, (3) etiqueta respiratória; consiste em um conjunto de medidas como cobrir o nariz com lenço de papel ou com o antebraço ao tossir ou espirrar e descartar adequadamente o lenço utilizado, evitar tocar nos olhos, nariz e boca com as mãos não higienizadas, evitar abraços, beijos e apertos de mãos e evitar aglomerações, (4) uso de máscaras; uma barreira eficaz no impedimento de propagação do vírus através da fala, espirros e tosses. (5) Limpeza e desinfecção de ambientes; (6) isolamento em casos suspeitos e confirmados e (7) quarentena dos contatos dos casos de Covid-19 (SBMFC, 2020). Com a adesão da quarentena, as

pessoas permaneceram mais reclusas em suas moradias. Logo, os acompanhamentos médicos de urgência e emergência foram mantidos, mas as consultas de rotina se tornaram mais escassas, restritas e distantes da população, além também de haver um redirecionamento dos profissionais de saúde para o enfrentamento da pandemia.

Seguindo essa linha de raciocínio, com o declínio das consultas de rotina – houve uma redução na quantidade de exames, avaliação médica periódica e rastreio para diversas patologias, e consequentemente uma diminuição no rastreio do câncer de colo de útero. É valido exemplificar que o rastreamento é uma tecnologia da Atenção Primária objetivando a identificação de pessoas aparentemente saudáveis que podem estar sob maior risco de doença (INCA, 2016).

Ressaltando que o método de rastreio para o câncer de colo uterino no Brasil é o exame citopatológico (exame de Papanicolaou), o qual detecta lesões precoces causadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) antes que a mulher tenha sintomas, é um teste de elevada acurácia e efetividade, custo unitário relativamente baixo, no valor de 13,72 reais, de acordo com a Tabela Unificada do SUS (Sistema Único de Saúde, 2022). Deve ser ofertado às mulheres ou qualquer pessoa com colo de útero, pelo SUS, na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram a sexarca.

Portanto, conclui-se a importância do rastreamento e detecção precoce do câncer do colo do útero, visto que não há sintomas em estágio inicial podendo aparecer mais tardiamente sinais de alerta como sangramentos fora do período menstrual, dor após relação sexual e corrimento vaginal excessivo (INCA, 2016); que devem ser vigiados com cuidado durante o dia a dia. Além disso, em alguns países desenvolvidos onde o rastreio para o câncer do colo do útero foi implementado com qualidade, cobertura, tratamento e seguimento das mulheres, reduziu em 80% a incidência de câncer do colo uterino (WHO, 2007).

Dessa forma, o presente estudo teve como finalidade apontar os impactos acerca do rastreio contra o câncer do colo de útero durante a pandemia da Covid-19 no município de São Paulo e suas prováveis consequências acerca da restrição dos serviços de saúde.

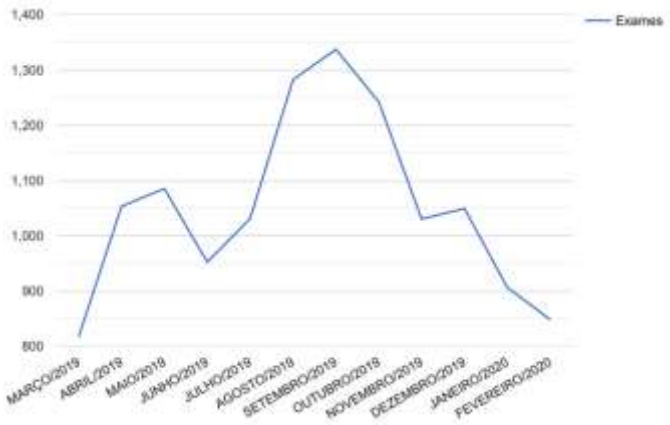
MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é do tipo transversal e retrospectivo. Foi realizado coleta de dados e análise na plataforma de divulgação pública do Sistema Único de Saúde DATASUS (Brasil), por meio da ferramenta *online* de tabulação TABNET, transformando todas as informações coletadas em material que possa ser analisado, para assim, facilitar a leitura e simplificar o acesso de dados a todos que necessitarem para elaboração de programas estratégicos de atuação em saúde e a decisão fundamentada em evidências. Na TABNET, foi coletado dados do SISCAN (Sistema de Informação do Câncer) no que tange ao número de exames citopatológicos cérvico-vaginais e microflora para rastreamento no município de São Paulo nos períodos de março de 2019 a fevereiro de 2020 (período pré-pandemia) e entre março de 2020 a fevereiro de 2021 (período em que se instala a pandemia de Covid-19 e prosseguimento da mesma), em mulheres de 25 a 64 anos de idade. No mês de fevereiro foi iniciada a vacinação contra a Covid-19 em São Paulo e por isso foi escolhido como mês final da busca de dados.

RESULTADOS

Inicialmente, foram comparados intervalos de 2019 a 2020 (março a fevereiro) com relação a quantidade de exames citopatológicos realizado no município de São Paulo com os dados coletados na base do DATASUS. O resultado obtido nas pesquisas realizadas evidenciou que os exames citopatológicos realizados no ano de 2019 foi maior do que no mesmo período em 2020. A análise feita mostra uma acentuada redução da realização do exame preventivo no município de São Paulo. O período contrastado por essa coincide com os dados relacionados à pandemia por COVID-19.

Gráfico 1: Quantidade de exames citopatológicos realizados entre março de 2019 a fevereiro de 2020.



Fonte: DATASUS, 2022

Sendo assim, é importante salientar os dados obtidos acerca do período pré-pandemia. Constatou-se, que a média de exames citopatológicos realizados por mês durante 12 meses analisados foi de 1.052.

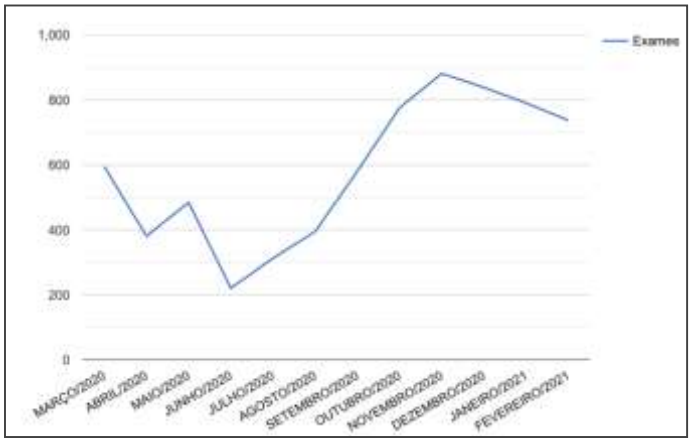
Tabela 1: Quantidade de exames citopatológicos realizados entre março de 2019 a fevereiro de 2020.

Mes/Ano competencia	Exames
Total	12.632
MARÇO/2019	817
ABRIL/2019	1.053
MAIO/2019	1.085
JUNHO/2019	952
JULHO/2019	1.031
AGOSTO/2019	1.282
SETEMBRO/2019	1.337
OUTUBRO/2019	1.242
NOVEMBRO/2019	1.030
DEZEMBRO/2019	1.049
JANEIRO/2020	906
FEVEREIRO/2020	848

Fonte: DATASUS, 2022

Além disso, a média dos exames realizados, no período de pandemia e antes da aplicação das vacinas, por mês durante 12 meses analisados foi de 583.

Gráfico 2: Quantidade de exames citopatológicos realizados entre março de 2020 a fevereiro de 2021.



Fonte: DATASUS, 2022

Tabela 2: Quantidade de exames citopatológicos realizados entre março de 2020 a fevereiro de 2021.

Mes/Ano competencia	Exames
Total	6.992
MARÇO/2020	595
ABRIL/2020	381
MAIO/2020	484
JUNHO/2020	221
JULHO/2020	313
AGOSTO/2020	395
SETEMBRO/2020	581
OUTUBRO/2020	776
NOVEMBRO/2020	881
DEZEMBRO/2020	838
JANEIRO/2021	790
FEVEREIRO/2021	737

Fonte: DATASUS, 2022

Gráfico 3: Quantidade de casos confirmados de infecção por COVID-19 entre março de 2020 a abril de 2021 no Estado de São Paulo.

Fonte: e-SUS VE/DVE/COVISA/SMS-SP. Data de atualização: 11/10/2022.

Ademais, a pesquisa informou a quantidade de casos confirmados da Covid-19 durante o período de pandemia, no Estado de São Paulo. Observou-se um aumento expressivo do número de casos no mês de maio de 2020, com um declínio progressivo até outubro de 2020.

Também se observou um aumento, novamente, entre novembro de 2020 e janeiro de 2021 com queda em fevereiro do mesmo ano.

DISCUSSÃO

No presente estudo nota-se uma queda na taxa de exames de citologia realizados entre o período pré-pandemia (março de 2019 a fevereiro de 2020) e durante a pandemia (março de 2020 a fevereiro de 2021) no município de São Paulo. Enquanto no período pré-pandemia foram realizados em média 1.052 exames mensais (Tabela 1), durante a pandemia esse número foi reduzido para 583 (Tabela 2). Em comparação, de acordo com os dados fornecidos pelo DATASUS, analisando a quantidade de exames citopatológicos mensais entre 2019 e 2020 no estado de São Paulo, é possível concluir que também houve uma queda expressiva de exames realizados. Em 2019, foram realizados em média 55.056 exames mensais, enquanto que em 2020 apenas 32.797, totalizando uma redução de 40% na taxa de realização de citologias.

Por certo, os efeitos da pandemia da COVID-19 na população geram consequências para a área da saúde. Além do impacto da pandemia em si, a restrição do contato interpessoal faz com que a busca pelos serviços de saúde torna-se de menor prioridade, a fim de evitar a contaminação. Nesse sentido, alguns órgãos de saúde como o Conselho Federal de Medicina (CFM) e a Agência Nacional de Saúde (ANS) pronunciaram-se aconselhando que consultas, exames e procedimentos que não possuíssem caráter de urgência, fossem postergados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O câncer de colo do útero, apesar de prevenível, é o terceiro tipo de tumor mais prevalente em mulheres no Brasil e com altas taxas de incidência e de mortalidade. Acometendo cerca de 16.710 mulheres em novos casos e causando 6.627 mortes em 2020 (INCA, 2022). Dessa forma, os programas oferecidos pelo SUS, apesar de muita das vezes falho, demonstram redução no avanço do câncer, bem como em sua mortalidade.

Contudo, a pesquisa mostrou que no município de São Paulo o número de exames realizados nos meses de abril a outubro de 2020 reduziu uma taxa de 39,47% quando comparados ao mesmo período pré-pandemia. Essa redução corresponde ao primeiro período de maior pico de incidência de coronavírus no município de São Paulo, que é demostrado na tabela 2. Logo, a pandemia impactou negativamente no rastreio de câncer de colo de útero o que pode levar a um diagnóstico tardio, já que o medo da contaminação pelo coronavírus desencorajou uma parcela da população a procurar Unidades de Saúde.

O Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) em concordância com a ANS, admitiu uma nota técnica recomendando que os profissionais de saúde orientem as pessoas a não procurarem os serviços de saúde para rastreamento de câncer, apontando que coletas de exame citopatológico e realização de mamografia sejam remarcados para quando houver uma diminuição nos casos novos e óbitos por COVID-19 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Essa instrução pode ter auxiliado na diminuição da procura por mulheres pelo rastreio do câncer do colo de útero no município de São Paulo, como apontado nos resultados da pesquisa.

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo possibilitou identificar a quantidade de exames de rastreamento de câncer cervical nos anos de 2019, 2020 e início de 2021, no Município de São Paulo, e estabelecer uma comparação entre esses períodos. Como impacto do coronavírus no rastreio de câncer de colo uterino, as evidências demonstraram uma redução de 44,65% na realização de exames citopatológicos antes e durante a COVID-19.

Portanto, no cenário atual pós pandemia, faz-se necessária a implementação de novas estratégias na captação para o rastreamento, melhorando sua cobertura, além de realizar uma busca ativa das mulheres que deixaram de fazer o exame de rastreamento das lesões precursoras ou relacionadas ao câncer de colo uterino, de forma a superar a histórica limitação decorrente da pandemia.

O atual estudo corrobora para compreensão desse cenário e seus impactos, por meio de análises comparativas, além de fortalecer a importância da realização do exame preventivo. Sendo assim, é imprescindível estratégias de saúde que possam suprir os prejuízos causados, além de estimular a comunidade acadêmica a desenvolver pesquisar em políticas de educação e saúde, a fim de melhorar a qualidade do serviço público de saúde no contexto de rastreio e diagnóstico precoce do câncer do colo de útero e reduzir os efeitos do atraso ou não realização dos serviços de ginecologia, assegurando assim os cuidados à saúde da mulher.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016. Acesso em: 25 set. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). Junho 19, 2020. Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/06/BMJ-22-6-20.pdf> Acesso em: 22 set. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento (**Série A: Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Primária no29**). Brasília, 2010. Acesso em: 22 set. 2022

FRANÇA, Giovanni**. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020**. Scielo, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/zNVktw4hcW4kpQPM5RrsqXz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 26 set. 2022

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/>. Acesso em: 27 set. 2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O que é a Covid-19**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>. Acesso em: 22 set. 2022

OLIVEIRA A, et al. Infecção pelo HPV- Rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas. **FEBRASGO POSITION STATEMENT**, 2021. FEMINA 2021; 49(3): 166-72.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) /OMS. **Doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19)**. Disponível em: < https://www.paho.org/pt/doenca-causada-pelo-novo-coronavirus-covid-19>. Acesso em: 26 set. 2022

SECRETARIA DA SAÚDE. COVID-19. Disponível em <https://coronavirus.rs.gov.br/o-que-e>. Acesso em: 25 set. 2022

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/publicacoes-sobre-covid-19-para-medicos-de-familia-e-comunidade/ >. Acesso em: 26 set. 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cancer Control. Knowledge into ation. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824> WHO guide for efective pogrammes. Switzerland: WHO, 2007. Acessado em: 25 set. 2022

IMPACTOS DA PANDEMIA DO COVID-19 E SUAS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

Giuliana Gnutzmans Cardinali [1]
Dra Patrícia Gouvea Ferraz [2]
Prof. Ms. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira [3]

[1]Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas
[2]Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas
[3]Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas

RESUMO

A nova atualização do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR) caracteriza o Transtorno do Espectro Autista (TEA) como uma condição do neurodesenvolvimento, que envolve prejuízos na comunicação e interação social; assim como presença de padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades. Esta condição não possui cura, mas possui diversas formas de tratamento a fim de melhorar o prognóstico do indivíduo. Com a pandemia do COVID-19, o tratamento do paciente com TEA teve que ser adaptado, uma vez que foi estabelecido o regime de quarentena no Brasil. Este estudo tem como objetivo identificar as novas formas de tratamento adaptadas ou desenvolvidas com o objetivo de manter o tratamento do paciente com TEA, mesmo à distância imposta pela pandemia do COVID-19. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa que teve como base eletrônica de dados MedLine/Pubmed (US National Library of Medicine) e SCIELO, utilizando terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde. Após a pesquisa, foi realizada uma avaliação e correlação dos resultados encontrados. Pesquisas futuras devem continuar a explorar a viabilidade de avaliações e intervenções via telessaúde com pessoas com TEA para tornar o acesso a serviços e intervenções de avaliação mais viáveis para as famílias, reconhecendo a exclusão digital que isso pode criar.

Palavras-chave: COVID-19; Infecção SARS-CoV-2; Doenças 2019nCoV; Pandemia COVID 19; Autismo; Asperger; Transtorno do Espectro Autista; TEA.

SUMMARY

The new update of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR) characterizes Autism Spectrum Disorder (ASD) as a neurodevelopmental condition, which involves losses in communication and social interaction; as well as the presence of restrictive and repetitive patterns of behavior, interests and activities. This condition has no cure, but has several forms of treatment in order to improve the individual's prognosis. With the COVID-19 pandemic, the treatment of the patient with ASD had to be adapted, once quarantine regime was established in Brazil. This study aims to identify new forms of adapted treatment or developed in order to maintain the of patients treatment with ASD, even at distance imposed by the COVID-19 pandemic. For this reason, a integrative bibliographic review was carried out using MedLine/Pubmed (US National Library of Medicine) and SCIELO electronic databases, using terminologies registered in the Health Sciences Descriptors created by the Virtual Health Library. After the research, an evaluation and correlation of the results found was carried out. Future research should continue to explore the feasibility of telehealth assessments and interventions with people with ASD to make access to assessment services and interventions more affordable for families, recognizing the social exclusion this can create.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 Infection; 2019-nCoV Diseases; COVID 19 Pandemic; Autism; Asperger; Autism Spectrum Disorder; ASD.

CARACTERIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

A nova atualização do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5-TR) caracteriza o Transtorno do Espectro Autista (TEA) como sendo uma condição do neurodesenvolvimento que envolve prejuízos na comunicação e interação social, assim como a presença de padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades. Estas alterações geralmente se manifestam por volta dos primeiros anos de vida. (American Psychiatric Association, 2014).

Em meados de 1930, o TEA era definido de outra forma. Ele foi citado pela primeira vez pelo pediatra austríaco Hans Asperger, que chegou a este conceito estudando crianças e adolescentes com prejuízo nas habilidades sociais e de comunicação. (Asperger, 1938). As pesquisas sobre este assunto continuaram com Leo Kanner, em 1943, que realizou um estudo com 11 indivíduos e identificou neles uma incapacidade de relacionamento interpessoaL e com o ambiente, desde o início da vida. Também observou que os pacientes tinham uma maneira diferente de se relacionar com o ambiente, incluindo maneirismos motores estereotipados, resistência à mudança e insistência na monotonia. Além disso, estes pacientes apresentavam dificuldades em outros aspectos, como em habilidades de comunicação, incluindo inversão de pronomes (dificuldade de desenvolver um sentido do “eu” e do “eles”) e a ecolalia, tendência ao eco na linguagem (Kanner, 1943).

Depois dos anos 40, mesmo com o desenvolvimento da ciência e com as pesquisas realizadas sobre o tema, na década de 50 e 60, ainda acreditava-se que as crianças que nasciam com o distúrbio autístico do contato afetivo, eram filhos de pais não emocionalmente responsivos aos seus filhos. Com o passar dos anos, essas crenças foram deixadas de lado, por mais que ainda persistam em algumas regiões do mundo, como Europa e América Latina (Klin, 2006).

Tendo em mente que o TEA é uma condição que atualmente não possui cura, muitos estudos e ações governamentais foram criadas a fim de amenizar seus efeitos na vida do indivíduo. No ano de 2012, a Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES-SP) lançou um edital para exigir que as instituições especializadas em atendimento de pacientes com TEA, tivessem psicólogos especializados em terapia cognitivo-comportamental e fonoaudiólogos especializados em linguagem pragmática.

Além deste edital, no mesmo ano foi lançada a Lei no 12.764/2012, da Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista, que declarava os direitos do indivíduo autista, concedendo-lhe cobertura de atendimento multiprofissional, nutrição adequada, acesso à medicamentos, entre outros (Pimenta, 2019). Estas ações são de suma importância para auxiliar no melhor prognóstico possível para o indivíduo autista. Prognóstico este que se traduz em um paciente que consiga viver de uma forma independente, além das ações também buscarem auxiliar as famílias e comunidade ao redor do indivíduo.

Muitas formas de tratamento foram desenvolvidas, mas todas exigiam o contato presencial do paciente com o profissional de saúde. Com a pandemia por COVID-19, esse contato presencial se tornou contraindicado pelo Ministério da Saúde, visando proteger o paciente e o médico. Com isso, uma maneira já existente de atendimento foi aprimorada para conseguir manter o contato e tratamento dos indivíduos com TEA, a Telemedicina.

A Telemedicina é definida como: “o uso das tecnologias de informação e comunicação na saúde, viabilizando a oferta de serviços ligados aos cuidados com a saúde (ampliação da atenção e da cobertura), especialmente nos casos em que a distância é um fator crítico” (Maldonado, 2016). No Brasil, a telemedicina foi formalizada no ano 2002 pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), através da Resolução 1643. Contudo, apenas em 15 de Abril de 2020, com a pandemia por COVID-19, a telemedicina foi corretamente regulamentada pela Lei Nº 13.989, cujo artigo 1º é: “Esta Lei autoriza o uso da telemedicina enquanto durar a crise ocasionada pelo coronavírus (SARS-CoV-2).”.

Como, então, usar a telemedicina para auxiliar o tratamento do indivíduo autístico ? Esta é a grande questão. O estudo realizado por Cleonice Bosa, definiu o tratamento do autismo em quatro pilares: 1) estimular o desenvolvimento social e comunicativo; 2) aprimorar o aprendizado e a capacidade de solucionar problemas; 3) diminuir comportamentos que interferem com o aprendizado e com o acesso às oportunidades de experiências do cotidiano; e 4) ajudar as famílias a lidarem com o autismo. Estas etapas do tratamento podem ser trabalhadas de diversas formas, as quais serão abordadas a seguir.

1. ESTIMULAR O DESENVOLVIMENTO SOCIAL E COMUNICATIVO

A escolha apropriada para estimular o desenvolvimento social e comunicativo depende das habilidades da criança e do grau de desenvolvimento. Recursos como o de Sistema de Sinais, de Makaton, utilizado no Reino Unido, incorpora símbolos e sinais para auxiliar na comunicação. Outro sistema existente é o de figuras, que exige menos habilidade cognitiva, linguística ou de memória, já que as imagens refletem as necessidades e/ou interesses do indivíduo bastando apontar para a figura de interesse. Um exemplo deste sistema é o PECS (*Picture Exchange Communication System*), onde a criança participa ativamente utilizando as figuras para conseguir algo desejado.

Outra técnica existente é a de se utilizar dispositivos de comunicação computadorizados, com o foco de ativar a alternância dos interlocutores e em encorajar a interação. Por meio de teclados intercambiáveis, as crianças conseguem progredir gradualmente a partir de um teclado com apenas um símbolo, até o uso de múltiplos símbolos ajustados de forma personalizada para o ambiente, necessidades ou interesses do indivíduo. Este formato permite melhor visualização e compreensão do indivíduo.

Além dos métodos visuais e de linguagem, outra maneira de encorajar o desenvolvimento social e comunicativo é o método TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children*). O TEACCH se baseia na adaptação do ambiente, com o objetivo de facilitar a compreensão da criança em relação ao seu local de trabalho e ao que se espera dela. Utilizando-se da avaliação denominada PEP-R (Perfil Psicoeducacional Revisado), determina-se os pontos fortes da criança e pontos de maior interesse, e suas dificuldades. A partir desta avaliação, é criado um programa individualizado para auxiliar o desenvolvimento da independência do aluno e para o aprendizado de atividades novas.

2. APRIMORANDO O APRENDIZADO E A CAPACIDADE DE SOLUCIONAR PROBLEMAS

O método mais conhecido para aprimorar o aprendizado e a capacidade de solucionar problemas é o ABA (*Applied Behavior Analysis*). Este método pode ser aplicado em casa, e idealmente deve ser feito nos primeiros anos de vida da criança. O ABA tem o objetivo de, utilizando-se da aprendizagem, modelar os comportamentos

novos e importantes em indivíduos com determinados excessos ou déficits comportamentais. Geralmente é uma sessão individual, com duração de 30 a 40 horas semanais. O programa não trabalha com punições, mas sim com premiação do comportamento desejado. O intenso envolvimento da família no programa é uma grande contribuição para o seu sucesso.

Outra técnica é a terapia comportamental tradicional, como enfoque ABC para análise do comportamento. Nesta linha, trabalha-se com a hipótese de que o comportamento do indivíduo pode ser explicado por antecedentes e como consequência de certos comportamentos. No entanto, este é um método pouco utilizado, por ser de difícil execução.

3. DIMINUINDO COMPORTAMENTOS QUE INTERFEREM NO APRENDIZADO E NO ACESSO ÀS OPORTUNIDADES PARA EXPERIÊNCIAS DO COTIDIANO

Os comportamentos desafiadores, como comportamentos agressivos e autodestrutivos, também são considerados uma forma de comunicação. Os métodos criados para alterar estes comportamentos tem o enfoque de criar meios alternativos para a comunicação. É importante lembrar que a modificação comportamental deve ser feita gradualmente, sendo a redução da ansiedade e do sofrimento o objetivo principal. Existem algumas maneiras de se realizar tal feito, como: estabelecer regras claras e consistentes (quando um comportamento não é admitido ou permitido); modificar gradativamente; transformar as obsessões em atividades adaptativas; e identificar funções subjacentes, como ansiedade ou incerteza.

4. AJUDANDO AS FAMÍLIAS A LIDAR COM O AUTISMO

Um fator chave para amortecer o estresse causado em famílias com um indivíduo autístico é o suporte social. A troca de informações no nível interpessoal traz um suporte emocional e um senso de pertencimento a uma rede que irá lhe fornecer compreensão e comunicação mútua. Também é importante saber que, cada família irá lidar com a situação de uma forma diferente, e que terão expectativas e visões diferentes sobre a situação. Cada atendimento deve ser individualizado, a fim de melhor auxiliar aquele grupo em específico.

Esclarecimentos sobre o diagnóstico, suas diversas formas de tratamento e individualidades desta condição devem ser prestados a todas as famílias que necessitam desse suporte. Os pais devem ser aconselhados sobre as vantagens e desvantagens relativas aos diferentes tratamentos. Existe também, a necessidade de demonstrar aos familiares que os tratamentos diferem, mas que não existe uma cura, por mais que isto pareça pessimista.

5. A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

O marcador mais comum encontrado é o atraso na fala da criança, o que pode explicar a raridade do diagnóstico em pré-escolares. Muito provavelmente pelo fato de que existe uma falta de conhecimento sobre o desenvolvimento normal de uma criança, principalmente na área de comunicação não-verbal, onde se encontraria o prejuízo nas habilidades de atenção compartilhada (o marcador mais significativo). No entanto, a partir dos três anos de idade, as crianças autistas começam a preencher os critérios da doença. Atualmente, vários instrumentos podem ser utilizados para preencher estes critérios, como: *Pervasive Developmental Disorders Screening Test* (PDDST); *Checklist for Autism in Toddlers* (CHAT); *Checklist for Autism in Toddlers-23* (CHAT-23); *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT); e *Screening Tool for Autism in two year old*. O atraso no diagnóstico implica no aparecimento do comportamento disruptivo e piora o prognóstico do indivíduo.

Os pilares do tratamento mencionados por Cleonice podem ser facilmente adaptados para a sua utilização na telemedicina. O prognóstico do paciente depende diretamente da continuidade do tratamento. Portanto, com o auxílio da telemedicina, o tratamento pode ser adaptado e ter sua continuidade. Com o intuito de descobrir novos formatos de tratamento, este estudo busca encontrar maneiras de manter tratamento do paciente com TEA mesmo à distância.

OBJETIVOS E METAS

OBJETIVO GERAL

Realizar revisão bibliográfica integrativa das evidências disponíveis para compreender se a telemedicina pode auxiliar o tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Levantamento geral do panorama de recursos disponíveis para o tratamento do TEA utilizando a Telemedicina.

- Identificar métodos de telemedicina disponíveis já tem aplicação na prática clínica.

- Identificar novas evidências de potencial utilização futura na prática clínica.

METODOLOGIA

Este trabalho constitui uma revisão bibliográfica integrativa que teve como base eletrônica de dados MedLine/Pubmed (US National Library of Medicine) e SCIELO, utilizando terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da US National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. (http:// brasil.bvs.br/)

Definição dos critérios de inclusão e exclusão para a busca sistemática em duas bases de dados (pubmed e scielo), seguindo orientação pela AMSTAR 2. (Shea BJ. 2017). A organização dos bolerianos seguirá a estratégia PICOS (Egger, 2001). A demonstração dos critérios de inclusão, exclusão e filtros foi feita por gráfico segundo normas da PRISMA (Moher D. 2009).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- artigos publicados nos últimos 5 anos;
- artigos com desenho tipo experimentais, de caso controle e revisões bibliográficas;
- artigos em língua inglesa e em português; - artigos disponíveis de forma integral.

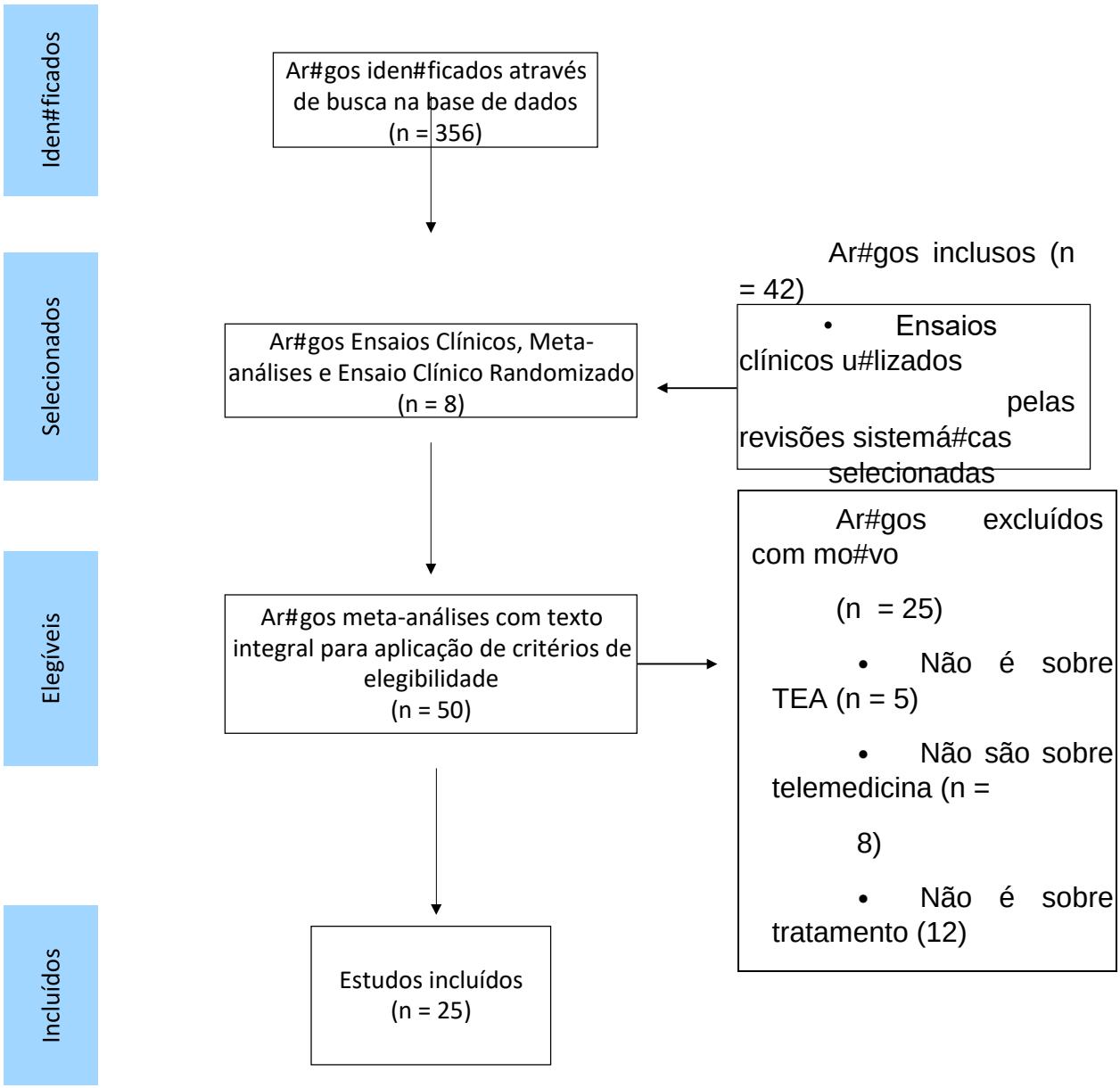
Critérios de exclusão:

- artigos publicado há 5 anos;
- artigos do tipo relato de caso, carta ao editor;
- artigos publicados em língua não português ou inglês.

DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

Foram localizados 356 artigos empregando os termos descritos anteriormente. Após a exclusão de artigos publicados há mais de 5 anos e artigos realizados com base em humanos, foram encontrados 142 artigos. Desses artigos, foram selecionados artigos meta-análises, revisão sistemática, ensaios clínicos, e ensaio clínico randomizado, resultando em 8 artigos. Foram incluídos os ensaios clínicos utilizados pelas revisões sistemáticas, adicionando 42 artigos. Foram excluídos artigos não relacionados a tratamento, artigos não relacionados à telemedicina e artigos não relacionados ao Transtorno do Espectro Autista. Ao final, foram avaliados 25 estudos.

As etapas podem ser vistas segundo a tabela prisma na tabela 1:



DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Hoje, com a pandemia do COVID-19, o acesso à saúde está restrito. Com isso, o tratamento e acompanhamento de muitos pacientes foi descontinuado. Com o objetivo de encontrar uma solução para este problema, muitos estudos foram feitos utilizando a telemedicina como meio de comunicação entre médico e paciente.

Em um ensaio clínico realizado em 2021, Hao et al. (2021), encontrou resultados promissores. Neste estudo, foi implementado um programa de treinamento para pais, que objetivava estratégias de intervenção facilitadoras

da linguagem. Quinze pais de crianças com TEA participaram presencialmente, e outros 15 por videoconferência on-line. O resultado do estudo apontou que não houve diferenças significativas entre os dois grupos, em quaisquer medidas utilizadas, demonstrando que a modalidade on-line é tão eficaz quanto a presencial. Outro estudo realizado no mesmo ano, Pierson et al. (2021) encontrou resultados similares. Nele, o objetivo foi treinar pais de crianças com TEA e crianças com Síndrome de Down a realizarem leitura de livros com seus filhos, a fim de avaliar a criação de vínculo entre leitor e criança e melhora da comunicação oral. O treinamento dos pais foi feito via teleprática. O resultado foi de que o treinamento teve boa aceitação pelos pais, e obteve uma melhora similar à encontrada nas consultas presenciais.

Outras áreas, além da linguagem e comunicação também foram trabalhadas utilizando a telesaúde. Angela et al. (2020) buscou ensinar relações de tato a 6 crianças diagnosticadas com TEA. No estudo, os participantes e o examinador estavam localizados em locais físicos diferentes. Como resultado, todos os participantes aprenderam o que se pretendia ensinar, mostrando um ótimo resultado a partir da modalidade on-line.

A insônia, outro sintoma comum em crianças com autismo, foi o foco do ensaio clínico feito por McCrae et al. (2020). O estudo piloto testou a entrega de Tratamento Cognitivo-comportamental para Insônia Infantil (TCC-IC) por telessaúde usando computadores, o que permitiu que crianças e seus pais recebessem o tratamento em suas casas. Concluiu-se que pais e filhos foram capazes de usar a TCC-CI de telessaúde para melhorar o sono da criança e dos pais, assim como o comportamento e a excitação da criança, além da fadiga dos pais.

Sem o foco de um sintoma em específico, Akhani et al. (2019) procurou avaliar os pacientes com TEA como um todo. Foi idealizado um ensaio clínico randomizado, realizado em Teerã nos anos de 2019 - 2020, teve como objetivo treinar os pais de crianças com autismo, buscando ensinar abordagens de desenvolvimento ou comportamentais. O estudo envolveu 44 crianças com autismo de 3 a 5 anos de idade, sendo elas divididas em grupos experimentais (n=22) e controle (n=22). Como método de avaliação, foram utilizadas Escalas de Avaliação do Autismo de Guilliam e Escalas de Avaliação Emocional Funcional. Além destas escalas, ainda foi implementado o Parenting Stress Index e o Questionário de Qualidade de Vida, a fim de entender os

efeitos secundários da terapia na vida dos familiares. Após 12 sessões de terapia, o grupo de tratamento mostrou uma melhora significativa em relação aos sintomas de autismo, tanto no pós teste, quanto no acompanhamento realizado após 3 meses. Desta maneira, o treinamento dos pais pode ser uma saída para o tratamento à distância e somente acompanhado on-line pelo médico. Este modelo não é somente uma saída para o acompanhamento durante a pandemia de COVID-19, mas também soluciona problemas como o de famílias que moram em regiões distantes e não têm acesso à um serviço qualificado para atender suas crianças com TEA.

Guðmundsdóttir et al. (2019) realizou um estudo na área rural da Islândia e implementou um protocolo de treinamento comportamental via telecomunicação para três pais de crianças pré-escolares com autismo, com acesso limitado a conhecimentos comportamentais. Como resultado, todas as habilidades aumentaram durante a intervenção e este aumento foi mantido em duas das famílias. Neste caso, foi concluído que a telecomunicação é uma abordagem viável para famílias com conexão à Internet, mesmo que de baixa velocidade e em áreas rurais.

Outro estudo realizado em área rural foi o Bearss et al. (2018), nos Estados Unidos. Participaram do estudo 14 crianças com diagnóstico de TEA, com idades entre 3 a 8 anos. No estudo, os pais das crianças receberam um treinamento via telessaúde para melhorar o comportamento de seus filhos. Como resultado, 11 participantes obtiveram resultado positivo, sendo classificados como muito/muito melhorados. Além disso, o treinamento via telessaúde foi considerado aceitável pelos pais.

Além de treinamentos on-line com familiares, habilidades adquiridas com jogos de computador também podem ser utilizadas no tratamento do TEA. Um estudo realizado por Beaumont et al. (2021) explorou a eficácia de uma adaptação apoiada pelos pais do programa de habilidades sociais baseado em jogos de computador Secret Agent Society (SAS). Foram avaliadas 70 crianças, das quais 35 receberam o tratamento SAS e 35 o formato convencional apoiado por cuidadores (CIA). O resultado foi de que os participantes do SAS melhoraram mais do que os participantes do CIA nas habilidades sociais e nos comportamentos problemáticos.

Os estudos feitos sobre este assunto ainda são poucos e precisam ser aprofundados, mas os existentes possuem resultados muito parecidos. Estudos como o de Kimberly et al. (2021), Cihon et al. (2021), Gerow et al., (2021a, b) que buscaram avaliar a eficácia da telemedicina durante a pandemia de COVID-19, apoiam os benefícios do uso de telessaúde com indivíduos com TEA.

CONCLUSÃO

Pesquisas futuras devem continuar a explorar a viabilidade de avaliações e intervenções via telessaúde com pessoas com TEA para tornar o acesso a serviços e intervenções de avaliação mais viáveis para as famílias, reconhecendo a exclusão digital que isso pode criar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Angela V. Dahiya, Elizabeth DeLucia, Christina G. McDonnell, Angela Scarpa, **A systematic review of technological approaches for autism spectrum disorder assessment in children: Implications for the COVID-19 pandemic, Research in Developmental Disabilities**, Volume 109, 2021, 103852, ISSN 0891-4222, https://doi.org/10.1016/j.ridd.2021.103852.

Akhani A, Dehghani M, Gharraee B, Hakim Shooshtari M. **Intervenção de treinamento dos pais para sintomas de autismo, desenvolvimento emocional funcional e estresse parental em crianças com transtorno de autismo: um ensaio clínico randomizado**. Asian J Psychiatr. 2021 agosto; 62:102735. doi: 10.1016/j.ajp.2021.102735. Epub 2021 14 de junho. PMID: 34171493.

Bearss, K., Burrell, T. L., Challa, S. A., Postorino, V., Gillespie, S. E., Crooks, C., & Scahill, L. (2018). **Feasibility of parent training via telehealth for children with autism spectrum disorder and disruptive behavior: A demonstration pilot. Journal of Autism and Developmental Disorders**, 48(4), 1020–1030. https://doi.org/10.1007/s10803-017-3363-2

Beaumont R, Walker H, Weiss J, Sofronoff K. **Randomized Controlled Trial of a Video Gaming-Based Social Skills Program for Children on the Autism Spectrum**. J Autism Dev Disord. 2021 Oct;51(10):3637-3650. doi: 10.1007/s10803-020-04801-z. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389304; PMCID: PMC7778851.

BOSA, Cleonice Alves. **Autismo: intervenções psicoeducacionais**. Brazilian Journal of Psychiatry 28 (suppl 1), 2006.

Cardon, T., Wangsgard, N., & Dobson, N. (2019). **Video modeling using classroom peers as models to increase social communication skills in children with ASD in an integrated preschool.** Education and Treatment of Children, 42(4), 515–536. https:// doi.org/10.1353/etc.2019.0024.

Cihon, J. H., Ferguson, J. L., Lee, M., Leaf, J. B., Leaf, R., & McEachin, J. (2021). **Evaluating the cool versus not cool procedure via telehealth**. Behavior Analysis in Practice. https://doi. org/10.1007/s40617-021-00553-z

Corona, L. L., Weitlauf, A. S., Hine, J., Berman, A., Miceli, A., Nicholson, A., ... Vehorn, A. (2020). **Parent perceptions of caregiver-mediated telemedicine tools for assessing autism risk in toddlers. Journal of Autism and Developmental Disorders**, 1–11. https://doi.org/10.1007/ s10803-020-04554-9.

Davis, C., Hendon, F., McDonald, K., & Blanco, S. (2020). **Use of technology in facilitating remote caregiver training for token systems. International Journal of**

Developmental Disabilities, 66(5), 330–338. https:// doi.org/10.1080/20473869.2020.1827210

EGGER, Mathias et al. **Systematic Reviews in health care**. London: BMJ Books, 2001.

Ellison KS, Guidry J, Picou P, Adenuga P, Davis TE 3rd. **Telehealth and Autism Prior to and in the Age of COVID-19: A Systematic and Critical Review of the Last Decade. Clin Child Fam Psychol** Rev. 2021 Sep;24(3):599-630. doi: 10.1007/s10567-021-00358-0. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34114135; PMCID: PMC8191715.

Ferguson, J. L., Majeski, M. J., McEachin, J., Leaf, R., Cihon, J. H., & Leaf, J. B. (2020). **Evaluating discrete trial teaching with instructive feedback delivered in a dyad arrangement via telehealth**. Journal of Applied Behavior Analysis, 53(4), 1876–1888. https://doi. org/10.1002/jaba.773

Fisher, W. W., Luczynski, K. C., Blowers, A. P., Vosters, M. E., Pisman, M. D., Craig, A. R., Hood, S. A., Machado, M. A., Lesser, A. D., & Piazza, C. C. (2020). **A randomized clinical trial of a virtual-training program for teaching applied-behavior-analysis skills to parents of children with autism spectrum disorder**. Journal of Applied Behavior Analysis, 53(4), 1856–1875. https://doi. org/ 10.1002/jaba.778

FUENTES, Joaquín; BAKARE, Muideen; MUNIR Kerin; AGUAYO, Patricia; GADDOUR, Naoufel; ÖNER, Özgür. **Autism spectrum disorder**. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2014.

Gerow, S., Radhakrishnan, S., Akers, J., McGinnis, K., & Swensson, R. (2021a). **Telehealth parent coaching to improve daily living skills for children with asd**. Journal of Applied Behavior Analysis. https://doi.org/10.1002/jaba.813

Gerow, S., Radhakrishnan, S., Davis, T. N., Zambrano, J., Avery, S., Cosottile, D. W., & Exline, E. (2021b). **Parent-implemented brief functional analysis and treatment with coaching via telehealth**. Journal of Applied Behavior Analysis, 54(1), 54–69. https://doi. org/10.1002/jaba.801

Guðmundsdóttir, K., Ala'i-Rosales, S., & Sigurðardóttir, Z. G. (2019). **Extending caregiver training via telecommunication for rural icelandic children with autism**. Rural Special Education Quarterly, 38(1), 26–42. https:// doi.org/10.1177/8756870518 783522

Hao, Y., Franco, J. H., Sundarrajan, M., & Chen, Y. (2021). **A pilot study comparing tele-therapy and in-person therapy: Perspectives from parentmediated intervention for children with autism spectrum disorders**. Journal of Autism & Developmental Disorders, 51(1), 129–143.

ISOLAN, Gustavo; MALAFAIA, Osvaldo. **How does telemedicine fit into healthcare today?**. ABCD Arq Bras Cir Dig 2021;34(3):e1584 DOI: https://doi.org/ 10.1590/0102-672020210003e1584, 2021.

Juárez, A. P., Weitlauf, A. S., Nicholson, A., Pasternak, A., Broderick, N., Hine, J., ... Warren, Z. (2018). **Early identification of ASD through telemedicine: Potential value for underserved populations. Journal of Autism and Developmental Disorders**, 48(8). https://doi.org/10.1007/s10803-018-3524-y, 2601-2610. 18) 48: 2601–2610.

KLIN, Ami. **Autismo e síndrome de Asperger**: uma visão geral. Brazilian Journal of Psychiatry 28 (suppl 1), 2006.

Lei no 12.764, de 27 de dezembro de 2012. (2012, 27 dezembro). Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista; e altera o § 3º do art. 98 da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990. Diário Oficial da União, Brasília. Recuperado a partir de http://www.planalto.gov.br/ ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12764.htm

Lindgren, S., Wacker, D., Schieltz, K., Suess, A., Pelzel, K., Kopelman, T., Lee, J., Romani, P., & O'Brien, M. (2020). **A randomized controlled trial of functional communication training via telehealth for young children with autism spectrum disorder**. Journal of Autism and Developmental Disorders. https://doi.org/10.1007/ s10803-020-04451-1

MALDONADO, José Manuel Santos de Varge; MAEQUES, Alexandre Barbosa; CRUZ, Antônio. **Telemedicine**: **challenges to dissemination in Brazil**. Cad Saude Publica. 2016 Nov 3;32Suppl 2(Suppl 2):e00155615. English, Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00155615. PMID: 27828681.

MARIANI, Alessandro Wasum; PEGO-FERNANDES, Paulo Manuel. **O impacto da COVID-19 no Desenvolvimento e Consolidação da Telemedicina**. Instituto do Coração, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR, 2021.

Marino, F., Chilà, P., Failla, C., Crimi, I., Minutoli, R., Puglisi, A., Arnao, A. A., Tartarisco, G., Ruta, L., Vagni, D., & Pioggia, G. (2020). **Tele-assisted behavioral intervention for families with children with autism spectrum disorders: A randomized control trial**. Brain Sciences, 10(9), 649. https:// doi.org/10.3390/brain sci10090649

MENOTTI, Ana Rubia Saes; DOMENICONI, Camila; BENITEZ, Priscila. **Atividades aplicadas pelos pais para ensinar leitura para filhos com autismo**. Psicologia Escolar e Educacional. 2019, v.23: e18507

McCrae, C. S., Chan, W. S., Curtis, A. F., Nair, N., Deroche, C. B., Munoz, M., Takamatsu, S., McLean, D., Davenport, M., Muckerman, J. E., Takahashi, N., McCann, D., McGovney, K., Sahota, P., & Mazurek, M. O. (2020). **Telehealth cognitive behavioral therapy for insomnia in children with autism spectrum disorder: A pilot examining feasibility, satisfaction, and preliminary fndings**.

Autism: the International Journal of Research and Practice. https://doi.org/ 10.1177/1362361320949078

MOHER, David; LIBERATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; ALTMAN Douglas G, The PRISMA Group (2009). **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses**: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/ journal.pmed1000097

O'Brien, M. J., Schieltz, K. M., Berg, W. K., McComas, J. J., & Wacker, D. P. (2021). **Delivering interventions via telehealth: Functional communication training with a child with autism as a case example**. Research & Practice for Persons with Severe Disabilities, 46(1), 53–60.

Pierson, L. M., Thompson, J. L., Ganz, J. B., Wattanawongwan, S., Haas, A. N., & Yllades, V. (2021). **Coaching parents of children with developmental disabilities to implement a modifed dialogic reading intervention using low technology via telepractice**. American Journal of Speech-Language Pathology, 30(1), 119–136

PIMENTA, Paula. **As Políticas Públicas para o Autismo no Brasil, Sob a Ótica da Psicanálise**. Psicologia em Revista, Belo Horizonte, v. 25, n. 3, p. 1248-1262, dez. 2019

Portaria nº 793, de 24 de abril de 2012. Institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado a partir de https://bvsms.saude.gov.br/bvs/ saudelegis/gm/2012/prt0793_24_04_2012. html

Rooks-Ellis, S. K., Howorth, M. K., Boulette, S., & Sulinski, E. (2020). **Efects of a parent training using telehealth: Equity and access to early intervention for rural families.** Journal of Childhood, Education & Society, 1(2), 141–166. https://doi.org/10.37291/27176 38X.20201242

Schieltz, K. M., Romani, P. W., Wacker, D. P., Suess, A. N., Huang, P., Berg, W. K., Lindgren, S. D., & Kopelman, T. G. (2018). **Single-case analysis to determine reasons for failure of behavioral treatment via telehealth**. Remedial and Special Education, 39(2), 95–105. https://doi.org/10.1177/0741932517743791

SHEA, Beverley J; REEVES, Barnaby C; WELLS, George; THUKU, Micere; HAMEL, Candyce; MORAN, Julian; MOHER, David, TUGWELL, Peter; WELCH, Vivian; KRISTJANSSON, Elizabeth; HENRY, David A. **AMSTAR 2**: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Suess, A. N., Schieltz, K. M., Wacker, D. P., Detrick, J., & Podlesnik, C. A. (2020). **An evaluation of resurgence following functional communication training conducted in alternative antecedent contexts via telehealth**. Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 113(1), 278–301. https://doi.org/10.1002/ jeab.551

Tratado de **Pediatria**: Sociedade **Brasileira de Pediatria**, 4ª edição, Barueri, SP: Manole,2017.

Tratado de psiquiatria da infância e da adolescência. . São Paulo: Atheneu. . Acesso em: 17 jun. 2022. , 2018

Vismara, L. A., McCormick, C. E. B., Wagner, A. L., Monlux, K., Nadhan, A., & Young, G. S. (2018). **Telehealth parent training in the early start denver model: Results from a randomized controlled study**. Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 33(2), 67–79. https://doi.org/10.1177/1088357616651064

INCIDÊNCIA BRASILEIRA E FATORES DE RISCO DO DESCOLAMENTO DE RETINA

Henrique Dall Agnol Gonçalves[1]
Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira[2]

[1]Graduando de Medicina pelo Centro Universitário das Américas - FAM
E-mail: Henrique-agnol@hotmail.com
[2]Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas - FAM

RESUMO

Introdução: O descolamento de retina (DR) é uma separação entre a retina sensorial e o epitélio pigmentar da retina (EPR). Na população geral, a prevalência do DR é estimada em torno de 0,3%, com alta miopia subindo para 5%, afacia subindo de 2% para 3% e perda vítrea durante a cirurgia até 10%. No Brasil não existem dados epidemiológicos sobre a incidência do DR e seus fatores de risco em âmbito nacional. Estes dados são essenciais para a investigação do DR, pois direciona sua população de risco a um diagnóstico e tratamento precoces, sendo possível prevenir maiores complicações. **Objetivos**: avaliar a incidência brasileira e os principais fatores de risco do DR. **Métodos**: Trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa. Foram selecionadas 32 produções científicas publicadas entre os anos de 2012 e 2022 nas principais bases de dados eletrônicas: *Pubmed, ScieLO, LILACS* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Resultados**: Poucos estudos avaliaram a incidência de DR no Brasil. Um estudo realizado na cidade de Campinas relatou uma incidência de 9,2:100.000 habitantes. A média de idade foi de 49,3 anos, e a proporção homem-mulher foi de 2,1:1. Durante um estudo epidemiológico das lesões abertas do globo ocular que requerem tratamento cirúrgico de emergência, o DR esteve presente em 7,1% dos pacientes, sendo associado a perda visual grave. Os principais fatores de risco encontrados: idade média de 60 anos, sexo masculino, olhos longos, ruptura de cápsula posterior, cirurgia de catarata e pseudofacia, miopia, pré-eclâmpsia, endoftalmite, entre outros. **Conclusão**: Os estudos epidemiológicos brasileiros são escassos, e a gravidade do DR reforça a importância do conhecimento de dados de incidência e de fatores de risco na população brasileira. Diversos fatores de riscos

descritos devem ser relacionados para um diagnóstico precoce do DR. Ainda assim, mais estudos são necessários para uma análise nacional precisa.

Palavras-chaves: Descolamento de retina. Incidência. Fatores de risco. Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Retinal detachment (RD) is a separation between the sensory retina and the retinal pigment epithelium (RPE). In the general population, the prevalence of RD is estimated to be around 0.3%, with high myopia rising to 5%, aphakia rising from 2% to 3%, and vitreous loss during surgery up to 10%. In Brazil, there are no epidemiological data on the incidence of RD and its risk factors at the national level. These data are essential for the investigation of RD, as it directs its population at risk to an early diagnosis and treatment, making it possible to prevent further complications. **Objectives**: to evaluate the Brazilian incidence and the main risk factors of RD. **Methods**: This is an integrative literature review. We selected 32 scientific productions published between the years 2012 and 2022 in the central electronic databases: Pubmed, ScieLO, LILACS, and the Virtual Health Library (BVS). **Results**: Few studies have evaluated the incidence of RD in Brazil. A study carried out in Campinas reported an incidence of 9.2:100,000 inhabitants. The mean age was 49.3 years, and the male-to-female ratio was 2.1:1. During an epidemiological study of open eyeball lesions requiring emergency surgical treatment, RD was present in 7.1% of patients, and is associated with severe visual loss. The main risk factors found: were a mean age of 60 years, male gender, long eyes, posterior capsule rupture, cataract and pseudophakia surgery, myopia, preeclampsia, and endophthalmitis, among others. **Conclusion**: Brazilian epidemiological studies are scarce, and the severity of RD reinforces the importance of knowledge of incidence data and risk factors in the Brazilian population. Several risk factors described must be related to an early diagnosis of RD. Still, more studies are needed for an accurate national analysis.

Keywords: Retinal detachment. Incidence. Risk factors. Epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

A retina é a estrutura mais acessível do sistema nervoso central. Existem cinco tipos principais de neurônios e um tipo de glia (chamada Müller glia), organizados em circuitos complexos e altamente estratificados. Esses circuitos estão envolvidos no processamento da informação visual e sua transmissão ao cérebro. A visão começa com a hiperpolarização dos fotorreceptores, como bastonetes e cones, que respondem à luz. Os sinais químicos dos fotorreceptores são amplificados, integrados e refinados por células bipolares, células horizontais e células amácrinas e, em seguida, enviados para as células ganglionares da retina (RGCs). Os axônios do RGC formam o nervo óptico e transmitem informações visuais ao cérebro na forma de sinais elétricos[1].

O nervo óptico transporta sinais (cones e bastonetes) produzidos por fotorreceptores, junto a retina contêm numerosos vasos sanguíneos que transportam sangue e oxigênio. Parte do suprimento desses vasos sanguíneos vem da coróide, a camada de vasos sanguíneos que fica entre a retina e a camada branca externa do olho, chamada esclera. A artéria central da retina (outra fonte importante de sangue da retina) corre perto do nervo óptico e se ramifica na retina. Ramo do fluxo sanguíneo da retina para a veia central da retina[2].

A veia central da retina sai do olho e entra no nervo óptico. Geralmente, a doença que afeta esta área é grave. Isso se deve às características especiais do fundo, como grande número de células fotorreceptoras vascularizadas e não regenerativas, e a presença de estruturas importantes como a mácula e o nervo óptico. Algumas doenças que afetam a retina são: descolamento de retina; retinopatia diabética; degeneração macular relacionada à idade; buraco macular etc.[3].

O descolamento de retina (DR) é uma separação entre a retina sensorial e o epitélio pigmentar da retina (EPR), cujo espaço é preenchido com fluido sub-retiniano (FSR)[4]. Segundo Germano FAS *et al*.[5], a retina sensorial possui cinco tipos diferentes de neurônios: células ganglionares (células nervosas cujos axônios formam o nervo óptico), células bipolares, células fotorreceptoras (cones e bastonetes), células horizontais e células amácrinas. O EPR está localizado fora da camada de células neuronais. Suas funções incluem a manutenção de fotorreceptores, renovando

fotopigmentos e fagocitando bastonetes e cones antigos. O efeito de separação na interface fotorreceptor-EPR é rápido e extenso.

A superfície apical do EPR mudou rapidamente na morfologia, à medida que as células proliferavam e migravam para o espaço sub-retiniano. Sinais de proliferação de todas as células não neuronais da retina, incluindo astrócitos, pericitos, células de Müller, células endoteliais capilares e microglia, podem ser detectados dentro de 24 horas após o descolamento[4].

O DR se enquadra em três categorias. A forma mais comum é o DR regmatogênico, que é causado por uma ruptura completa na retina em algum momento. Caracteriza-se pela presença de um FSR originário da cavidade vítrea, que migra através da retina de nervos sensitivos discretos[6].

O DR quando unilateral, na maioria dos casos, pode levar a perda da acuidade visual na área afetada e perda do campo de visão do olho afetado. O DR pode manifestar-se com leucocoria (reflexo pupilar branco) e em metade dos pacientes com descolamento de retina regmatogênico apresentam sintomas de fotopsias (*flashs* de luz) e *floaters* (moscas volantes). O diagnóstico do DR é feito através do exame de fundo de olho, preferencialmente a oftalmoscopia binocular indireta (realizada com a pupila dilatada e o paciente deitado). Há outros métodos diagnósticos eficientes, como a biomicroscopia de fundo e a ultrassonografia ocular quando indicada[7].

Na população geral, a prevalência do DR é estimada em torno de 0,3%, com alta miopia subindo para 5%, afacia subindo de 2% para 3% e perda vítrea durante a cirurgia até 10%[6]. No Brasil não existem dados epidemiológicos sobre a incidência do DR e seus fatores de risco em âmbito nacional. Estes dados são essenciais para a investigação do descolamento de retina, pois direciona sua população de risco a um diagnóstico e tratamento precoces, sendo possível prevenir maiores complicações. Logo, há a necessidade de um levantamento dos estudos epidemiológicos brasileiros e dos principais fatores de riscos descritos na literatura atual, de modo a auxiliar a abordagem diagnóstica do DR no Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a incidência brasileira e os principais fatores de risco de descolamento de retina.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Relacionar a incidência brasileira com a relatada em outros países.

Descrever a relação fisiopatológica dos principais fatores de risco com o descolamento de retina.

3. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa. Foram selecionadas produções científicas publicadas entre os anos de 2012 e 2022 nas seguintes bases de dados: *Pubmed/MEDLINE*, *SciELO*, *LILACS* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores de busca foram: "*retinal detachment*", "*incidence*", "*risk factors*". No total, foram encontrados 230 estudos e selecionados 32. Os critérios de inclusão foram: estudos que abordavam a incidência brasileira; estudos que abordavam a incidência de DR em âmbito nacional de outros países; estudos que respondiam a pergunta norteadora e estudos que confirmavam fatores de risco para descolamento de retina. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; estudos que não abordavam a temática. Após a seleção, os estudos foram analisados, descritos e sintetizados nos resultados.

4. RESULTADOS

4.1. INCIDÊNCIA BRASILEIRA

Poucos estudos avaliaram a incidência de descolamento de retina no Brasil. Atualmente não existem dados nacionais, apenas de uma determinada população estudada. Um estudo retrospectivo realizado na cidade de Campinas, São Paulo, analisou dados referentes aos pacientes atendidos no Departamento de Oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) durante o período de junho de 2003 a julho de 2004. A incidência geral em relação a população da cidade foi de 9,2:100.000. A média de idade foi de 49,3 anos, e a proporção homem-mulher foi de 2,1:1. Os descolamentos fácicos não traumáticos foram os mais incidentes (7,1:100.000). Casos inoperáveis somaram um terço de todos os pacientes[8].

Outro estudo realizado em um hospital terciário na cidade de Rio Branco, no Acre, área remota do país, avaliou as principais doenças retinianas encontradas no serviço. No total, 138 pacientes foram avaliados através de um exame oftalmológico completo. O descolamento de retina regmatogênico (DRR) foi encontrado em 23 pacientes (16,6%). Durante a avaliação do cristalino, 36,2% dos pacientes apresentavam pseudofacia em pelo menos um olho, um fator de risco conhecido do DRR[9].

Durante um estudo epidemiológico das lesões abertas do globo ocular que requerem tratamento cirúrgico de emergência em um hospital no Distrito Federal, foi identificado o DR em 7,1% dos pacientes, sendo associado a perda visual grave nesta condição (p = 0,007) e um prognóstico desfavorável[10].

4.2. PRINCIPAIS FATORES DE RISCOS

Quadro 1. Principais fatores de riscos associados ao descolamento de retina.

Fator de risco	**Resultados**
Idade	Idade média 60,5 ± 11,6 no DRP[11].
	Pico na faixa etária de 60-69 anos no DRR[12], média de 61 anos[13].

	Idade inferior a 60 anos: maior risco de DRR bilateral[12].
	Homens: pico na faixa etária de 50 a 79 anos, mulheres entre 60 a 80 anos[8].
Sexo	Maior incidência no sexo masculino no DRP (62,4% vs. 37,6% no sexo feminino)[15]; no DRR (16,5 vs. 11 casos por 100.000 pessoas/ano), taxa de 21: 1[8,13].
	Sexo masculino foi independentemente associado ao risco de DRR[14].
Comprimento axial do olho	Maior risco em olhos longos (p <0,001) no DRP[11].
Pós-ruptura de cápsula posterior intraoperatória	A ruptura aumentou o risco em até 14x de DRP[11].
Cirurgia de catarata	Apresentaram risco 4 vezes maior[14].
	Risco estimado de 0,99% de DR em 4 anos[15].
	Risco estimulado de 1,19% de DR em 5 anos, e 80,9% de DR ocorreu dentro de 1 ano após a cirurgia de catarata[16].
	Fatores que somados a cirurgia de catarata, aumentam o risco de DR: alta miopia, idade jovem, ruptura capsular, história de trauma ocular, técnica de extração extracapsular, sexo masculino, diabetes, baixo nível socioeconômico[15,16].
Miopia	Um aumento na incidência de DRR pode estar associado a uma mudança míope simultânea na população[13].
	Risco aumentado de 1,31 por dioptria[14].
Pseudofacia	Estatisticamente associado (p = 0,045)[14].
Dermatite atópica (DA)	DA foi mais prevalente no grupo de DRR se comparado ao grupo controle (10,47% vs. 5,5%; p <0,001), assim como a DA grave (4,87% vs. 1,18%; p <0,001). A gravidade da DA foi associada a um risco aumentado de DRR[17].

Pré-eclâmpsia (PE)	Comparadas com mulheres sem pré-eclâmpsia, aquelas com PE apresentaram maior incidência de hospitalização por DR (52,9 vs. 23,9 em 10.000), principalmente a PE de início precoce e grave[18].
	Mmais associada a descolamento de tração e rupturas de retina[18].
Endoftalmite	12,7% olhos com endoftalmite desenvolveram DRR. A etiologia endógena foi associada a uma maior taxa de DRR (p = 0,038)[19].
Temperatura elevada (>25°C)	A exposição à temperatura elevada na semana anterior à internação por DP foi associada a uma maior probabilidade de descolamento por tração, mas não a outras formas de descolamento de retina[20].
Doença renal crônica em diálise	Pacientes foram 3,86 vezes mais propensos a desenvolver descolamento seroso da retina[21].
Pressão arterial elevada	Estimou-se que 42,0% dos casos de DRR que ocorrem entre não míopes são atribuíveis à pressão arterial elevada[22].
Uveíte	Prevalência de DRR foi de 7% de todos os pacientes com uveíte. Análise multivariada revelou que a uveíte posterior e a panuveíte estavam associadas ao DRR (*p* = 0,001). Forte associação entre o desenvolvimento de DRR e uveíte infecciosa também foi observada (*p* = 0,009)[23].

DRP: descolamento de retina pseudofacico; DRR: descolamento de retina regmatogênico.

5. DISCUSSÃO

Esta revisão literária é uma das primeiras no país a buscar a incidência brasileira do descolamento de retina. Desta forma, buscamos encontrar e analisar os principais fatores de risco do DR, tendo como objetivo alcançar nossa incidência.

Existem poucos dados sobre a incidência brasileira de DR. Foi relatada uma incidência na cidade de Campinas, metrópole de São Paulo, de 9,2:100.000 habitantes[8]. Apesar de se restringir a uma cidade e não ao país, é um dado semelhante ao encontrado em outros países. No primeiro estudo de meta análise que relata dados epidemiológicos europeus de DR, a incidência relatada variou de 9,5 a 18,2 casos por 100.000 habitantes[24]. Essa estimativa de incidência combinada está

de acordo com outros estudos realizados fora da Europa. Em Rochester, Minnesota, um dos primeiros estudos sobre a incidência de DR relatou 12,9 casos por 100.000[25]. Para Singapura, Japão e Coréia, as taxas de incidência anuais foram parecidas em 10,5, 10,4 e 10,4 casos por 100.000, respectivamente[26,27,28]. Uma taxa semelhante foi observada em Iowa: 12,4:100.000 habitantes[29]. Na Ásia a incidência anual relatada variou de 8 casos por 100.000 em Pequim a 14,4 casos por 100.000 em Shangai[30,31]. Mais estudos brasileiros são necessários para avaliar a taxa nacional de incidência de DR, de modo a auxiliar medidas de prevenção da doença baseadas nos fatores de riscos mais prevalentes.

Nenhum estudo brasileiro avaliou fatores de riscos no país. No entanto, é possível realizar uma análise comparativa com estudos de outros países. Foram relatados como principais fatores de risco: idade média de 60 anos e sexo masculino[8,11,12,13], olhos longos (maior comprimento axial do olho)[15], ruptura de cápsula posterior[15], cirurgia de catarata e pseudofacia[12,14,15], miopia[13,14], dermatite atópica, principalmente a grave[17], pré-eclâmpsia[18], endoftalmite[19], temperatura externa elevada[20], paciente dialítico[21], pressão arterial elevada[22] e uveíte[23].

O principal fator de risco relatado foi a idade. Foi descrito um pico de incidência do DR entre a 6ª e a 7ª década de vida, um dos motivos é o descolamento de vítreo e sua liquefação presente nesta faixa etária[32,33]. Idade mais jovem foi associado principalmente a miopia, e também se mostrou um fator de risco mais elevado de DRR bilateral[12,14].

Outro fator é o sexo masculino, independentemente associado ao risco de DRR, com incidência relatada de 16,2 vs. 11 casos por 100.000 habitantes ao ano. Essa relação pode ser explicada pela anatomia do globo ocular no homem, o qual tem um aumento em seu comprimento axial, além de uma diferença no tamanho da base vítrea[34, 25]. Outro fator pode ser a ocupação ou o estilo de vida do homem em relação à mulher[19].

A miopia é um dos principais fatores de risco relatados. Foi sugerido que um aumento da incidência de descolamento de retina regmatogênico (DRR) pode estar associada a uma mudança míope simultânea na população. Em um estudo de coorte foram avaliados 4.447 indivíduos na Holanda operados para DRR em 2016, resultando em uma incidência de 26,2 por 100.000 habitantes, observou um aumento

de 44% em comparação com dados semelhantes de 2009 e no mesmo período identificou um aumento na prevalência de miopia. A miopia principalmente por ter um alongamento axial do globo ocular torna a retina mais fina tanto na região equatorial quanto no pré-equatorial, isto explicaria a relação com o descolamento de retina[13].

A cirurgia de catarata apresenta risco 4 vezes maior de DR[14], e isso pode ocorrer por diversos motivos: um deles é por induzir o descolamento de vítreo posterior o qual pode levar a rasgos na retina e consequentemente seu descolamento, outra explicação é que as causas subjacentes da catarata, como o efeito de trauma ocular não relatado ou sub detectado, a diabetes entre outras, podem atuar para o desenvolvimento do descolamento de retina[16,36,37].

Na pré-eclâmpsia os riscos se demonstraram mais elevados para descolamento de tração e rupturas da retina. O descolamento de tração pode ocorrer pela isquemia retiniana com uma expressão aumenta de fatores de crescimento angiogênicos dos quais estimulam a fibrose. A pré-eclâmpsia envolve a produção de fatores de crescimento desequilibrada e angiogênese patológica, e tem crescente evidência de que o desequilíbrio angiogênico persiste após a gravidez[18].

A dermatite atópica (DA) em crianças tem também um envolvimento com o descolamento de retina regmatogênico. Muitos relatos postularam que o trauma repetitivo é o principal fator causador do DRR. O sintoma mais comum na DA é o prurido intenso, que frequentemente envolve a face, os pacientes costumam esfregar próximo a região periorbital para aliviar o prurido e esse trauma repetitivo pode estar associado ao DRR. Esta hipótese é firmada por achados de fundo de olho de DRR associados a dermatite atópica serem semelhantes aos de DRR traumáticos. Além disso, o fato da retina e a pele serem de origem embrionária neuroectodérmica sugere que a DA causa não apenas inflamação cutânea, mas também inflamação intraocular, o que pode causar o DRR[38,39].

Diversos outros fatores foram associados e muitos ainda sendo investigados. Esses fatores podem variar de acordo com a saúde e a prevalência de cada doença em determinada população. O estudo epidemiológico das incidências e dos fatores de riscos associados em cada região é de extrema importância para direcionar a investigação do DR diante de uma suspeita diagnóstica. O DR pode se apresentar como uma emergência cirúrgica, e durante um estudo brasileiro foi visto que 7,1% das

lesões abertas do globo ocular em uma emergência se apresentaram com DR, sendo associado a perda visual grave[10]. Esses dados reforçam a importância de um diagnóstico precoce da doença para prevenção de agravos.

6. CONCLUSÃO

Os estudos epidemiológicos brasileiros são escassos, e a gravidade do descolamento de retina reforça a importância do conhecimento de dados de incidência e de fatores de risco na população brasileira. O estudo de uma cidade metropolitana de São Paulo se assemelha a incidências europeias, no entanto estes dados podem divergir quanto a uma incidência nacional. Diversos fatores de riscos descritos devem ser relacionados para um diagnóstico precoce do DR, principalmente quanto a idade, sexo masculino, miopia e cirurgia de catarata. Ainda assim, mais estudos são necessários para uma análise nacional precisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Corso-Díaz X, Jaeger C, Chaitankar V, Swaroop A. Epigenetic control of gene regulation during development and disease: A view from the retina. Prog Retin Eye Res. 2018 Jul;65:1-27.

Mehta S. Considerações gerais sobre doenças da retina. Manual MSD. [Interne]. 2020. [2022 maio 23]. Disponível em: https://bityli.com/DfkYyjWV

Sun Y, Smith L. Retinal Vasculature in Development and Diseases. Annu Rev Vis Sci. 2018. 4:101-122.

Saraiva FP, Francisco LTB, Saraiva PGC. Avaliação do risco de redescolamento de retina após retorno à atividade laboral braçal. Rev Bras Med Trab. 2015;13(1):31-4.

Germano FAS, Germano CS, Germano RAS, Germano JE. Estudo das causas de cegueira e baixa de visão em uma escola para deficientes visuais na cidade de Bauru. Rev. bras.oftalmol. 2019. 78(3).

Schwartz SG, Flynn HW Jr, Lee WH, Wang X. Tamponade in surgery for retinal detachment associated with proliferative vitreoretinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 14;2(2):CD006126.

Ávila M, Lavinsky J, Moreira Júnor CA. Série de Oftalmologia Brasileira: Retina e Vítreo. 4ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2016.

Limeira-Soares PH, Lira RP, Arieta CE, Kara-José N. Demand incidence of retinal detachment in Brazil. Eye (Lond). 2007 Mar;21(3):348-52.

Malerbi FK, Matsudo NH, Carneiro AB, Lottenberg CL. Retinal diseases in a reference center from a Western Amazon capital city. Einstein (Sao Paulo). 2015 Oct-Dec;13(4):530-4.

Peleja MB, da Cunha FBS, Peleja MB, Rohr JTD. Epidemiology and prognosis factors in open globe injuries in the Federal District of Brazil. BMC Ophthalmol. 2022 Mar 9;22(1):111.

Javaloy J, Druchkiv V, Beltrán J, Moya J, Albarrán-Diego C, Montalbán R, Muñoz G. Retinal detachment after phacoemulsification in refractive surgery clinics: a large

series analysis with variable follow-up during 16 years. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Jun;259(6):1555-1567.

Hajari JN, Bjerrum SS, Christensen U, Kiilgaard JF, Bek T, la Cour M. A nationwide study on the incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Denmark, with emphasis on the risk of the fellow eye. Retina. 2014 Aug;34(8):1658-65.

van Leeuwen R, Haarman AEG, van de Put MAJ, Klaver CCW, Los LI; Dutch Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. Association of Rhegmatogenous Retinal Detachment Incidence With Myopia Prevalence in the Netherlands. JAMA Ophthalmol. 2021 Jan 1;139(1):85-92.

Gerstenberger E, Stoffelns B, Nickels S, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, Schmidtmann I, Lackner KJ, Pfeiffer N, Schuster AK. Incidence of Retinal Detachment in Germany: Results from the Gutenberg Health Study. Ophthalmologica. 2021;244(2):133-140.

Daien V, Le Pape A, Heve D, Carriere I, Villain M. Incidence, Risk Factors, and Impact of Age on Retinal Detachment after Cataract Surgery in France: A National Population Study. Ophthalmology. 2015 Nov;122(11):2179-85.

Kim J, Ryu SY, Hong JH, Chung EJ. Incidence and risk factors for retinal detachment after cataract surgery in Korea: a nationwide population-based study from 2011 to 2015. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 Oct;257(10):2193-2202.

Choi M, Byun SJ, Lee DH, Kim KH, Park KH, Park SJ. The Association with rhegmatogenous retinal detachment and paediatric atopic dermatitis: a 12-year Nationwide Cohort Study. Eye (Lond). 2020 Oct;34(10):1909-1915.

Auger N, Fraser WD, Paradis G, Healy-Profitós J, Hsieh A, Rhéaume MA. Preeclampsia and Long-term Risk of Maternal Retinal Disorders. Obstet Gynecol. 2017 Jan;129(1):42-49.

Lee T, Robbins CB, Feng HL, Fekrat S. Rhegmatogenous Retinal Detachment in the Setting of Endophthalmitis: Risk Factors and Visual Outcomes. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2021 May;52(5):257-262.

Auger N, Rhéaume MA, Bilodeau-Bertrand M, Tang T, Kosatsky T. Climate and the eye: Case-crossover analysis of retinal detachment after exposure to ambient heat. Environ Res. 2017 Aug;157:103-109.

Chang YS, Weng SF, Chang C, Wang JJ, Chen HI, Ko SY, Tu IT, Chien CC, Wang JJ, Wang CM, Jan RL. Risk of serous retinal detachment in patients with end-stage renal disease on dialysis. PLoS One. 2017 Jun 28;12(6):e0180133.

Farioli A, Hemmingsson T, Kriebel D. Vascular risk factors and rhegmatogenous retinal detachment: a follow-up of a national cohort of Swedish men. Br J Ophthalmol. 2016 Jul;100(7):907-913.

Kunavisarut P, Srisomboon T, Patikulsila D, Choovuthayakorn J, Watanachai N, Chaikitmongkol V, Pathanapitoon K, Rothova A. Risk Factors for Development of Rhegmatogenous Retinal Detachment in Patients with Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2019;27(4):681-685.

Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Holz FG, Finger RP. Incidence of Rhegmatogenous Retinal Detachment in Europe - A Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmologica. 2019;242(2):81-86.

Wilkes SR, Beard CM, Kurland LT, Robertson DM, O'Fallon WM. The incidence of retinal detachment in Rochester, Minnesota, 1970- 1978. Am J Ophthalmol. 1982 Nov;94(5): 670–3.

Wong TY, Tielsch JM, Schein OD. Racial difference in the incidence of retinal detachment in Singapore. Arch Ophthalmol. 1999 Mar; 117(3):379–83.

Sasaki K, Ideta H, Yonemoto J, Tanaka S, Hirose A, Oka C. Epidemiologic characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Kumamoto, Japan. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995 Dec;233(12):772–6.

Park SJ, Choi NK, Park KH, Woo SJ. Five year nationwide incidence of rhegmatogenous retinal detachment requiring surgery in Korea. PLoS One. 2013 Nov;8(11):e80174.

Haimann MH, Burton TC, Brown CK. Epidemiology of retinal detachment. Arch Ophthalmol. 1982 Feb;100(2):289–92.

Li X; Beijing Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. Incidence and epidemiological characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Beijing, China. Ophthalmology. 2003 Dec;110(12):2413-7.

Zou H, Zhang X, Xu X, Wang X, Liu K, Ho PC. Epidemiology survey of rhegmatogenous retinal detachment in Beixinjing District, Shanghai, China. Retina. 2002 Jun;22(3):294– 9.

Mowatt L, Shun-Shin G, Price N. Ethnic differences in the demand incidence of retinal detachments in two districts in the West Midlands. Eye (Lond). 2003 Jan;17(1):63–70.

Qureshi MH, Steel DH. Retinal detachment following cataract phacoemulsification – a review of the literature. Eye (Lond). 2020 Apr;34(4):616–31.

Lee KE, Klein BE, Klein R, et al. Association of age, stature, and education with ocular dimensions in an older white population. Arch Ophthalmol 2009;127:88–93.

Wang J, McLeod D, Henson DB, Bishop PN. Age-dependent changes in the basal retinovitreous adhesion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1793–1800.

Hilford D, Hilford M, Mathew A, Polkinghorne PJ. Posterior vitreous detachment following cataract surgery. Eye (Lond). 2009 Jun;23(6):1388-92.

Ripandelli G, Coppe AM, Parisi V, Olzi D, Scassa C, Chiaravalloti A, Stirpe M. Posterior vitreous detachment and retinal detachment after cataract surgery. Ophthalmology. 2017. 114:692–697.

Oka C, Ideta H, Nagasaki H, Watanabe K, Shinagawa K. Retinal detachment with atopic dermatitis similar to traumatic retinal detachment. Ophthalmology. 1994;101:1050–4.

Higaki Y, Ogawa Y, Takamura E, Kawashima M. Retinal breaks in patients with severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 1994;30:502–3.

EFICÁCIA DA CANNABIS MEDICINAL PARA O TRATAMENTO DE DOR CRÔNICA: REVISÃO DE ESCOPO E META-ANALISE

Isabella Ricetto Pegorari Marenda[1]
Miguel Angelo de Góes Junior[2]

[1] Graduanda de medicina do décimo-segundo semestre pela FAM Centro Universitário das Américas

[2] Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da EPM/ UNIFESP; Professor em Pós-Graduação em Urgência e Emergência Einstein; Professor em Habilidades Médicas da FAM Centro Universitário das Américas

RESUMO

A descoberta dos receptores endocanabióides tem colocado a cannabis medicinal cada vez mais em pauta para o tratamento de dor crônica. Todavia, ainda carecem evidências cientificas que possam comprovar sua eficácia, havendo poucos estudos acerca do tema. Os objetivos deste artigo são: levantar dados sobre o tema atualmente presentes na literatura, compilar e realizar uma análise estatística. Foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados a cerca de pacientes com dor crônica em tratamento com derivados canabióides (CBD/THC). Os pacientes tinham ao menos 18 anos de idade, de diversas faixas etárias; eram homens e mulheres; de diversas nacionalidades; de maioria com dor neuropática por causas base variadas (esclerose múltipla, HIV, diabetes…). Ao todo foram analisados 1424 pacientes considerados elegíveis em seus respectivos estudos. Levou-se em consideração quantos pacientes sentiram uma melhora significativa da percepção da dor em relação ao placebo. Alguns dos pacientes estiveram em uso exclusivo da cannabis medicinal e outros utilizaram como fármaco adjuvante ao tratamento pre-existente. Pôde-se concluir que as pesquisas atualmente disponíveis, de forma isolada, não podem ser consideradas relevantes. Todavia, quando unificadas e processadas de forma conjunta, apontam um Odds Ratio de 0,48 com intervalo de confiança de 95% variando entre 0,31-0,84; demonstrando um grau importante de eficácia do tratamento de dor crônica com a Cannabis medicinal. Destarte, apesar de ainda ser necessário mais estudos, a literatura atual embasa a Cannabis medicinal como opção terapêutica para a dor

crônica. A perspectiva é que estudos futuros, realizados em larga escala, terão conclusão similar.

Palavras-chave: dor; pain; dor crônica; chronic pain; tratamento; treatment; cannabis; maconha medicinal; medical marijuana.

1. INTRODUÇÃO

1.1 A CARACTERIZAÇÃO DA DOR

O comitê de taxonomia da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceituou em 1979 a dor como: “experiência sensorial e emocional desagradável decorrente ou descrita em termos de lesões teciduais”. Com a descoberta de novos mecanismos de geração de dor, em especial a dor nociceptiva, foi montada no ano de 2020 uma nova força tarefa para que se realizasse uma revisão dos conceitos. Destarte, com tradução oficial pela Sociedade Brasileira de Estudos de Dor (SBED), ficou-se definido como dor: “Uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. Destaca-se que há mais de 40 anos as emoções são reconhecidas como parte constituinte na percepção dolorosa.

A experiência da dor pode ser enquadrada em 13 subtipos (necessita colocar referência):

I. Dor fisiológica: dor superficial, causada pela irritação dos nociceptores da derme, mucosas e córnea por um fator de agressão.
II. Dor patológica: causada pela irritação crônica dos nociceptores pelos mediadores de dor liberados pelo tecido agredido.
III. Dor somática: patológica, causada por vasos sanguíneos, ossos e sistema articular, músculos ou estruturas de órgãos.
IV. Dor visceral: inclui cólica biliar e cólica renal.
V. Dor vascular: causada pela estimulação de quimiorreceptores e mecanorreceptores presentes na camada adventícia de grandes veias e artérias. A distensão dos vasos pode causar cefaleia pulsátil, tensional.
VI. Ossos e articulações: a origem da dor está na estimulação de nociceptores presente na cápsula articular e periósteo.
VII. Mialgia: causada pela irritação dos receptores de músculos e fáscias pelo acúmulo de metabólitos, quando ficam fatigados e sobrecarregados.

VIII. Neuropatia: é decorrente do resultado da estimulação direta das fibras ou vias nervosas. Inclui as neuralgias,

IX. Neuralgia: se aplica para os nervos trigeminal, ciático, femoral e nervo cutâneo femoral lateral.

X. Radiculalgia: dor que aumenta com a tosse e com irradiação que respeita dermátomos.

XI. Causalgia: neuralgia com componente autonômico, resultado de grandes lesões nervosas, especialmente com vários nervos simpáticos. Determinando dor em queimação, e costumam ter sintomas distróficos, como por exemplo: cianose, edema e atrofia muscular.

XII. Dor convolucional: resultado da compressão dos plexos nervosos, causada por câncer ou processos inflamatórios cervicais, de ápice pulmonar e pelve baixa.

XIII. Dor do membro fantasma: ocorre em pacientes após amputação, localizada no membro amputado. (SWIEBODA et al., 2013)

1.2 – OS TRATAMENTOS ATUAIS E AS CONSEQUÊNCIAS

No que tange o contexto histórico do tratamento da dor, foi durante a década de 1980, que houve o reconhecimento da dor como um problema de saúde relevante, sendo conceituada em 1995, pela American Pain Society, como “o quinto sentido”. A partir de então, foram aprovadas diversas leis no congresso norte americano flexibilizando a prescrição de medicações opioides para condições crônicas, que junto com o marketing agressivo de drogas como a OxyContin e a promessa da alta eficácia e baixa dependência, levaram a um aumento exponencial nas prescrições do analgésico, criando a primeira onda de dependentes de opiáceos com a oxicodona; que posteriormente foi substituída pela Heroína, na segunda fase; e mais recentemente pelo Fentanyl, na terceira fase da epidemia (DEWEERDT, 2019).

Existem poucos estudos em larga escala documentando a epidemiologia de dor crônica entre os brasileiros, entretanto, uma revisão sistemática incluindo 35 artigos demonstrou a prevalência variando entre 23,02 a 76,17%, com uma média de 45,59%

nos estudos e predomínio do sexo feminino. A região do Brasil com maior predominância foi a região centro-oeste (56,25%), porém a região com mais registros e maior população analisada foi a região sudeste (42,2%). (AGUIAR et al., 2021). Segundo dados coletados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados entre 2009 e 2015, houve um aumento de 700% na prescrição de opioides no Brasil, com a codeína sendo o opioide mais vendido (9%) (KRAWCZYK et al., 2018).

O uso de opioides para o manejo de dor crônica não oncológica é efetivo, contudo, os efeitos adversos são de extrema importância na hora de ponderar o tratamento, dada a alta prevalência de efeitos adversos, como: síndrome da dependência; constipação; apneia do sono; fraturas e imunossupressão. (BALDINI; VON KORFF; LIN, 2012). Por isso, o fluxograma de tratamento de dor oncológica da Organização Mundial de Saúde de 1986, foi preconizado por meio da portaria n° 1083 de 02 de outubro de 2012 como modelo a ser seguido no Brasil para o tratamento de dor não oncológica:

1- Analgésicos e 1 anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes*

2- Analgésicos e 2 anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fracos

3- Analgésicos e 3 anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fortes *Fármacos destinados ao tratamento das comorbidades (antidepressivos ou relaxantes musculares).

Existem também as formas de tratamento invasivas, como injeções para bloqueio nervoso (bloqueio de nervos periféricos, epidurais, bloqueio simpático lombar…); que demonstraram grande benefício especialmente para radiculopatias. Tais medidas são efetivas, entretanto, o efeito anestésico tem duração de inferior a um ano e diversos efeitos adversos metabólicos, endocrinológicos, imunológicos e psicológicos; adicionalmente requer ser evitado em pacientes com doenças de base, como: diabetes mellitus, osteoporose, câncer, estados de imunossupressão e doenças psiquiátricas. (CHIODO, 2005)

Medidas não farmacológicas, como por exemplo a acupuntura e osteopatia, mostraram efeito na redução da dor a curto prazo, porém sem efeito definitivo. Psicoterapias, tais quais a terapia cognitivo-comportamental e hipnose, demonstraram

aliviar os processos emocionais, mas com pouca melhora em relação à dor. (SKELLY et al., 2020).

1.3 SOBRE A CANNABIS

Acredita-se que a Cannabis tenha sido domesticada na China há 12.000 anos para a produção de fibras, tendo sido cultivadas há milênios, em diversas regiões do planeta, por suas propriedades fitocanabióides e xamãnistícas, óleo nutritivo, além de tecer cordas e roupas. O cânhamo, como costuma ser chamada no Brasil, pode ser cultivado em praticamente qualquer continente (exceto na Antártida); do nível do mar até 3000 metro acima.

A característica mais exuberante deste gênero é a grande quantidade e diversidade de compostos canabióides, não encontradas em outras plantas. Os canabióides são um grupo composto por ao menos 74 compostos terpeno-fenólicos C21 conhecidos. Destes, o THCA quando aquecido é transformado em delta-9tetrahydrocannabinol (THC), que contém potencial psicoativo, estimulador do apetite, analgésico e antiemético, por meio de interações com receptores endocanabiodes CB1 encontrados no cérebro, ou CB2, encontrados em tecidos periféricos. Em contraste ao THC, que é agonista parcial de receptores CB1 e CB2, o Canabidiol

(CDB) não possui propriedades psicoativas relevantes, agindo como antagonistas CB1 e CB2. (LYNCH et al., 2016),

Os endocannabinoides estão envolvidos em diversos mecanismos de supressão sináptica. Acredita-se que que os receptores CB1 agem na inibição pós sinópticos no neocortex, pirâmide e hipocampo; enquanto os receptores CB2, intracelulares, aumentam o limiar de ação por meio da abertura de canais de cloreto ativados por cálcio. (ZOU; KUMAR, 2018)

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

- Identificar a eficácia da C. Sativa na redução da dor crônica em pacientes adultos.

1.4.2 Objetivos específicos

- Identificar a eficácia da C. Sativa na redução da dor crônica em pacientes adultos em estudos randomizados.
- Compilar os dados em um gráfico do tipo floresta.

1.4.3 Metas complementares

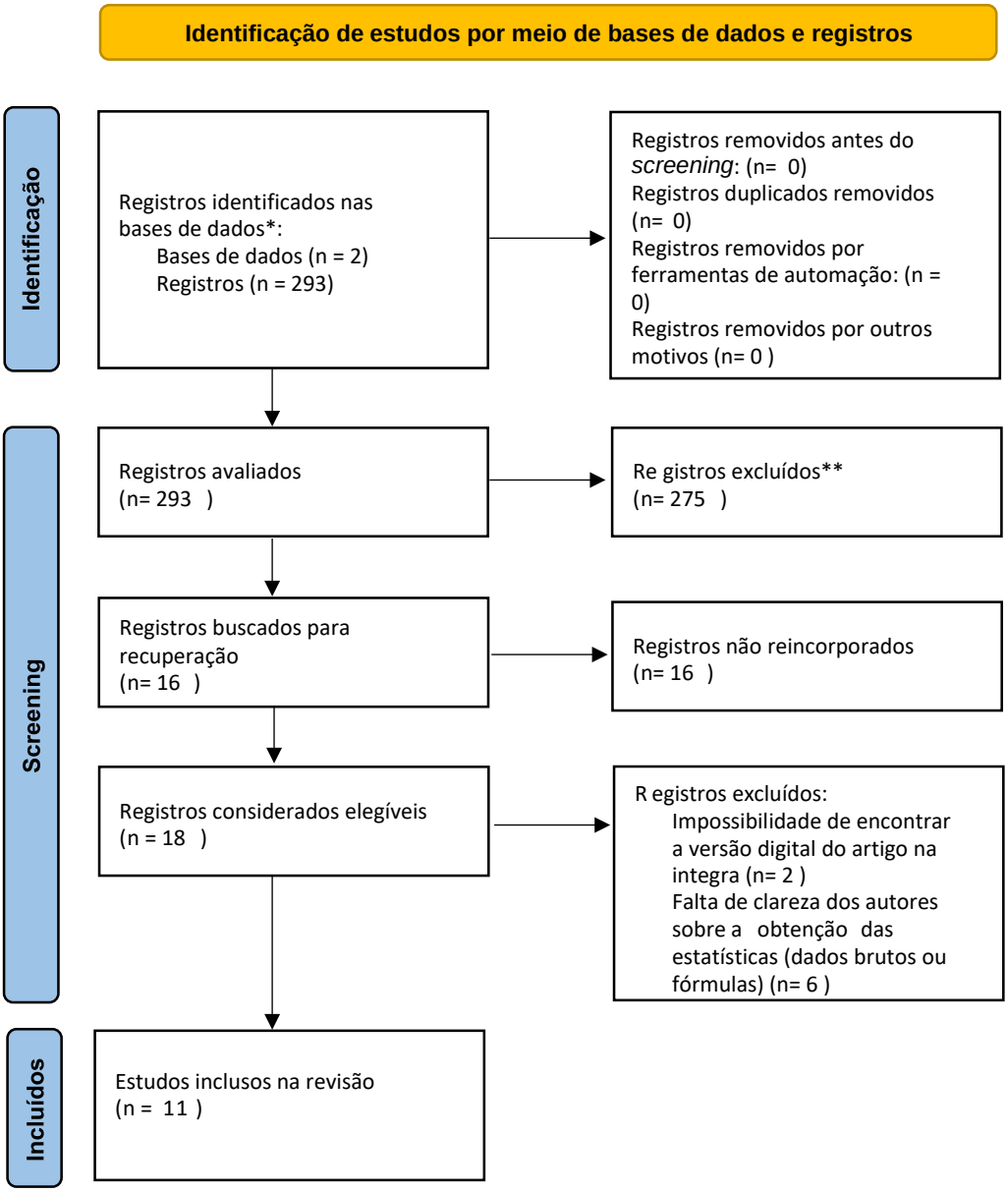
- Criação de código próprio em R para compilação de dados.

2. METODOLOGIA

2.1 SELEÇÃO DE DADOS

A presente revisão sistemática de literatura foi elaborada segundo as recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), sendo realizada a exclusão de artigos com base em: relevância, textos completos e textos diretamente relacionados aos tópicos abordados. (MOHER, et al.; 2009). A pesquisa incluiu ensaios clínicos randomizados, publicados a partir dos anos 2000 nos idiomas inglês e português.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: LILACS-BIREME (Base de Dados da Literatura Latino-Americana em Ciência da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (mantido pela National Library of Medicine). Foram utilizados descritores de assunto em português e inglês de acordo plataforma DeCS-BVS (Descritores em Ciências da Saúde).



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

2.2 PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados retirados dos artigos foram inseridos em código fonte próprio, desenvolvido para este artigo (APÊNDICE 1) e compilados em um gráfico de plot do

tipo floresta, por meio do software R (versão 4.2.1). Foi utilizada a biblioteca ggplot2. O total foi obtido por meio do desvio padrão amostral na seguinte fórmula:

$$\mathrm{SD} = \sqrt{\frac{\sum |x - \mu|^2}{N}}$$

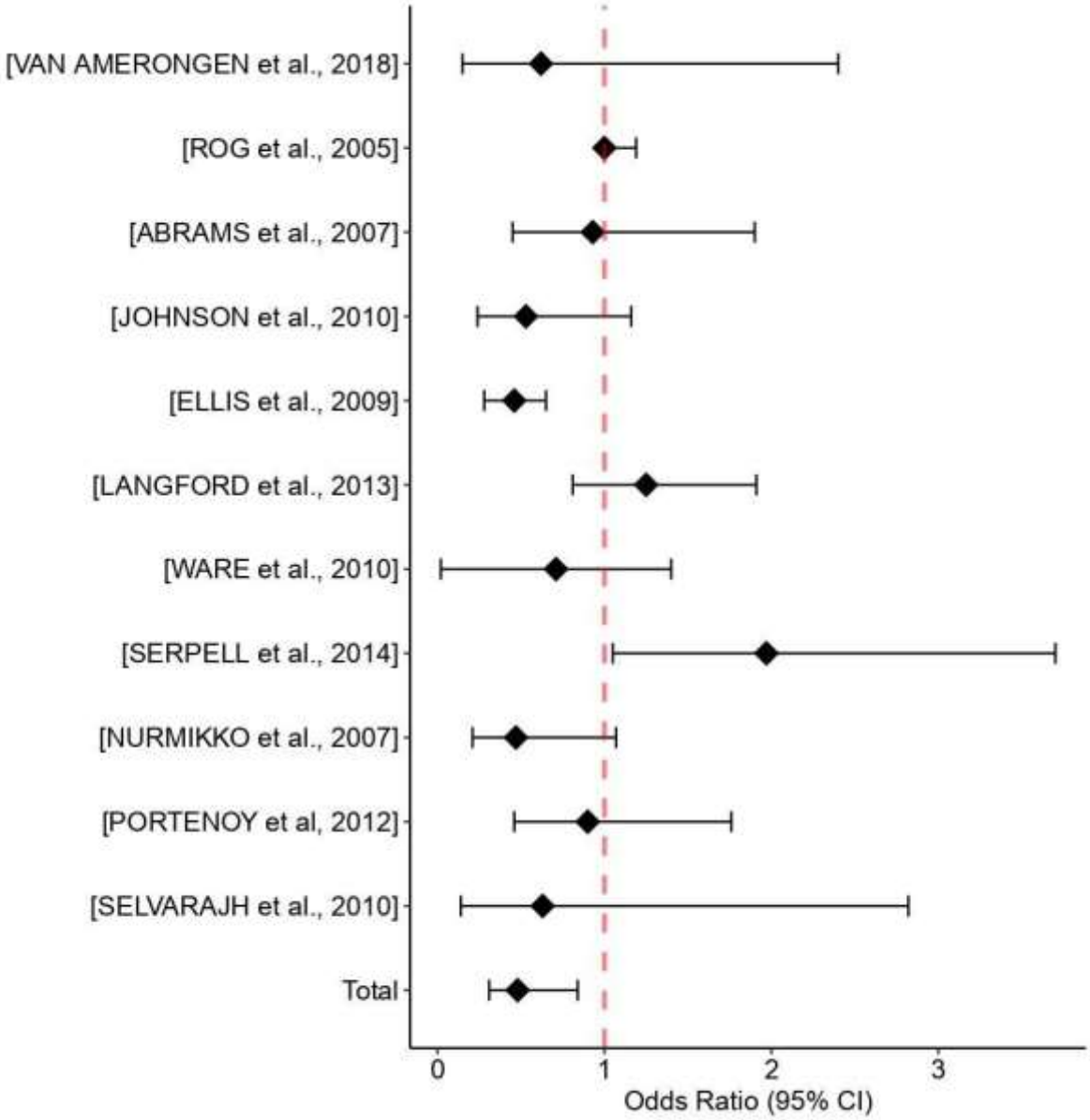
2.3 OS RESULTADOS

Tabela 1 – Valores retirados dos artigos

Estudo	Odds Ratio	95% CI	Amostragem (n)
ROG et al., 2005	0,93	(0,45-0,90)	64
VAN AMERONGEN et al., 2018	0,62	(0,15-2,40)	24
ABRAMS et al., 2007	0,38	(0,11-1,24)	50
JOHNSON et al., 2010	0,53	(0,24-1,16)	177
ELLIS et al., 2009	0,46	(0,28-0,65)	28
LANGFORD et al., 2013	1,25	(0,81-1,91)	339
WARE et al., 2010	0,71	(0,02-1,4)	21
SERPELL et al., 2014	1,97	(1,05-3,7)	303
NURMIKKO et al., 2007	0,47	(0,21-1,07)	125

PORTENOY et al., 2012	0,90	(0,46-1,76)	263
SELVARAJAH et al., 2010	0,63	(0,14-2,82)	30
TOTAL	0,48	(0,31-0,84)	1424

Figura 1: Gráfico plot do tipo floresta compilado em R (versão 4.2.1)



3. DISCUSSÃO

O achado mais interessante desta revisão sistemática é que foi encontrado em resultados e confirmado por análise estatística, que a utilização de CBD é capaz de agir para mitigar e reduzir a dor em pacientes portadores de dor crônica.

Entretanto, o uso a critério médico da cannabis medicinal voltou ao debate público por conta da resolução 2.324/22 do Conselho Federal de Medicina (CFM), que suspendeu a resolução anterior 2.113/14 (*id.*). No prazo de menos de um mês da nova resolução, ela foi suspensa e abriu-se uma consulta pública ainda em vigor até a data de submissão deste artigo (18/Nov./2022).

Figura 1- Linha do tempo da aprovação do uso da cannabis medicinal no Brasil

Fonte: autoria própria

3.1 VIÉS FARMACÊUTICO

Dos 11 estudos selecionados para este trabalho, em 8 os autores declararam algum possível conflito de interesse; sendo que destes, 4 estiveram diretamente relacionados à GW Pharma, responsável por produzir o nabiximol Sativex® (registrado no Brasil como Metavyl®).

Quadro 1 – Conflitos de interesse declarados em cada estudo

ESTUDO	CONFLITOS DE INTERESSE DECLARADOS
ROG et al., 2005	Sem conflitos de interesse, mas autores declaram já terem sido patrocinados por diversas farmacêuticas.
VAN AMERONGEN et al., 2018	Sem conflitos de interesse, mas autores declaram já terem sido patrocinados por diversas farmacêuticas.
ABRAMS et al., 2007	Sem conflitos de interesse declarados.
JOHNSON et al., 2010	GW Pharma patrocinou e forneceu estaticista.
ELLIS et al., 2009	Sem conflitos de interesse declarados.
LANGFORD et al., 2013	Totalmente patrocinado pela GW Pharma.
WARE et al., 2010	Nenhum conflito interesses declarado.
SERPELL et al., 2014	Totalmente patrocinado pela GW Pharma.
NURMIKKO et al., 2007	Com conflitos de interesse, porém validado por estaticista independente.
PORTENOY et al., 2012	Patrocinado por GW Pharma, Otsuka e Huntsman Cancer Foundation.
SELVARAJAH et al., 2010	Patrocinado pela UK Diabetes Grant.

3.2 DADOS ESTÁTISCOS

O total de pacientes investigados foi de 1424 pessoas em tratamento para dor com canabióides (THC/CBD), sendo utilizados de forma exclusiva ou como terapia complementar. Os estudos incluíram pacientes maiores de 18 anos de diversas faixas etárias, ambos os sexos e diferentes mecanismos de dor, sendo a dor neuropática o tipo mais prevalente nos artigos.

Ao analisar os dados separadamente, apenas um dos estudos, de forma isolada, demonstra eficácia significativa para o tratamento da dor utilizando derivados Canabióides. Os demais, apesar dos intervalos de confiança cruzarem a linha de efeito nulo, deve-se levar em consideração que maior parte das pesquisas trabalharam com amostras populacionais pequenas, variando de 21 a 339 pacientes.

Unificando os dados e observando-os de forma coletiva, ao realizar o cálculo do desvio padrão, é possível obter um Odds Ratio de 0,48, com IC 95% (0,31-0,84).

3.3 LIMITAÇÕES

Em mais da metade dos estudos, os autores declararam possíveis conflitos de interesse. Em todos os estudos, a amostragem populacional pode ser considerada pequena. São estas consideradas limitações importantes para a realização de revisões, interferindo negativamente na consolidação do uso dos Canabióides enquanto opção de tratamento eficaz. 3.4 CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores desta revisão declara qualquer conflito de interesses.

3.5 CONCLUSÃO

Entretanto, apesar de serem necessários mais estudos controlados e randomizados e com menos possibilidades de viés; os estudos já existentes na literatura, quando processados matematicamente seguido da análise estatística de forma coletiva, sugerem que o tratamento com a Cannabis medicinal tem, de fato, efeito terapêutico relacionado com a percepção da dor. Os fármacos canabióides podem ser uma alternativa ou complemento para as analgesias convencionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALDINI, A.; VON KORFF, M.; LIN, E. H. B. A Review of Potential Adverse Effects of LongTerm Opioid Therapy: A Practitioner's Guide. The Primary Care Companion For CNS Disorders, 14 jun. 2012.

CARTER, G. T. et al. Re-branding cannabis: the next generation of chronic pain medicine? Pain Management, v. 5, n. 1, p. 13–21, jan. 2015.

DEWEERDT, S. Tracing the US opioid crisis to its roots. Nature, v. 573, n. 7773, p. S10–S12, 12 set. 2019a.

KRAWCZYK, N. et al. Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009–2015. American Journal of Public Health, v. 108, n. 5, p. 666–668, maio 2018.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.

Jornal Dor (Publicação da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor - Ano XVIII - 2° Trimestre de 2020 - edição 74, 11-8.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N.; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN
(EDS.). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed ed. Seattle: IASP Press, 1994.

AGUIAR, D. P. et al. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. Brazilian Journal Of Pain, 2021.

VENTAFRIDDA, V. et al. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. International Journal of Tissue Reactions, v. 7, n. 1, p. 93–96, 1985.

Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n.º 1083, de 02 de outubro de 2012. Brasília, 2012

CHIODO, A. C. Pain Management With Interventional Spine Therapy in Patients With Spinal Cord Injury: A Case Series. The Journal of Spinal Cord Medicine, v. 28, n. 4, p. 338–342, jan. 2005.

SKELLY, A. C. et al. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2020.

SWIEBODA, P. et al. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM, v. Spec no. 1, p. 2–7, 2013.

LYNCH, R. C. et al. Genomic and Chemical Diversity in Cannabis. Critical Reviews in Plant Sciences, v. 35, n. 5–6, p. 349–363, 1 nov. 2016.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 3, p. 833, 13 mar. 2018.

ABRAMS, D. I. et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. **Neurology**, v. 68, n. 7, p. 515–521, 13 fev. 2007.

ELLIS, R. J. et al. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 3, p. 672–680, fev. 2009.

HILL, K. P. et al. Cannabis and Pain: A Clinical Review. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 96–104, jan. 2017.

JOHNSON, J. R. et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, ParallelGroup Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 39, n. 2, p. 167–179, fev. 2010.

LANGFORD, R. M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing

treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 4, p. 984–997, abr. 2013.

MARTÍN-SÁNCHEZ, E. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain. **Pain Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1353–1368, nov. 2009.

NURMIKKO, T. J. et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Pain**, v. 133, n. 1, p. 210–220, dez. 2007.

PORTENOY, R. K. et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With PoorlyControlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. **The Journal of Pain**, v. 13, n. 5, p. 438–449, maio 2012.

ROG, D. J. et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 65, n. 6, p. 812–819, 27 set. 2005.

SELVARAJAH, D. et al. Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial of Cannabis-Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 1, p. 128–130, 1 jan. 2010.

SERPELL, M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment: Efficacy of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain. **European Journal of Pain**, v. 18, n. 7, p. 999–1012, ago. 2014.

VAN AMERONGEN, G. et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ9-tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. **Clinical Therapeutics**, v. 40, n. 9, p. 1467–1482, set. 2018.

WARE, M. A. et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. **Canadian Medical Association Journal**, v. 182, n. 14, p. E694–E701, 5 out. 2010.

WILSEY, B. et al. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. **The Journal of Pain**, v. 17, n. 9, p. 982–1000, set. 2016.

ZAJICEK, J. P. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 12, p. 1664–1669, 1 dez. 2005.

VALERO-MORA, Pedro M. **ggplot2:** Elegant Graphics for Data Analysis. **Journal of Statistical Software**, v. 35, n. Book Review 1, 2010. Disponível em: <http://www.jstatsoft.org/v35/b01/>. Acesso em: 18 out. 2022.

Página 183 do Diário Oficial da União – Seção 1, número 243, de 16/12/2014 - Imprensa Nacional. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=183&data=16/12 /2014>. Acesso em: 18 nov. 2022.

IMPRENSA NACIONAL. **Imprensa Nacional**. Disponível em: <https://in.gov.br/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.324-de-11-de-outubro-de-2022-435843700>. Acesso em: 18 nov. 2022.

APÊNDICE A – Código utilizado para a geração do gráfico presente na imagem 1.

```
# create sample data
dat <- data.frame(

    index= 1:12,
    label= c(),
    OR=c(),
    Limite_inferior=c(),
    Limite_superior=c()
```

```
)

dat


 library(ggplot2)


plot1 <- ggplot(dat, aes(y = index, x = OR)) +
geom_point(shape = 18, size = 5) +

  geom_errorbarh(aes(xmin = Limite_iferior, xmax = Limite_superior), height =
0.25) +   geom_vline(xintercept = 1, color = "red", linetype = "dashed", cex = 1, alpha
=
0.5) +   scale_y_continuous(name = "", breaks=1:12, labels = dat$label, trans =
"reverse") +   xlab("Odds Ratio (95%
CI)") +

  ylab(" Estudos ") +
theme_bw() +

  theme(panel.border = element_blank(),        panel.background =
element_blank(),        panel.grid.major = element_blank(),
panel.grid.minor = element_blank(),         axis.line =
element_line(colour = "black"),        axis.text.y =
element_text(size = 12, colour = "black"),        axis.text.x.bottom
= element_text(size = 12, colour = "black"),        axis.title.x =
element_text(size = 12, colour = "black")) plot1
```

MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E SUA RELAÇÃO COM A DIABETES MELLITUS

Janaina Siqueira Monteiro[1]

Maria Das Graças de O. Pizzocolo [2]

Kleber de Magalhães Galvão[3]

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM
[2] Doutora em Ciências da Saúde pela Unifesp; Supervisão de Estágios e Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM
[3] Doutor em Farmacologia pela Unifesp; Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença inflamatória crônica e sua prevalência vem crescendo em nível mundial. A identificação precoce preferencialmente durante o estágio assintomático permite uma instalação mais cedo do tratamento para tentar prevenir danos. **Objetivo:** Levantar o efeito da microbiota intestinal humana no metabolismo do indivíduo portador de DM2 com disbiose. Identificar a importância do tratamento da DM2 com disbiose. **Material e Método:** A metodologia empregada foi uma revisão bibliográfica dos últimos quatro anos, critérios de inclusão, publicações que falam sobre adultos com idades entre 20 e 69 anos, idioma português, banco de dados utilizados PUBMED, SCIELO. **Análise dos Resultados:** Foram analisados 16 artigos dentre as 276 publicações encontradas que correspondiam ao critério de inclusão/exclusão previamente estabelecido e nestes, foram encontrados quatro menções a respeito da Akkermansia Muciniphila, três a respeito dos componentes da microbiota intestinal humana, duas sobre o desequilíbrio da microbiota, uma sobre gorduras ingeridas e seu comportamento, uma sobre bactérias com papel protetor, uma sobre combustível da microbiota, uma sobre efeitos antimicrobianos e ainda houve 12 citações a respeito dos probióticos, 12 sobre prebióticos, 11 sobre metformina, cinco sobre simbióticos, três sobre bactérias em especial Akkermansia muciniphila, duas sobre acarbose, duas sobre GLP-1, uma sobre sitagliptina. **Conclusão:** Para se fazer a introdução de prebióticos e probióticos

em portadores de DM2 é interessante saber qual a quantidade ideal de cepas, doses administradas para cada pessoa, mas requer mais estudos em humanos Vale ainda pontuar que a proliferação de bactérias maléficas em detrimento das benéficas leva ao quadro de disbiose que é influenciado por fatores internos e externos.

Descritores: disbiose; diabetes mellitus tipo 2; microbiota.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença inflamatória crônica e sua prevalência vem crescendo em nível mundial. A Federação Internacional de Diabetes IDF) estima que 536.6 milhões de pessoas vivam com diabetes mellitus tipo 2 em 2021 sendo elas diagnosticadas ou subdiagnosticadas e essa projeção tende a crescer em 46% nas próximas décadas podendo alcançar 783.2 milhões de pessoas em 2046. A identificação precoce preferencialmente durante o estágio assintomático permite uma instalação mais cedo do tratamento para tentar prevenir danos micro e macrovasculares, pois os pacientes até serem diagnosticados, gastam entre cinco a seis anos de suas vidas passando pelos estágios assintomáticos, pré diabetes e diabetes mellitus tipo 2. (OGURTSOVA, et, al, 2021).

Este distúrbio metabólico é uma enfermidade com grande impacto na economia global e na saúde pública, afetando a qualidade de vida das pessoas portadoras da doença. Fatores ambientais, bem como estilo de vida e alimentação aumentam a chance de se tornar um cidadão diabético, assim como a mudança da microbiota humana pelo ambiente em que se está inserido diariamente. (SCHEITHAUER, et al, 2020). O intestino humano possui uma complexa relação de mutualismo entre microrganismos também conhecida como microbiota, sendo a maioria composta de bactérias, mas há também fungos e protozoários. A microbiota intestinal é constituída de cinco filos: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, e Verrucomicrobia, desempenhando um papel fundamental protegendo contra agentes patogênicos. (LIU Y; LOU X , 2019).

O trato gastrointestinal (TGI) humano é constituído de uma parte do corpo com alta densidade de células imunológicas e microrganismos que colonizam o intestino desde o nascimento. A maioria dos microrganismos que vivem no TGI estabelecem uma relação estável entre si e seus hospedeiros desde a cavidade gástrica passando pelo intestino delgado, até o reto. A simbiose intestinal bacteriana entre Bacteroidetes, Firmicutes e Actinomycetes obtêm sua energia decorrente da fermentação e transformação de alimentos não digeridos (LIU Y; LOU X, 2019).

A dieta tem relação com o ambiente em que o indivíduo está inserido afetando diretamente a microbiota intestinal, pois mudanças na composição microbiana podem

causar resistência insulínica, inflamação, problemas metabólicos e vasculares. (MOFFA, et al, 2019).

Segundo Liu y e Lou x (2019), o butirato, produzido no pH intestinal 5.5 e em pacientes com DM2, foi descoberto como principal fonte de energia das células epiteliais. Em estudos com ratos foi percebido que os agentes hipoglicemiantes podem afetar a composição microbiana diminuindo seus efeitos adversos no TGI. A metformina é acumulada principalmente no intestino tendo uma concentração ao redor de 300 vezes maior que no plasma sanguíneo.

No DM2 inicial, os sintomas podem ser mais sutis e consistem em fadiga, má cicatrização e parestesia. A ausência de sintomas é a principal causa do diagnóstico tardio dessa enfermidade. Muitos pacientes são diagnosticados com base no rastreamento ou durante exames de sangue realizados por outras razões. Os critérios para o diagnóstico de DM2 são: sintomas de diabetes mais nível de glicemia aleatória maior ou igual a 200 mg/dl; glicose plasmática maior ou igual a 7 mmol/l (maior ou igual a 126 mg/dl); hemoglobina glicada maior ou igual a 6.5% ou glicose plasmática de 2h maior ou igual a 200 mg/dl durante um teste oral de tolerância a glicose. (KASPER, et al, 2020 – p.934).

Os pacientes com DM2 podem ser tratados com dieta e exercício físico, além de hipoglicemiantes orais e insulina, se necessário. Metformina é o medicamento de primeira linha mais popular, e alguns de seus efeitos benéficos podem ser atribuídos a alterações na microbiota intestinal. Além de melhorar os níveis de açúcar no sangue em camundongos alimentados com HFD (dieta hiperlipídica), o tratamento com metformina também aumentou o número de bactérias degradadoras de mucoproteínas chamadas bactérias Akkermansia. A microbiota intestinal regula a barreira intestinal e a inflamação através de metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAS). Comparados com pacientes não diabéticos, os pacientes diabéticos em uso de metformina apresentaram aumento de eosinófilos na mucosa e bactérias produtoras de scfas. (LIU Y; LOU X, 2019).

A relação entre a flora ou microbiota intestinal e as doenças crônicas é um dos temas mais debatidos na medicina, estando demonstrado que tanto a diversidade (quantidade de bactérias) quanto os tipos de bactérias presentes no intestino influenciam a ocorrência do DM 2. Assim a possibilidade de modificar essa flora

intestinal passou a ser avaliada como intervenção terapêutica. Nesse contexto, o uso de prebióticos, geralmente fibras que servem como combustível para as bactérias intestinais, e de probióticos, microrganismos vivos que após a ingestão oral exercem efeitos benéficos sobre a saúde do indivíduo que os ingeriu, vêm sendo discutida. (Diretrizes sociedade brasileira de diabetes 2019-2020 – p.265).

Análogos injetáveis do peptídeo 1 relacionado com o glucagon podem ser usados em combinação com a metformina ou com a sulfonilureia. A terapia com metformina pode ser seguida pela adição de um segundo agente oral [secretagogos de insulina, inibidor de dipeptidildase – DPP IV (prolonga a ação do GLP-1, tiazolidinediona) (diminui a resistência a insulina aumenta o consumo da glicose), inibidor da alfa-glicosidase ou inibidor do SGLT 2 (diminui absorção gastrointestinal de glicose e aumenta excreção renal respectivamente)]. As combinações de dois agentes orais podem ser utilizadas com efeitos aditivos, podendo fazer adição de insulina ou de um terceiro agente hipoglicemiante oral caso não seja obtido o controle adequado (KASPER et al, 2020 – p.934).

As complicações crônicas da doença são: oftalmológicas (retinopatia, catarata e glaucoma), renais (proteinúria, doença renal em estágio terminal), neurológicas (polineuropatias), gastrointestinais (esteatose, diarreia, constipação), geniturinárias (disfunção sexual, candidíase vaginal), cardiovasculares (doença arterial coronariana, doença vascular periférica, AVC), membros inferiores (deformidades nos dedos, ulceração e amputação), dermatológicas (infecções, má cicatrização, úlceras e gangrenas), dentárias (doença periodontal) (KASPER, 2020 -p.934).

2. OBJETIVOS DA PESQUISA FORAM

Levantar o efeito da microbiota intestinal humana no metabolismo do indivíduo portador de DM2 com disbiose; Identificar a importância do tratamento da DM2.

3. MATERIAL E MÉTODO: TIPO DE PESQUISA

Para esta pesquisa será utilizada a revisão bibliográfica, que nesta modalidade de pesquisa é realizado uma análise meticulosa e ampla das publicações correntes em dos objetos desta pesquisa. Segundo a literatura neste tipo de pesquisa são utilizados textos produção científicos, para esta pesquisa serão utilizadas publicações científicas de periódicos, livros, anais de congressos etc. Assim, nestes métodos à

coleta de dados configura uma transcrição de ideias. (SILVA;MENEZES, 2005). **3.1 Coleta de dados:** A coleta de dados foi realizada nas publicações dos últimos quatro anos nas plataformas como: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (National Library of Medicine) e Livro Manual de Medicina Harrison volume 1. Foi utilizado o moderador booleano “AND” e os descritores: microbiota intestinal humana; diabetes mellitus 2; disbiose. Serão critérios de inclusão: artigos, teses, dissertações relacionadas com diabetes mellitus tipo 2, adultos portadores com idade entre 20 e 69 anos nos idiomas português e inglês. **3.2 Procedimentos de coleta de dados:** Para iniciar a coleta de dados foram respeitados os critérios de inclusão: artigos, teses, dissertações relacionadas com diabetes mellitus tipo 2, adultos portadores com idade entre 20 e 69 anos nos idiomas português e inglês. E, os critérios de exclusão: artigos que se referem a diabetes mellitus tipo 1, a outras patologias inflamatórias crônicas, anteriores ao ano de 2018, ou seja, o que não atender aos critérios de inclusão. **3.2 Instrumento de coleta de dados:** Para atender aos objetivos da pesquisa, foi elaborado um instrumento semiestruturado que atendessem aos objetivos desta pesquisa, com as questões: **Identificação das publicações utilizadas (**Título; Ano de publicação; local; plataforma); Efeito da microbiota intestinal (disbiose) do portador de DM2; Tratamento para disbiose do DM2:Relevância dos prebióticos e probióticos na disbiose e DM2.

4. ANÁLISE E DISCUSSAO DOS DADOS

Identificação das publicações utilizadas na coleta de dados.

Quadro 1 – Publicações utilizadas na coleta de dados. São Paulo, 2022.

Título	Autores	Plataforma
A critical review on the relationship of herbal medicine, Akkermansia muciniphila, and human health.	BU, Fan et al.	Pubmed.
Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges.	LIU, Yanfen; LOU, Xueyong.	Pubmed.

Gut microbiota, obesity and diabetes.	PATTERSON, Elaine et al.	Pubmed.
Modulation the microbiota as a therapeutic intervention for type 2 diabetes.	HUDA, M. Nazmul; KIM, Myungsuk; BENNETT, Brian J.	Pubmed.
Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity.	KIM, Y. A.; KEOGH, J. B.; CLIFTON, P. M.	Pubmed.
The interplay between immune system and microbiota in diabetes.	MOFFA, Simona et al.	Pubmed.
Utilização de probióticos no auxílio do tratamento e prevenção de complicações do Diabetes Mellitus tipo 2.	SOUSA, Dalila et al.	Facunicamps.
Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio.	ARAÚJO, Débora et al.	Revista Temas em Saúde – V 19, n 6.
Alterações da microbiota intestinal em portadores de Diabetes mellitus tipo 2, impactos conhecidos e perspectivas futuras.	DE OLIVEIRA, Eduardo Cesar Dourado; GUIMARÃES, Luan Maicá Klier; DIAS, Daniela de Araújo Medeiros.	Research, Society and Development, v. 11, n. 8.
Effects of prebiotic and synbiotic supplementation on glycaemia and lipid profile in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials.	MAHBOOBI, Sepideh; RAHIMI, Fatemeh; JAFARNEJAD, Sadegh.	Pubmed.

Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus: Associações Intrínsecas.	MARTINS, Diana Cruz; BAPTISTA, Carla; CARRILHO, Francisco.	Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. - SPEDM Journal.
Preclinical relevance of probiotics in type 2 diabetes: A systematic review.	MARQUES, Anaísa Martins et al.	Pubmed.
Gut microbiota and complications of type-2 diabetes.	IATCU, Camelia Oana; STEEN, Aimee; COVASA, Mihai.	Pubmed.
Prebiotics and type 2 diabetes: targeting the gut microbiota for improved glycaemic control?.	ROBERTSON, M. Denise.	Wiley.
Probiotics, prebiotics, and synbiotics added to dairy products: Uses and applications to manage type 2 diabetes.	ZEPEDA-HERNÁNDEZ, Andrea et al.	Elsevier.
Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus.	SALGAÇO, Mateus Kawata et al.	Pubmed.

Tabela 1 – Identificação dos anos de publicações do material utilizado para a coleta de dados. São Paulo, 2022.

Ano de publicação	Número(nº)	Porcentagem(%)
2022	1	6.25
2021	3	18,75
2020	5	31,25
2019	3	18,75

2018	4	25,00
Total	**16**	**100**

Conforme a **Tabela 1**, pode-se identificar que maioria das publicações ocorreram em 2020, que foram cinco, sendo em 2018 quatro publicações, em 2021 e 2019, sendo três publicações e uma publicação em 2022. As publicações utilizadas foram das cidades: Brasília; Califórnia; Suceava; Jalisco; Pequim; Jinhua; Goiânia; Viçosa; Guilford; Roma; João Pessoa; Araraquara; Cork; Shiraz; Coimbra.

Tabela 2 – Identificação do efeito da microbiota do indivíduo com DM2 e com disbiose. São Paulo. 2022.

Efeito da microbiota do indivíduo com DM2 e com disbiose.	**Nº**	**%**
- A população de Akkermansia Muciniphila sofreu diminuição. Como degradante de muco A. muciniphila inibe resposta inibitória inflamatória e mantém a barreira intestinal íntegra e pode tratar o DM2.	4	21,05
- A maioria da microbiota consiste em cinco filos nomeados a seguir: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, e Verrucomicrobia que protegem o hospedeiro contra micróbios patogênicos.	3	15,79
- Dietas modificadoras da microbiota podem causar resistência à insulina, doenças inflamatórias e vasculares.	2	10,53

- O perfil microbiano intestinal de pacientes com DM2 foi colonizado por patógenos oportunistas como: Bacteroides caccae, vários Clostridiales, Escherichia coli e os redutores de sulfato como a espécie Desulfovibrio.	2	10,53
- Os pacientes com DM2 exibiram um perfil microbiano intestinal alterado, marcado por diminuição de bactérias produtoras de butirato, como R. intestinalis e F. prausnitzii.	2	10,53
- O desequilíbrio ocasionado por fatores internos ou externos ao hospedeiro ocorrendo diminuição de bactérias benéficas e aumento de patógenos.	2	10,53
- As gorduras ingeridas numa dieta hiperlipídica vão ser oxidadas no fígado e tecido adiposo, levando à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Os ROS vão reduzir a produção de muco pelo epitélio intestinal, fragilizando esta barreira e permitindo a passagem de bactérias intestinais.	1	5,26
- Várias bactérias demonstraram exercer um papel protetor, diminuindo o risco de desenvolvimento de diabetes através da redução de marcadores pró-inflamatórios e manutenção da integridade da barreira intestinal . Por exemplo, Lactobacillus fermentum, plantarum e casei, Roseburia intestinalis, Akkermansia	1	5,26

muciniphila, Bacteroides fragilis demonstraram melhorar o metabolismo da glicose e sensibilidade à insulina, e suprimir citocinas pró-inflamatórias.		
- Os carboidratos são fontes de combustível preferida para a microbiota, mas em circunstâncias em que substratos de carboidratos tornam-se esgotadas, proteases bacterianas e ureases quebram proteínas em peptídeos e aminoácidos, que podem ser fermentados a graxo de cadeia ramificada ácidos (BCFA) e compostos incluindo aminas, fenol e amônia.	1	5,26
- Os probióticos conferem efeitos antimicrobianos através da produção de moléculas antimicrobianas, inibem a adesão de patógenos, exercem uma inibição competitiva de patógenos, produzem antitoxinas e previnem a ação de Clostridium difficile.	1	5,26
TOTAL	**19**	**100**

Conforme **tabela 2** houve quatro menções a respeito da Akkermansia Muciniphila, três a respeito dos componentes da microbiota intestinal humana, duas sobre o desequilíbrio da microbiota, uma sobre gorduras ingeridas e seu comportamento, uma sobre bactérias com papel protetor, uma sobre combustível da microbiota, uma sobre efeitos antimicrobianos.

Pelas menções mostradas acima é possível perceber a importância da Akkermansia muciniphila a qual é uma bactéria Gram-negativa degradadora de mucina que reside na camada de muco das células epiteliais intestinais e representa aproximadamente 3-5% da biomassa da microbiota intestinal humana. Estudos

sugerem uma correlação inversa entre A. muciniphila e excesso de peso, obesidade e diabetes (PATTERSON et al. 2016).

A muciniphila é considerado um probiótico inovador que demonstrou melhorar uma variedade de doenças, incluindo o DM2, cujos estudos mostraram ser significativamente reduzido em pacientes com DM2. Estudos em camundongos mostraram que a administração de *A.* muciniphila melhora a secreção de GLP-1 nas células do cólon, melhora a tolerância à glicose, restaura a barreira intestinal, melhora o perfil lipídico e reduz processos inflamatórios (OLIVEIRA. et al. 2022; ZEPEDA-HERNÁNDEZ et al. 2021).

Dados da literatura indicam que a *A. muciniphila* está reduzida de forma significativa no intestino de indivíduos com sobrepeso pré-diabetes ou diabetes tipo 2. A suplementação oral diária com *A.* muciniphila viva ou pasteurizada na dose de 10^{10} bactérias/dia ou mais por 3 meses foi segura e bem tolerada em pacientes com sobrepeso ou obesidade, assim como em indivíduos com resistência à insulina associada a síndrome metabólica. Comparada com o placebo, a A. muciniphila pasteurizada melhorou a sensibilidade à insulina e reduziu os níveis séricos de insulina e os níveis plasmáticos de colesterol total, e foi associada a uma redução da gordura corporal, da circunferência do quadril e do peso (-2,27 kg). Também houve melhora em marcadores séricos de inflamação e disfunção hepática. São necessários mais estudos para avaliar em que medida essa bactéria poderia reduzir ou limitar o uso de medicamentos para o pré-diabetes ou o diabetes tipo 2.

Em sua forma pasteurizada, a bactéria foi aprovada pela *European Food Safety Agency* (EFSA) em setembro de 2021 como ingrediente de um "novo alimento" para administração a humanos sob a forma de suplementos alimentares. Esse passo fundamental abre caminho para pesquisas mais aprofundadas sobre o potencial terapêutico dessa bactéria. (BARRÈS, Nathalie. Targeting the Microbiota May Help Manage Type 2 Diabetes - Medscape - Apr 20, 2022.)

Conforme **Tabela 2,** ocorreu três registros sobre componentes da microbiota intestinal humana e será falado sobre determinados elementos. Neste contexto , a microbiota intestinal é composta por cinco filos bacterianos dominantes: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia. Em particular, Bacteroidetes e Firmicutes são os principais filos bacterianos conhecidos por estarem correlacionados com obesidade e DM2. O filo Firmicutes é composto por

Ruminococcus, Clostridium, Lactobacillus e bactérias produtoras de butirato, enquanto o filo Bacteroidetes consiste em Bacteroides, Prevotella e Xylanibacter. (MOFFA, et al. 2019).

No diabetes tipo 2, a diversidade da microbiota intestinal é alterada em comparação com indivíduos saudáveis, com significativamente redução naqueles com diabetes. Várias pesquisas relataram uma diminuição significativa de bactérias como as produtoras de butirato Bifidobacterium e Akkermansia, por outro lado, um aumento significativo de Dorea em pacientes diabéticos. Especulou-se que essa redução pode estar relacionada ao DM2, como argumento para sustentar a correlação entre o metabolismo microbiano intestinal e o DM2. Da mesma forma, a associação entre resistência à insulina e produção de aminoácidos de cadeia ramificada (BCFA) em espécies como Prevotella e Bacteroides vulgaris (MARTINEZ et al. 2022; LIN; ZHANG, 2017).

Estudos mostram que na microbiota intestinal do portador de DM é formada predominantemente com mais bactérias Firmicutes em razão as Bacteroidetes em comparação com pessoas saudáveis. Outro achado, além do desequilíbrio na quantidade da população de bactérias funcionais, como Bifidobacteria, que desencadeia o aumento de bactérias patogênicas oportunistas, bem como bactérias gram-negativas produtoras de endotoxinas. (OLIVEIRA, et al, 2022).

A dieta é um aspecto do ambiente que afeta diretamente a microbiota intestinal; esse efeito ocorre porque mudanças na composição microbiana podem causar resistência à insulina, inflamação e distúrbios vasculares e metabólicos. Dietas ricas em carboidratos e açúcares simples levam ao aumento da proliferação de Firmicutes e Proteobacteria, enquanto dietas ricas em gordura saturada e proteína animal favorecem a proliferação de Bacteroidetes e Actinobacteria. (LIU Y; LOU X, 2020).

A alta ingestão de fibras demonstrou estar associada ao aumento dos níveis de bactérias Prevotella em vários estudos, e uma dieta rica em gordura (HFD) demonstrou alterar a atividade metabólica da microbiota intestinal de mamíferos. Estudos têm demonstrado que um HFD pode levar a alterações na microbiota intestinal, como Bifidobacterium e Bacteroides, resultando em um aumento na proporção de bactérias Gram-negativas/bactérias Gram-positivas. Essa mudança significativa está associada ao aumento do lipopolissacarídeo plasmático, teor de

gordura e peso corporal; o acúmulo de triglicerídeos no fígado; DM; e reações inflamatórias. (LIU Y; LOU X, 2020).

Tabela 3 – Identificação do tratamento e uso dos pré e probióticos na disbiose e na DM2. São Paulo, 2022.

Tratamento e uso dos pré e probióticos na disbiose e na DM2	**Nº**	**%**
- Os probióticos são definidos como fibras alimentares com reconhecidos efeitos positivos na microbiota intestinal. Dentre os principais utilizados para estudos estão os Lactobacillus e as Bifidobacterium sendo os mais utilizados . Eles também são usados para prevenir distúrbios da flora intestinal causados por tratamento antibiótico após infecção por Clostridium difficile.	12	25,00
- Os prebióticos são os ingredientes alimentares não digeríveis que beneficiam o hospedeiro estimulando seletivamente o crescimento e (ou) a atividade de uma ou de um número limitado de espécies bacterianas já residente no cólon.	12	25,00
- A metformina é uma droga usada como primeira linha de droga antidiabética. Está medicação pode reduzir lipopolissacarídeos cuja regulando a composição da microbiota intestinal humana realçando a barreira intestinal funcional e protegendo a integridade intestinal.	11	22,91

- Uma combinação de probióticos e prebióticos é descrita como um simbiótico.	5	10,41
- A suplementação pasteurizada de Akkermansia muciniphila foi associada à perda de peso, melhora da sensibilidade à insulina e insulinemia reduzida. Espécies de Roseburia, Bacteroides, Akkermansia e Lactobacillus podem contribuir para restaurar a sensibilidade à insulina e melhorar o metabolismo da glicose.	3	6,25
- Um inibidor clássico da alfa-glicosidase, a acarbose pode inibir as enzimas que quebram os oligossacarídeos em monossacarídeos e dissacarídeos no trato intestinal, retardando assim a absorção de glicose pós-prandial.	2	4,17
-A liraglutida, um agonista do receptor GLP-1, estimula a saciedade, retarda o esvaziamento gástrico, inibe o glucagon e promove a secreção de insulina.	2	4,17
- A sitagliptina é um inibidor de dipeptidil-4 (dpp4) que melhora a estrutura microbiana, que pode ser mediada pela redução da inflamação intestinal, manutenção da mucosa intestinal e integridade da barreira.	1	2,09
TOTAL	**48**	**100**

Conforme **tabela 3** houve 12 citações a respeito dos probióticos, 12 sobre prebióticos, 11 sobre metformina, cinco sobre simbióticos, três sobre bactérias em especial Akkermansia muciniphila, duas sobre acarbose, duas sobre GLP-1, uma sobre sitagliptina.

Conforme mostrado na **Tabela 3,** o uso de pré e probióticos foram mais citados com 12 citações seguidos pela metformina com 11. Assim, cabe ressaltar o uso dos prebióticos que são encontrados em fibras alimentares, outros açúcares não absorvíveis, álcoois de açúcar e oligossacarídeos, como nas frutas, vegetais, leite e mel. Neste contexto, a dieta constitui um determinante das características de colonização intestinal e deve ser estimulada para manter adequadamente o equilíbrio da microbiota intestinal. (ARAÚJO et al. 2019).

Os prebióticos incluem fruto-oligossacarídeos (FOS), galacto-oligossacarídeos, lactulose e grandes polissacarídeos (inulina, amidos resistentes, celulose, hemicelulose, pectina e goma). (KIM, Y. A.; KEOGH, J. B.; CLIFTON, P. M. 2018)

A inulina e os frutooligossacarídeos pertencem a uma classe de carboidratos denominada frutanos, que são considerados componentes funcionais, pois afetam os processos fisiológicos e bioquímicos do organismo, melhorando assim a saúde e reduzindo o risco de diversas doenças. (ARAÚJO et al. 2019).

Os frutanos do tipo inulina de 10–20 g/d podem normalizar a tolerância à glicose ou os perfis lipídicos. FOS ou inulina de 4 g/d é o requisito mínimo para o aumento do crescimento de bifidobactérias, mas 14 g/d ou mais de inulina podem causar desconforto intestinal. (KIM, Y. A.; KEOGH, J. B.; CLIFTON, P. M. 2018).

Componentes dietéticos prebióticos como os frutooligossacarídeos (FOS) e a inulina, por exemplo, são bastante positivos para o organismo. Sua fermentação colônica produz ácidos graxos de cadeia curta, como o propionato, o butirato e o acetato, que são importantes para o intestino, pois diminuem o pH do cólon. Esses componentes estimulam seletivamente o crescimento de bactérias benéficas no trato intestinal, principalmente as bifidobactérias e os lactobacilos, e ao mesmo tempo, são capazes de suprimir a atividade das bactérias patogênicas, como a Escherichia coli, o Streptococosfaecales, o Clostridium perfringens e outras. (ARAÚJO et al. 2019).

Os oligossacarídeos sintéticos, como galacto-oligossacarídeos, mostraram melhores efeitos e menos efeitos colaterais do que o natural. A inulina enriquecida

com oligofrutose pode atuar em um cólon inteiro. A oligofrutose é rapidamente fermentado e completamente metabolizado na parte ascendente do cólon, enquanto a inulina é um frutano fermentado e metabolizado no cólon descendente. (ARAÚJO et al. 2019).

Em indivíduos com DM2, a suplementação de 20 g de FOS não teve efeito sobre a produção basal de glicose hepática, concentrações de glicose, insulina, glicemia e lipídios séricos. A fermentação microbiana de prebióticos facilita a produção de SCFA e a melhora a função da barreira intestinal. (ARAÚJO et al. 2019).

O efeito direto da suplementação de inulina no DM2 não é conclusivo em ensaios clínicos em humanos. Um estudo relatou que inulina dietética reduziu a glicemia em jejum, peso corporal, hemoglobina glicada, LPS plasmático, IL-6, TNF-a e IL-17A em pacientes com DM2. (HUDA, M. Nazmul; KIM, Myungsuk; BENNETT, Brian J. 2021).

Os probióticos são definidos como fibras alimentares com reconhecidos efeitos positivos na microbiota intestinal. Lactobacillus e Bifidobacterium são os mais estudados e probióticos usados. Eles também são usados para prevenir distúrbios da flora intestinal causados por tratamento antibiótico após infecção por Clostridium difficile. (LIU, Y; LOU, X.2020).

Os produtos com os probióticos resistem ao processo de digestão e chegam intactos ao intestino, onde atuam de maneira positiva reduzindo os gases, auxiliando o intestino preguiçoso, podem beneficiar em dores musculares, doenças crônicas como diabetes mellitus 2, estímulo da motilidade intestinal; atividade; melhora na digestão de lactose; melhor absorção de alguns nutrientes e ação hipocolesterolemiante, entre outros. Os probióticos modulam a microbiota intestinal, impedindo a colonização de microrganismos patogênicos por meio da competição por sítios de adesão, competição por nutrientes e a produção de compostos antimicrobianos. (ARAÚJO et al. 2019).

Os probióticos, principalmente bactérias Gram-positivas, são microrganismos vivos que, quando presentes em níveis suficientes, podem trazer benefícios à saúde de seus hospedeiros. Atualmente, três tipos de probióticos vêm sendo estudados para o manejo do DM2. A primeira categoria são os probióticos comuns, compostos principalmente por Lactobacillus e Bifidobacterium, de uso seguro. A intervenção de tais probióticos em pacientes com DM2 tem sido estudada em vários ensaios clínicos,

mas os resultados não foram apresentados. No entanto, os probióticos comuns são conhecidos por reduzir a glicemia de jejum e HbA1c e aumentar a eficácia do HOMA-IR, e foram eficazes na redução de marcadores de estresse oxidativo. Achados podem estar relacionados ao uso de cepas, dosagem, duração da intervenção e cepas únicas ou múltiplas, portanto, mais ensaios clínicos são necessários para mitigar a discordância e avaliar o papel de tais probióticos na prevenção e melhora do DM2 (HUDA, KIM; BENNETT, 2021; OLIVEIRA. et al. 2022).

Vários efeitos benéficos ao tomar probióticos foram relatados, incluindo a melhoria da saúde intestinal, aliviando os sintomas de intolerância à lactose, inibindo o crescimento de bactérias patogênicas, produzindo SCFAs, equilibrando o pH, e estimulando o sistema imunológico. (HUDA, M. Nazmul; KIM, Myungsuk; BENNETT, Brian J. 2021). Estudos mostram que pacientes com pé diabético que receberam o protocolo com probiótico kefir por 12 semanas apresentaram redução no comprimento, largura e espessura da úlcera do pé diabético. Além disso, o suplemento probiótico administrado, consistindo de Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus fermentum e Bifidobacterium bifidum (2 x 10 a nona UFC/g cada), levaram a melhorias nos níveis plasmáticos glicose, insulina sérica.

Embora não tenha sido exaustivamente investigado tem sido sugerido que o mecanismo pelo qual os probióticos melhoram as úlceras do pé diabético é semelhante ao envolvido na melhora de lesões em outras áreas do corpo, modulando a resposta imune local. Assim, aumentando a diversidade e riqueza da microbiota intestinal, e estabelecer a eubiose através da suplementação de probióticos pode fornecer alguns benefícios para pacientes com complicações da doença vascular periférica diabética, melhorando controle glicêmico e insulina. (IATCU, Camelia Oana; STEEN, Aimee; COVASA, Mihai. 2021).

A metformina é uma droga da classe das biguanidas e é frequentemente usada como primeira linha de droga antidiabética. Um estudo do mecanismo de funcionamento do tratamento da mesma que pode haver um aumento significativo da população de Lactobacillus e A. muciniphila. Está medicação pode reduzir o lipopolissacarídeos cuja regulando a composição da microbiota intestinal humana realçando a barreira intestinal funcional e protegendo a integridade intestinal. (BU, Fan et al.2020).

Foi descoberto por Fourslund e colegas que havia menos bactérias produtoras de butirato em pacientes com DM2 que não recebem tratamento com metformina do

que nos indivíduos controle que não possuíam diabetes. Esclareceram também que o aumento de bactérias lácticas em DM2 em pacientes previamente diagnosticadas foi o resultado do tratamento com metformina. (LIU, Y; LOU, X. 2020).

A metformina influencia a abundância de várias taxas microbianas, incluindo o aumento da abundância de A. muciniphila, Bifidobacterium bifidum, Bilophila wadsworthia, Escherichia, Lactobacillus, Shigella spp. bem como uma reduzida abundância de Clostridium spp. e Intestinibacter spp. (HUDA, M. Nazmul; KIM, Myungsuk; BENNETT, Brian J. 2021).

Recentemente, foi sugerido que a composição da microbiota intestinal medeia a eficácia da metformina para reduzir os níveis de glicose. O fato de que a injeção intravenosa de metformina, ao contrário da administração oral, não reduz a hiperglicemia, sugere que a microbiota intestinal é uma parte importante das ações da metformina. (HUDA, M. Nazmul; KIM, Myungsuk; BENNETT, Brian J. 2021).

O mecanismo exato pelo qual a metformina atua sobre a composição da microbiota intestinal ainda é desconhecida, mas parece diminuir a abundância de intestinibacter aumentando a produção de butirato. Alguns estudos têm mostrado que é capaz de inibir o complexo bacteriano I e tem uma função antimalárica. O grau em que a microbiota intestinal é alterada pela metformina depende de fatores do hospedeiro, como a dosagem utilizada, a disponibilidade oral do medicamento, e variabilidade pessoal na absorção. (MOFFA, et al. 2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dado o grande número de pessoas com diabetes a nível mundial e as projeções futuras, há a necessidade de investigar abordagens complementares para prevenir e apoiar o tratamento de pessoas com diabetes; além do tratamento já feito atualmente com o medicamento da classe das biguanidas que é o principal fármaco antidiabético que é a metformina. O uso de probióticos foi um dos métodos listados, mostrando resultados positivos na redução dos níveis de açúcar no sangue (uma das principais causas de complicações em pessoas com diabetes) e na redução do risco de doenças cardiovasculares (uma das principais causas de morte em pessoas com DM2).

Ainda falta esclarecimento sobre quais cepas e doses apresentam melhor eficácia e duração ideal do tratamento. Esses achados podem justificar futuros

estudos para determinar os efeitos terapêuticos dos probióticos em pessoas com diabetes. Vale ressaltar que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na manutenção normal das funções do corpo, afetando a prevenção ou ocorrência de doenças crônicas como a DM2. Isso é influenciado por uma variedade de fatores internos e externos, como alimentação, ambiente, estresse, uso de medicamentos.

Esses fatores que podem contribuir para o distúrbio da microbiota incluem o domínio de bactérias nocivas sobre bactérias benéficas, levando à disbiose. O equilíbrio desta comunidade microbiana pode ser assegurado por alimentos probióticos e prebióticos que estimulam o crescimento e a atividade de bactérias benéficas e previnem o crescimento de bactérias patogênicas.

Por fim, recomenda-se mais ensaios clínicos em humanos, pois a maioria ainda está em modelos animais, apesar do amplo campo de estudo recomenda-se padronizar as cepas e doses de probióticos e probióticos, bem como sua duração de uso, para fins de comparabilidade de resultados e agrupamento de efeitos, além de verificar os padrões alimentares utilizados e níveis de atividade física realizados pelos participantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, Débora et al. Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio. 2019 – Revista Temas em Saúde – V 19, n 6.

BARRÈS, Nathalie - Targeting the Microbiota May Help Manage Type 2 Diabetes - Medscape - Apr 20, 2022.

BU, Fan et al. A critical review on the relationship of herbal medicine, Akkermansia muciniphila, and human health. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 128, p. 110352, 2020.

DE OLIVEIRA, Eduardo Cesar Dourado; GUIMARÃES, Luan Maicá Klier; DIAS, Daniela de Araújo Medeiros. Alterações da microbiota intestinal em portadores de Diabetes mellitus tipo 2, impactos conhecidos e perspectivas futuras. Research, Society and Development, v. 11, n. 8, p. e48311831257-e48311831257, 2022.

GURUNG, Manoj et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine, v. 51, p. 102590, 2020.

HUDA, M. Nazmul; KIM, Myungsuk; BENNETT, Brian J. Modulating the microbiota as a therapeutic intervention for type 2 diabetes. Frontiers in Endocrinology, v. 12, p. 632335, 2021.

IATCU, Camelia Oana; STEEN, Aimee; COVASA, Mihai. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes. Nutrients, v. 14, n. 1, p. 166, 2021.

KASPER, Dennis L. et al. Manual de Medicina de Harrison. McGraw Hill Brasil,

2020.

KIM, Y. A.; KEOGH, J. B.; CLIFTON, P. M. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. Nutrition research reviews, v. 31, n. 1, p. 35-51, 2018.

LIU, Yanfen; LOU, Xueyong. Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges. Clinics, v. 75, 2020.

MAHBOOBI, Sepideh; RAHIMI, Fatemeh; JAFARNEJAD, Sadegh. Effects of prebiotic and synbiotic supplementation on glycaemia and lipid profile in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Advanced pharmaceutical bulletin, v. 8, n. 4, p. 565, 2018.

MARQUES, Anaísa Martins et al. Preclinical relevance of probiotics in type 2 diabetes: A systematic review. International Journal of Experimental Pathology, v. 101, n. 3-4, p. 68-79, 2020.

MARTINS, Diana Cruz; BAPTISTA, Carla; CARRILHO, Francisco. Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus: Associações Intrínsecas. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, 2018.

MOFFA, Simona et al. The interplay between immune system and microbiota in diabetes. Mediators of Inflammation, v. 2019, 2019.

OGURTSOVA, Katherine et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. Diabetes research and clinical practice, v. 183, p.109118, 2022.

PATTERSON, Elaine et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. Postgraduate medical journal, v. 92, n. 1087, p. 286-300, 2018.

ROBERTSON, M. Denise. Prebiotics and type 2 diabetes: targeting the gut microbiota for improved glycaemic control?. Practical Diabetes, v. 37, n. 4, p. 133-137, 2020.

SALGAÇO, Mateus Kawata et al. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. Applied microbiology and biotechnology, v. 103, n. 23, p. 9229-9238, 2019.

SCHEITHAUER, Torsten PM et al. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. Frontiers in immunology, p. 2546, 2020.

SILVA, E. L.; MENEZES, E. M. Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação. 4. edição. Florianópolis: UFSC, 2005. 138p.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 265p.

SOUSA, Dalila et al. Utilização de probióticos no auxílio do tratamento e prevenção de complicações do Diabetes Mellitus tipo 2. Facunicamps, p.1-19,2020.

ZEPEDA-HERNÁNDEZ, Andrea et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics added to dairy products: Uses and applications to manage type 2 diabetes. Food Research International, v. 142, p. 110208, 2021.

DURAÇÃO DA EFICÁCIA DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA EXPOSIÇÃO GENGIVAL EXCESSIVA

Julia Faria de Castro Bertolini Andrade[1]

Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira[2]

Dra. Renata Cristina Faria Ribeiro de Castro[3]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: jufabertolini@hotmail.com
[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.
[3] Cirurgiã dentista da Clínica Borealis

RESUMO

Objetivos: A toxina botulínica tipo A (Botox®) é eficaz na redução da exposição da gengiva de pacientes que apresentam sorriso gengival, por hipertividade muscular dos músculos elevadores do lábio superior, tendo efeito temporário. A presente revisão objetiva avaliar a duração da botulínica tipo A no tratamento do sorriso gengival. **Materiais e métodos**: Foi realizada uma pesquisa on-line usando as bases de dados PubMed e Up To Date, de 1970 a setembro de 2022, sem restrição de idioma. A busca incluiu somente estudos clínicos e de revisões sistemáticas de pacientes adultos com excesso de gengiva, tratados com toxina botulínica Tipo A e acompanhados com pelo menos 3 meses pós aplicação. **Resultados:** O músculo levantador do lábio superior e da asa do nariz é eleito como ponto alvo para obtenção dos resultados da aplicação da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. A exposição de gengiva foi significativamente reduzida com 2, 4 e 8 semanas de tratamento, mas voltou a aumentar ao longo das semanas seguintes. No entanto, para correção do sorriso gengival é necessário examinar o tipo de sorriso e os principais músculos envolvidos, juntamente com as diferenças na dosagem, o tipo específico de toxina botulínica. Faltam evidências em relação a real eficácia da suplementação de zinco associada ao tratamento com toxina bolutilica para melhora do sorriso gengival com o tempo de tratamento. **Conclusão:** A toxina botulínica Tipo A tem sido eficaz na correção do sorriso gengival devido à sua aplicação simples e segura, pequenas doses, ação inicial rápida, baixo risco e efeitos reversíveis após 3-5 meses. O grau de satisfação dos pacientes após 14 dias e 12 semanas da aplicação da toxina botulínica é

soberano, em grande parte dos estudos e ao responderem se fariam novamente é quase unânime a resposta que sim.

Palavras-chave: Toxina botulínica; Sorriso gengival; eficácia.

INTRODUÇÃO

Um sorriso agradável é importante para a socialização, pois transmite uma sensação de alegria através de expressões faciais. Em um sorriso agradável, a linha da curvatura do lábio superior deve ser disposta simetricamente sobre até 3 mm de gengiva, e a linha gengival deve seguir o contorno da exposição do lábio superior (Mazuco e Hexsel 2010, Al-Fouzan 2017, Chagas 2018, Wayli 2019). A exibição de mais de 3 mm de gengiva ao sorrir é chamada de sorriso gengival e, portanto, é considerado um distúrbio estético. A etiologia do sorriso gengival envolve, principalmente, a hiperfunção do músculo elevador do lábio superior e da asa do nariz (Sucupira 2012, Al-Fouzan 2017), Levantador do lábio superior e da asa do nariz, levantador do lábio superior e zigomático maior (Polo 2008), levantador do lábio superior e da asa do nariz, zigomático menor e maior (Mazuco e Hexcel, 2010). A prevalência de 10% na população, ocorrendo mais em mulheres do que em homens e na faixa etária entre 20 a 30 anos (Polo, 2008; Sucupira et al., 2012; Suber et al., 2014, Nars et al., 2015, Silberberg et al., 2009) é unânime nos estudos. A incidência dessa condição diminui gradualmente com a idade como conseqüência da queda dos lábios superiores e inferiores, que por sua vez levam a uma diminuição da exposição dos incisivos superiores e um aumento na exposição dos incisivos inferiores. O correto diagnóstico é essencial para que se selecione a melhor terapia de tratamento para cada paciente (Chagas,2018; Nars,2015).

Desde 1970 a toxina botulínica tipo A tem sido investigada e constitui um recurso terapêutico com varias aplicações clínicas, dentre ela para o tratamento do sorriso gengival. A toxina botulínica tipo A é uma proteína natural produzida pelos anaeróbios da bactéria Clostridium botulinum, que inibe a liberação de acetilcolina, um neurotransmissor responsável pela ativação da contração muscular, reduzindo o tônus muscular no local de aplicação (Al-Fouzan et al, 2017). O efeito máximo da toxina botulínica ocorre aproximadamente 2 semanas pós aplicação, sendo estável até 8 semanas de acompanhamento, podendo não retornar aos valores iniciais até 12 semanas pós aplicação (Polo 2008). Deve-se usar pequenas doses e aumentar se necessário nas consultas de acompanhamento. Dessa maneira, o presente estudo objetivou avaliar a eficácia e o tempo de duração da toxina botulínica tipo A (Botox®) no tratamento do sorriso gengival, por hiperatividade muscular.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa on-line usando as bases de dados PubMed e Up To Date, de 1970 a setembro de 2022, sem restrição de idioma. A busca incluiu somente estudos clínicos e de revisões sistemáticas de pacientes adultos com excesso de gengiva, tratados com toxina botulínica Tipo A e acompanhados com pelo menos 3 meses pós aplicação.

RESULTADOS

Suber et al. (2014) por meio de um estudo prospectivo, avaliou proporcionar um tratamento seguro e minimamente invasivo para a exposição gengival excessiva. Foram selecionados 14 pacientes que se submeteram a aplicação de toxina botulínica (Botox®) devido à exposição gengival superior a 2 mm causada pela hiperfunção dos músculos labiais. As medições foram realizadas através de uma fita métrica padronizada (linha gengival mediana dos incisivos centrais e caninos até a borda inferior do lábio superior. Os locais selecionados para as aplicações foram bilateralmente nos músculos elevadores do lábio superior, elevadores do lábio superior e das asas do nariz (2 mm lateral ao sulco nasogeniano ao nível da passagem nasal, 2mm lateral primeira aplicação no mesmo plano horizontal, 2 mm inferior e entre os 2 primeiros locais, ficando os locais de aplicação mapeado em um triângulo invertido). Após 15 dias, a exposição gengival nos caninos diminuíram em média de 4,25 mm/0,74 mm e nos incisivos de 4,89 mm/0,75 mm, não ocorrendo nenhuma complicação grave e diferenças significantes entre o pré tratamento subjetivo e o questionário do paciente (13 repetiriam e 1 ficou insatisfeito, questionando que o sorriso ficou menos atraente).

Uma revisão sistemática conduzida por Nars et al. (2015), selecionou todos os estudos feitos até 2014, objetivando avaliar as evidências na literatura sobre a atuação da toxina botulínica no tratamento do sorriso com exposição gengival. A pesquisa indicou 33 artigos, sendo que 29 foram descartados (16 não foram específicos para sorriso, 8 incompletos e 5 com relatos de casos menor que 6 pacientes). Os 4 artigos selecionados são estudos prospectivos, somando totalizam 112 pacientes e os

músculos selecionados para aplicações foram: elevadores do lábio superior/asas do nariz, elevadores do lábio superior, zigomático menor, zigomático maior. Em três estudos utilizaram Botox® (onabotulinum toxin A) com concentrações intercalando entre 2 U / 0,1ml a 3,1 / 0,1 ml e em um Dysport® (abobotulinum toxin A) com uma concentração de 25 U / 0,1 ml. A dose total de toxina botulínica aplicada por lado variou de 1,95 U a 6 U (Botox®) e de 2,5 a 7,5 U (Dysport®). De acordo com os dados disponíveis na literatura, concluíram que os músculos elevadores do lábio superior, zigomático menor e zigomático maior são importantes no planejamento, sendo os elevadores do lábio superior/asa do nariz os principais no controle.

No ano seguinte, Polo (2015) afirmou que a revisão sistemática de Nars et al. (2015), foi bem desenhada e forneceu uma avaliação dos artigos Polo (2008), Mazzuco & Hexsel (2010), Sucupira & Abramovitz (2012) e Suber et al. (2014), relatando que o tratamento com toxina botulínica para a exposição gengival excessiva é eficaz, seguro e que eleva a autoestima da maioria dos pacientes. O autor, abordou apenas um aspecto não mencionado na revisão sistemática, que foi a concentração de toxina, dessa forma fez uma ligeira modificação na técnica apresentada em 2008, aplicando apenas em um ponto (músculo elevador do lábio superior / da asa do nariz) quando a exposição é de 4.0/5.0 mm (2 unidades) ou 5.0/7.0 mm (2,5 unidades) e em dois pontos (músculo elevador do lábio superior/asa do nariz e elevador do lábio superior) quando a exposição é de 7.0/8,5 mm (2 unidades em cada ponto) ou > 8,5 mm (2,5 unidades em cada ponto).

A toxina botulínica (BTX) pode ser usada para o tratamento temporário do sorriso gengival. A BTX inibe a liberação de acetilcolina inibindo assim a contração muscular (Al-Fouzan, 2017). Em relação as doses e pontos de aplicação anatômico para uso da toxina botulínica, Polo 2005 realizou estudo piloto para determinar se a toxina botulínica reduziria o sorriso gengival. O estudo foi dividido em 3 fases: na primeira após revisar a literatura aplicou 1,25 U de toxina em cada lado dos músculos levantador do lábio superior e asa do nariz e no levantador do lábio superior; na segunda fase iniciada um mês pós aplicação da toxina, depois de determinado que aplicações adicionais melhorariam os resultados, foi decidido aplicar 1,25U por lado nos músculos levantador do lábio superior e levantador do lábio superior e asa do nariz. Assim concluiu-se que a dosagem ideal pode ser 2,5U por lado no músculo

elevador do lábio superior e 2,5U no músculo elevador do lábio superior e zigomático menor.

Pinheiro, em 2018, avaliou a influência da suplementação de zinco e fitase no tratamento temporário do sorriso gengival com toxina botulínica (Botox®). O ensaio clínico não randomizado foi dividido em dois grupos, distribuídos de um modo semelhante: Grupo I, composto por 12 pacientes, sendo 2 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, idade média de 35,75 anos (DP ±9,24), sorriso gengival acima de 2 mm devido a hiperfunção muscular; Grupo II, composto por 14 pacientes do sexo feminino, idade média de 28,57 anos (DP ±8,22). Ambos os grupos foram tratados com 2,5 unidades nos músculos elevador do lábio superior e da asa do nariz e 2,5 unidades no músculo elevadores do lábio superior, na diluição de 4 ml de solução fisiológica do frasco de 100 unidades de Botox®, aplicado por dois profissionais experientes (Cirurgiões Dentistas). O grupo I ingeriu suplementação de citrato de zinco 50 mg e fitase 3.000 PU por cinco dias previamente a aplicação do Botox®. O acompanhamento paralelo dos grupos deu-se em quatro fases: T1 (fase pré-injeção do Botox®), T2 (após 2 semanas pós-injeção), T3 (3 meses pós-injeção) e T4 (seis meses pós-injeção). A percepção dos pacientes foi avaliada por meio de questionário validado de satisfação traduzido para o português. O teste de ANOVA de medidas repetidas (4 medidas repetidas em T1, T2, T3 e T4) a um fator de dois níveis (Grupo 1 e Grupo 2) revelou a existência de diferenças significativas ao longo do tempo ($p < 0.001$), mas não entre os grupos ($p = 0,216$). A evolução ao longo do tempo não diferiu significativamente entre os dois grupos ($p = 0,243$). Quanto à pesquisa de satisfação realizada através do questionário validado traduzido, 24 acharam excelentes (recomendariam e fariam novamente) e 2 pacientes acharam indiferentes (recomendariam, mas não fariam novamente). Na amostra estudada a suplementação de zinco e fitase não mostrou vantagens no efeito da toxina botulínica.

Duruel et al 2019 considerou a classificação de sorriso gengival feita por Mazzuco et al 2010 relevante por terem destacado o padrão muscular do sorriso gengival de forma mais individualizada. Em seu trabalho ele dividiu o sorriso de 16 pacientes em: (1) Sorriso anterior – quando há mais que 3mm de exposição entre os caninos superiores e envolvimento do músculo levantador do lábio superior e da asa do nariz (LLSAN); (2) Sorriso posterior – quando há mais que 3mm de exposição entre os caninos superiores e dentes posteriores e envolvimento do músculo zigomático; (3)

Sorriso misto – exposição excessiva da gengiva tanto na região anterior como posterior, envolvendo a ação dos músculos LLSAN e zigomático; (4) Sorriso gengival assimétrico - com exposição gengival ou exposição gengival somente de um lado causada pela contração assimétrica do músculo LLSAN ou zigomático. Em um sorriso agradável, a borda do lábio superior deve ser simetricamente posicionada até 3mm sobre a gengiva, e a linha da gengiva deve seguir o contorno da exposição do lábio superior. Quando se exibe mais de 3mm de gengiva o sorriso é chamado “sorriso gengival” e, portanto, considerado um distúrbio estético, corroborado por outra recente revisão sistemática com metanálise de Chagas et al, 2018.

Li H. et al 2019 avaliaram 50 mulheres, idade entre 20-30 anos divididas em três grupos de acordo com padrão facial vertical cefalométrico: vertical, mesofacial e horizontal usando estereofotogrametria 3D. O cefalograma considerou os pontos anatômicos Sela, Násio, Gônio, Gnátio, Mento e Pório e as variáveis cefalométricas para determinar o padrão facial vertical (GoGn-SN, FMA e proporção Jarabak.). Grupos com padrão esquelético verticais (dolicofaciais) apresentaram os menores valores do índice de sorriso, indicando que pacientes com padrões verticais têm maior exposição de sorriso ao considerar a variável IG resultando em diferentes valores do índice de sorriso entre os padrões esqueléticos verticais. O IG (distância entre a porção inferior do lábio superior e a porção mais superior do lábio inferior) é grandemente influenciado pelas variações verticais do lábio superior e inferior. Padrões esqueléticos verticais têm maior elevação labial do que aqueles com outros padrões. Comparando o resultado 3D das imagens, observa-se, que, as principais regiões onde ocorreram mudança foram ao redor das maçãs do rosto e área perioral. Esse fenômeno está associado à distribuição da musculatura facial levantando o lábio superior. As direções desses músculos afetam as variações do lábio superior. Neste contexto, pacientes verticais têm maior elevação labial do que aqueles com outros padrões esqueléticos do tipo mesofacial e braquifacial. Direção e força dos músculos são as razões básicas para variações no sorrir. Os músculos que levantam o lábio superior são principalmente o elevador do lábio superior, elevador do lábio superior e asa do nariz e zigomático, que se originam na superfície óssea da maxila e maçãs do rosto e inserem no lábio superior. Esse fenômeno é associado à distribuição da musculatura do elevador do lábio superior. As direções desses músculos afetam as variações do lábio superior. Em um rosto com padrão vertical, o músculo elevador labial tem um ângulo maior em relação ao plano horizontal. Quando o músculo retrai,

cria uma maior distância no plano vertical, e isso explica por que os pacientes verticais têm uma maior elevação do lábio. Entre o grupo médio e horizontal não há essa diferença, a força e o volume muscular entre os dois grupos foi o fator de interferência.

Hexsel et al em 2020 realizaram um estudo para comparar a redução da exposição gengival usando três diferentes doses de toxina botulínica em pacientes com diferentes gravidades de sorriso gengival anterior, e para avaliar a segurança do tratamento e a satisfação dos pacientes. Se tratou de um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado GS leve (2 a <3 mm) foi tratado com 2,5 U de toxina botulínica por lado, GS moderado (3 a <4 mm) com 5 U de toxina botulínica por lado, e GS grave (4 mm ou mais) com 2,5 U,ou 5 U ou 7,5 U de toxina botulínica por lado.. Participaram do estudo 41 pacientes. Cada paciente compareceu a quatro consultas: início, procedimento, e duas avaliações de acompanhamento, respectivamente, 4 e 12 semanas após o procedimento. Injeções bilaterais de toxina botulínica foram realizadas no sulco nasolabial, 1 cm abaixo da asa do nariz. A redução média de exposição gengival anterior com 5 U de cada lado foi significativamente maior do que o obtido com 2,5 U (2,4 ±1,4 vs.1,2 ±0,9 mm; p = 0,004). Semelhante à avaliação de 4 semanas, a redução média da exposição gengival com 7,5U (1,9 ±1,0 mm) não foi estatisticamente diferente daquele obtida com 2,5 U ou 5 U (p> 0,05). Todos grupos apresentaram redução estatisticamente significativa 4 e 12 semanas após as aplicações de toxina botulínica. Doze semanas após o tratamento, mais de 80% dos pacientes ficaram satisfeitos ou muito satisfeitos com o tratamento, com melhora moderada ou grande e gostariam de se submeter ao tratamento novamente, esse interesse ocorreu em todos os grupos de doses. Entre os pacientes que receberam a dose de 5 U, 82,4% consideraram que o tratamento melhorou a autoestima, e cerca de 70% dos pacientes tratados com 2,5U e 5U mencionaram melhora na autoestima. Nenhum evento adverso relacionado a técnica e doses utilizadas no tratamento foi relatado pelos pacientes ou percebidos pelos investigadores. Assim as aplicações de toxina botulínica no músculo LLSAN podem ser seguras e eficazes para tratar sorriso gengival anterior e misto. Uma abordagem adaptada ao paciente é necessária ao tratar áreas particulares.

Cengiz et al 2020 realizaram um estudo para investigar a eficácia da toxina otulínica aplicada à diferentes músculos em pacientes com sorriso gengival. Participaram deste estudo 7 homens e 21 mulheres com idade média de 22 anos. Os

28 pacientes tinham um sorriso gengival de mais de 2 mm e foram divididos aleatoriamente em 2 grupos. A toxina botulínica foi administrada igualmente à esquerda e à direita do músculo levantador do lábio superior e da asa do nariz no grupo 1 e no músculo orbicular da boca no grupo 2. Foram tiradas fotografias e as medições foram feitas antes da injeção e em 3 dias, 15 dias, 1 mês, 4 meses, 5 meses e 6 meses após a injeção. A escala visual analógica foi utilizada para avaliar o nível de satisfação. A quantidade média de gengiva visível no grupo 1 foi de 4,92 mm no início do tratamento e 1,92 mm no 15o dia. No grupo 2, a quantidade média de gengiva visível foi de 4,58 mm no início do tratamento e 2,16 mm no 15o dia. Em ambos os grupos de tratamento, determinou-se que as medidas no sexto mês não voltaram aos valores iniciais. A diminuição na aparência gengival no grupo 1 foi maior do que no grupo 2. Não houve diferença significativa entre os grupos em termos de retorno ao valor de exposição gengival basal. Em ambos os grupos, verificou-se que o aumento da satisfação dos pacientes foi alto. Para a correção do sorriso gengival, a injeção de toxina botulínica é considerada um método alternativo, pois é eficaz e conservador e proporciona alta satisfação do paciente.

Shemais N; Elarab A; ElNahass H, em 2021 objetivaram avaliar o efeito da suplementação oral de zinco e a melhoria da eficácia clínica do uso de toxina botulínica injetável em pacientes com sorriso gengival. A amostra foi composta por 25 pacientes em média de 25 anos de idade, com excesso de gengiva ao sorrir, sendo divididos em dois grupos com e sem suplementação de zinco antes do tratamento com a toxina botulínica tipo A. Os participantes selecionados do Departamento de Medicina Oral e Periodontologia da Universidade do Cairo tinham como queixa principal e comum o excesso de gengiva ao sorrir, em um período de tempo de julho de 2019 a janeiro de 2020. Foram selecionados aleatoriamente por uma sequência computadorizada randomizada e separados em dois grupos sendo o grupo teste com suplementação de zinco e toxina botulínica e o grupo controle apenas toxina botulínica. O método usado para a aplicação da toxina botulínica foi no “ponto de Yonsei” (local onde se insere o músculo levantador do lábio superior e asa do nariz, levantador do lábio superior e zigomático menor) nos dois grupos. No grupo teste, além da toxina botulínica, os participantes foram suplementados com 50mg de zinco antes do café da manhã, quatro dias antes da aplicação da toxina para elevar os níveis de zinco antes da aplicação. O efeito do botox é gradual, aumentando de 7 a 10 dias após a aplicação com ótimo resultado após 2 semanas de procedimento. Todos os

participantes foram fotografados na mesma posição com o sorriso máximo antes da aplicação, 2, 6, 12, 18 e 24 semanas após. Medição da gengiva também foi avaliada usando um probe, antes da aplicação, 2, 6, 12, 18 e 24 semanas após aplicação. Foi observado em ambos os grupos que o comprimento dos lábios em descanso ou sorrindo, não tiveram significativas diferenças entre os grupos. O tipo de sorriso mostrou uma mudança significante no grupo teste (com zinco). Em relação à dor, não foi observado diferença na dor entre os dois grupos. No questionário “Você se sente mais atraente sorrindo?” após 2 semanas da aplicação, o grupo controle (sem zinco) se mostrou mais satisfeito em relação ao grupo teste. Ambos os grupos relatam que repetiriam e recomendariam o procedimento. Comparando os dois grupos nas primeiras semanas, não se obtiveram grandes diferenças em relação ao sorriso gengival, entretanto a partir da sexta semana até o final da pesquisa, houve uma diferença significante entre os grupos, sendo o grupo controle o que mais obteve recaída em relação ao grupo teste, implicando assim que a suplementação com zinco mantém uma melhor estabilidade e prolonga os efeitos da toxina a longo termo. Nos resultados da 12ª semana, a medição da gengiva do grupo controle era de 3.8 mm que já é considerado sorriso gengival, ao contrário do grupo teste que só foi observado na 24ª semana uma medição de gengiva de 4 mm, denotando um melhor e mais longo sucesso no tratamento. O conceito da pesquisa em usar zinco antes do procedimento com toxina botulínica, se deu pelo fato da toxina ser uma metaloprotease zinco dependente, portanto toda molécula de toxina deve ser acompanhada de uma molécula de zinco para uma efetiva paralisia muscular. A toxina botulínica comercializada não leva zinco em sua preparação, por isso a duração e eficácia varia de acordo com o nível de zinco basal do paciente.

DISCUSSÃO

O tratamento do sorriso gengival é geralmente solicitado por uma questão estética que incomoda, sobremaneira, os pacientes que expõem além de 2mm de gengiva ao sorrir (Figura 1).

Figura 1 – Paciente com 35 anos, sexo feminino, queixa de exposição gengival excessiva.

Fonte: Cortesia Dra. Renata Castro.

O papel da toxina botulínica nos pacientes com excesso de exposição gengival, Nars et al. (2015) e Duruel et al. (2019) realizaram revisões sistemáticas incluindo todos os estudos relacionados ao tratamento da exposição gengival com injeção de toxina botulínica até 2017 e selecionou 152 estudos, sendo 56 encontrado no Pub Med e Web of Scienc, 54 no EMBASE e 42 no Google Acadêmico, objetivando avaliar o ponto de aplicação e a dose ideal de toxina botulínica para os diferentes tipos de sorriso gengival. As pesquisas selecionaram 5 artigos de estudos prospectivos, em quatro estudos utilizaram Botox®: Polo (2008), Sucupira & Abramovitz (2012), Suber et al. (2014), Al-Fouzan et al. (2017) e em um Dysport®: Mazzuco & Hexsel (2010). A dose total de toxina botulínica aplicada por lado variou de 1,95 U a 6 U (Botox®) e de 2,5 a 7,5 U (Dysport®). De acordo com os dados disponíveis, concluíram que o músculo levantador do lábio superior/asa do nariz, elevador do lábio superior e zigomático menor são importantes no planejamento e que o local ideal de aplicação para atingir os três músculos é o ponto ´´Yonsei``, que fica localizado 1cm lateral da asa do nariz ou 3 cm acima da comissura labial (Zengiski ACS et al; 2021, Wayli HA 2019), Figura 2.

FIGURA 2 – Pontos de referência para medição do sorriso gengival (Medida RP1-RP2 de acordo com Polo 2005, e marcação (Ponto ´´Yonsei``)

Fonte: Imagem em preto e branco, artigo Polo 2005. Imagens clínicas, cortesia Dra. Renata Castro.

Os principais músculos responsáveis pela elevação do lábio superior em excesso são: elevador do asa do nariz / lábio superior, elevador do lábio superior e zigomático menor e que o distanciamento de 1 cm da asa do nariz para aplicação é de suma importância para o alcance destes, promovendo assim uma maior efetividade inicialmente (Wayli HA 2019, Gong Xi et al; 2021, Nars et al ; 2016, Polo et al ; 2008 Suber et al ; 2014 , Sucupira et al ; 2012).

Polo (2008) avaliou 30 pacientes com idade entre 15-41 anos, Suber et al (2014) 14 pacientes idade entre 23-48 anos, citam a quantidade de pacientes e a idade média, mas não levam em conta o sexo das amostras e nem a variável tipo facial vertical esquelético ou tegumentar. Polo (2008) usou dois pontos de cada lado nos músculos LLSAN, LLS e ZM. Segundo revisão sistemática de Duruel et al (2019) os pontos de aplicação da toxina botulínica para o sorriso gengival diferem com Sucupira et al (2012) que utilizou somente um ponto no músculo LLSAN e Al-Fouzan et al (2017) um ponto 3 mm lateralmente ao músculo LLSAN. Hwang et al (2009) identificou que a injeção no ponto denominado Yonsei (localizado 1cm da asa do nariz e 3cm acima da comissura labial) conseguiria em uma única aplicação atingir os músculos LLSAN, ZM e LLS assim como Wayli (2019) e a conclusão da revisão sistemática de Duruel et al (2019). Por outro lado, Suber et al (2014) trata o sorriso

gengival com aplicação de toxina botulínica em 3 pontos, sendo o primeiro 2mm lateralmente a asa do nariz, o segundo 2mm lateralmente ao primeiro e um terceiro ponto 2mm inferior e entre os dois pontos acima, ou seja, entre os músculos LLSAN e LLS. Mazzuco e Hexsel (2010) além de utilizarem para aplicação de toxina botulínica o músculo LLSAN também utilizaram os músculos ZM e ZMi, mas de acordo com a classificação do sorriso, no entanto, nenhum desses estudos avaliam se há relação entre a localização de aplicação da toxina botulínica com o tempo de duração da mesma.

Na revisão sistemática de Nasr et al (2015), Duruel et al (2019) os estudos de Polo (2008), Mazzuco (2010), Sucupira et al (2012), Suber et al (2014) e Al-Fouzan et al (2017) elegeram como músculo alvo o LLSAN, no entretanto, não leva em consideração a questão tempo x biótipo facial vertical da face. Quanto ao tempo de duração da toxina botulínica, no presente trabalho os resultados levam a concluir que nem mesmo na fase de 6 meses de acompanhamento houve retorno à posição inicial do sorriso gengival. Polo (2008) corrobora com o presente estudo no tempo pós aplicação de toxina botulínica e descreve que em 6 meses não havia retomado aos valores iniciais, em contrapartida, não apresenta resultado estatístico. Sucupira (2012) avaliaram os pacientes tratados com toxina botulínica por 3 meses relatando que os resultados persistiram por 12 semanas em 100%. De modo geral, os resultados se alterando no decorrer do tempo, tendendo a voltar aos valores iniciais, mas faltam estudos com resultados estatísticos de tamanho amostral confiáveis avaliados em longo prazo, pois assim como Polo 2008, Sucupira 2012 não apresenta resultado estatístico. O mesmo ocorre com o estudo de Suber et al (2014) que também acompanhou por 3 meses pós aplicação da toxina botulínica, relatando que o resultado se manteve, mas não apresentou resultado estatístico.

Mazzuco e Hexsel (2010) acompanharam 3 e 5 meses e concluem que existe redução prolongada da exposição gengival após várias aplicações de toxina botulínica, também sem apresentar resultado estatístico nesses tempos de acompanhamento. Al-Fouzan et al (2010) não relata tempo de acompanhamento do tratamento. Segundo revisão sistemática de Nasr et al (2015), Duruel et al (2019) os estudos de Polo (2008), Mazzuco (2010), Sucupira et al (2012) e Suber et al (2014), embora prospectivos, todos apresentam fator de confusão e viés, a falta de um estudo clínico randomizado controlado impede a realização de meta-análise, além dos estudos de Suber et al (2014), Sucupira et al (2012), Al-Fouzan et al (2017) e Mazzuco

(2010) não apresentarem análise estatística. Abaixo imagens de arquivo pessoal com acompanhamento em 4 fases, no dia da aplicação da toxina botulínica, 14 dias, três e 6 meses pós- aplicação da toxina botulínica, para melhor compreensão do leitor.

O ensaio clínico de Pinheiro (2018) (26 pacientes) tinha como objetivo avaliar a influência da suplementação de zinco no tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica. O ensaio foi dividido em dois grupos e ambos foram tratados com 2,5 unidades no músculo elevador do lábio superior e asa do nariz e 2,5 unidades no músculo elevador do lábio superior. O grupo I obteve suplementação com 50 mg de zinco e fitase 3.ooo PU por cinco dias antes da aplicação do Botox. Os resultados encontrados no estudo não evidenciaram vantagens na suplementação do zinco no efeito da toxina botulínica. Já no estudo de Shemais N; Elarab A; ElNahass H, em 2021 que tinham o mesmo objetivo de estudo, foram avaliados 25 pacientes e divididos em dois grupos, sendo um grupo teste (zinco e toxina botulínica) e grupo controle (apenas toxina botulínica). O método de aplicação da toxina foi no “ponto de Yonsei” e ambos os grupos. A avaliação na 2ª semana após a aplicação, não mostra diferenças significativas entre os grupos, porém observou-se que na 12ª semana o grupo controle já mostrava uma medida de 3.8mm de gengiva, enquanto o grupo teste só foi observada uma medição de 4 mm na 24ª semana após aplicação da toxina.

Figura 3 – Paciente com 35 anos, sexo feminino, no dia da aplicação da toxina botulínica, 14 dias, três e 6 meses pós- aplicação da toxina botulínica,

respectivamente.

Fonte: Cortesia Dra. Renata Castro.

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se no presente artigo que a literatura é escassa para estudos que tenham em detalhes o diagnóstico e a metodologia aplicada na toxina botulínica tipo A para o tratamento do sorriso gengival, considerando: dimorfismo sexual, quantidade e local da aplicação da toxina, etiologia do sorriso gengival, tratamento estatístico adequado com estudos clínicos randomizados, e tempo de avaliação da toxina botulínica.

Faltam estudos considerando a marca comercial da toxina, assim como a sua diluição em relação ao soro (preconizada pelo fabricante da marca comercial) e local de aplicação em relação aos hábitos dos pacientes, intervalo entre as aplicações ao longo do tempo, ou seja, se respeitam o intervalo de duração preconizada pelo fabricante – 4-6 meses, padrão facial vertical e envelhecimento da face, com acompanhamento de 15 dias, 3 meses e 6 meses.

O músculo levantador do lábio superior e da asa do nariz é eleito como ponto alvo para obtenção dos resultados da aplicação da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. Faltam estudos longitudinais evidenciando alterações na espessura dos músculos levantador do lábio superior e levantador do lábio superior e da asa do nariz com o passar da idade.

Faltam estudos com desenho estatístico comparativo em relação ao tempo de duração do tratamento no período de 12 e 20 semanas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

Al-Fouzan AF, Mokeem LS, Al-Sagat RT, Alfalah MA, Alharbi MA, Al-Samaray AE. Botulinum toxin for the treatment of gummy smile. The Journal of Contemporary Dental Practice, June 2017;18(6):474-478.

Al Wayli H. Versatility of botulinum toxin at the Yonsei point for the treatment of gummy smile. Int J Esthet Dent. 2019;14(1):86-95.

Chagas TF, Almeida NV, Lisboa CO, Tavares DM, Ferreira P, Mattos CT et al. Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display:a systematic review and meta-analysis. Braz. Oral Res. 2018;30-32

Duruel et al. Ideal Dose and Injection Site for Gummy Smile Tratment with Botulinum Toxin-A: A Systematic Review and Introduction of a Case Study. Int J Periodontics Restorative Dent. 2019;39:e167–e173.

Gong X, Huang H, Gu C et al (2021). Individual Factors of Botulinum Type A in Treatment of Gummy Smile: A Prospective Study. Aesthet Surg J. 2021 Jun 14;41(7):NP842-NP850.

Hwang WS, Hur MS, Hu KS, et al. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. Angle Orthod. 2009;79:70-77.
Hexsel D, Dal'Forno T, Camozzato F, Valente I, Soirefmann M, Flor Silva F A, Siega C. Effects of different doses of abobotulinumtoxinA for the treatment of anterior gingival smile. Published online 2020.

Ishida LH, Ishida LC, Ishida J, Grynglas J, Alonso N,Ferreira MC. Myotomy of the levator labii superiores muscle and lip repositioning: a combined approach for the correction of gummy smile. Plast Reconstr Surg. 2010;126(3):1014-1019.

Li H, Cao T, Zhou H, Hou Y. Lip position analysis of young women with different skeletal patterns during posed smiling using 3-dimensional stereophotogrammetry.). Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2019;155:64-70.

10-Pinheiro HCF. Influência da suplementação de zinco e fitase no tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica. Dissertação de Mestrado em Odontologia, área de Implantodontia, Faculdade São Leopoldo Mandic, Unidade Campinas-SP. 2018. P. 54.

11-Mazzuco R, Hexsel D. Gummy smile and botulinum toxin: a new approach based on the gingival exposure area. J Am Acad Dermatol. 2010;63(6):1042-51.
12-Nasr MW, Jabbour SF, Sidaoui JA, Haber RN, Kechichian EG. Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review. Aesthet Surg J. 2016 Jan;36(1):82-8.

13-Polo M. Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile). Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2008;133(2):195-203.

14-Siddiqui N, Tandon P, Singh A, Haryani J. Dynamic smile evaluation in different skeletal patterns. Angle Orthod. 2016; 86:1019–1025.

15-Suber JS, Dinh TP, Prince MD, Smith PD (2014) OnabotulinumtoxinA for the treatment of a “gummy smile.”. Aesthet Surg J. 2014;34:432–7.

16-Sucupira E, Abramovitz A. A simplified method for smile enhancement: botulinum toxin injection for gummy smile. Plast Reconstr Surg. 2012;130(3):726-8.

17-Wu H, Lin J, Zhou Li, Bai D. Classification and Craniofacial Features of Gummy Smile in Adolescents. J Craniofac Surg 2010;21: 1474-1479.

18-Nesma Shemais;Azza Ezz Elarab;Hani ElNahass; (2021). The effect of botulinum toxin A in patients with excessive gingival display with and without zinc supplementation: randomized clinical trial . Clinical Oral Investigations, (), – . doi:10.1007/s00784-021-03944-2.

OS IMPACTOS DAS DERMATOSES NA ANSIEDADE E DEPRESSÃO, UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Julia Fernandes Moraes[1]

Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira[2]

Prof. Dr. Domingos Jordão[3]

[1]Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

E-mail: Juliafmoraes0@gmail.com

[2]Orientador; Diretor Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

[3]Co-Orientador; Professor e Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Heliópolis - SP; Coordenador do Programa de Residência Médica em Dermatologia do Hospital Heliópolis – SP; Membro Efetivo da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

RESUMO

Dermatoses são prevalentes em nossa sociedade, dentre elas, acne, dermatite atópica, vitiligo, urticária crônica tem um curso, muitas vezes, complicado. Há dificuldade de tratamento e momentos de exacerbação. A acne por exemplo, é uma doença inflamatória crônica que cursa com sintomas como pápulas, pústulas, nódulos e em alguns casos cicatrizes, afetando negativamente a vida do paciente, levando em alguns casos a sintoma de ansiedade e depressão. Já a dermatite atópica, doença de predisposição hereditária, cursa com sintomas como prurido, dor e outras comorbidades que tendem a ocasionar um sofrimento psicossocial. O vitiligo, uma enfermidade desencadeada pela autoimunidade contra os melanócitos, tende a ser relacionadacom uma dificuldade de interações sociais e preconceito contra seus portadores, levando pacientes a pensamentos suicidas. Até mesmo doenças de pele mais comuns como a urticária crônicaapresentam efeitos danosos na qualidade de vidadas pessoas, muitas vezes esse aspecto é negligenciado e não levado em consideração durante o curso do tratamento dos pacientes dermatológicos. Este trabalho visa como objetivo identificar o impacto da ansiedade e depressão no desencadeamento e manutenção de doenças de pele, a fim de compreender o perfil psicológico dos pacientes frente à essas dermatoses, através de um estudo exploratório, descritivo, do tipo revisão bibliográfica. Utilizados artigos

cientificos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), The New England Journal Of Medicine e MedLine/ PubMed (US National Library of Medicine).

Palavras-chave: dermatoses, ansiedade e depressão.

ABSTRACT

Dermatoses are prevalent in our society, including acne, atopic dermatitis, vitiligo, chronic urticaria has a course, often, complicated. There are difficulties in treatment and moments of exacerbation. the acne for example, it is a chronic inflammatory disease that courses with symptoms such as papules, pustules, nodules and in some cases scars, affecting negatively on the patient's life, leading in some cases to symptoms of anxiety and depression. Atopic dermatitis, a predisposing disease hereditary, courses with symptoms such as itching, pain and other comorbidities that tend to cause psychosocial distress. Vitiligo, a disease triggered by autoimmunity against melanocytes, tends to be related with a difficulty of social interactions and prejudice against their carriers, leading patients to suicidal thoughts. Even skin diseases conditions such as chronic urticaria have harmful effects on quality of life people, this aspect is often neglected and not taken into account. Consideration during the course of treatment of dermatological patients. This work aims to identify the impact of anxiety and depression on the triggering and maintenance of skin diseases, in order to understand the psychological profile of patients facing these dermatoses, through a study exploratory, descriptive, bibliographic review type. Scientific articles used published in the electronic databases Scielo-Brasil (Scientific Electronic Library Online), The New England Journal Of Medicine and MedLine/PubMed (US National Library of Medicine).

Keywords: dermatoses, anxiety and depression.

1. INTRODUÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Doenças de pele são muito comuns em nossa sociedade, elas contam com características como rubor, coceira, queimação e descamação de pele[1]. As dermatoses têm uma grande propensão a causar morbidade psicológicas e psiquiátricas significativas, devido ao seu impacto na autoestima e qualidade de vida dos pacientes acometidos, dentre elas as mais comuns são ansiedade e depressão[2]. Doenças crônicas de pele, normalmente cursam com longos tratamentos podendo levar sintomas depressivos aos pacientes, esses mesmos sintomas podem agravar o quadro e levar a uma piora de seu prognóstico[1]. Houve um considerável aumento de doenças de pele nos últimos anos, pacientes que apresentam acne, dermatite atópica, psoríase e alopecia tendem a apresentar ansiedade, depressão e até mesmo tendência suicida. Algumas doenças de pele têm sido atribuídas à medicina psicossomática, e a intervenção psicológica, tornou-seum importante meio de terapia adjuvante dermatológica[1].

A acne vulgar é uma doença inflamatória crônica que atinge as unidades pilossebáceas. Ela é caracterizada por: pústulas superficiais, nódulos profundosou pseudocistos, pústulas, pápulas, comedão, seborreia e em alguns casos cicatrizes. Existem alguns fatores imprescindíveis para que haja a proliferação da doença como: aumento da produção de sebo, hipercornificação do ducto pilossebáceo flora microbiana e colonização da Propionibacterium acne e inflamação[3].

Em Kellet et al, um estudo com 34 pacientes com acne, usou o questionário hospitalar de ansiedade e depressão (HADS), que evidenciou que o escore de depressão e ansiedade nesses pacientes é um maior do que empacientes com psoríase ou câncer por exemplo. Foram encontrados depressão clínica em 14% dos pacientes e ansiedade em44%[3]. Yazici et al realizaram um estudo com 61 pacientes com acne, utilizando se de escores como escore hospitalar de ansiedade e depressão (HADS), índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI), qualidade de vida da acne (AQOL), sistema global de classificação de acne (GAGS) e foi encontrado que a quantidade de ansiedade e depressão no grupo de pacientes foram respectivamente 0 e 7,9% (P=0,001, P= 0,011 respectivamente)[3].

Outra doença inflamatória crônica de pele é a dermatite atópica (DA). Ela é caracterizada por se manifestar clinicamente sob a forma de eczema, o mesmo é caracterizado por um eritema mal definido, edema e vesículas quando no seu estágio agudo e por uma placa eritematosa bem definida descamativa e até mesmo com liquefação em seu estágio crônico[7]. Leva à sintomas como prurido, dor na pele, distúrbios do sono e outras comorbidades[6]. Indivíduos que possuem DA apresentam uma predisposição hereditária para a mesma e desenvolve uma resposta de hipersensibilidadeimediata mediada por anticorpos da classe igE[7].

Em Dellatorre G et al. chegou-se à conclusão que a DA está associada a um aumento de ansiedade e depressão e que a DA moderada e grave está associada a uma pior saúde mental, viabilizando a necessidade de uma avaliação mais abrangente sobre o estado de saúde mental desses pacientes durante seu tratamento[6].

O vitiligo é uma enfermidade desencadeada por uma autoimunidade contra os melanócitos. Tem como características máculas e manchas hipocrômicas ou acrômicas. Pode ser classificado em dois grupos; não segmentar (VNS) e segmentar (VS), o primeiro tem forma focal mucosal acrofacial, comum e universal já o segundo afeta normalmente apenas o hemicorpo, nesse também está presente a autoimunidade contra os melanócitos, mas acredita-se que

apenas em uma determinada área do mosaico cutâneo[5]. É uma doença sem tratamento específico, afetando em muitos casos negativamente a vida dos pacientes. Em certas sociedades, pessoas que sofrem dessa doença encontram dificuldades para se relacionar e até mesmo encontrar trabalho, isso afeta diretamente sua piora psicológica, podendo em alguns casos levar até mesmo pensamentos suicidas[4]. A urticária crônica é uma das doenças de pele mais comuns, cursando com um rápido aparecimento de urticária e angioedema. Seus sintomas são causados pela ativação de mastócitos da pele e posterior liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios, pode ser dividida em urticária crônica espontânea (UCE) e urticária crônica induzida, a primeira ocorre de forma espontânea sem desencadeadores, enquanto a segunda necessita de desencadeadores. Vários estudos prévios demonstraram que pacientes que

apresentam urticária crônica desenvolvem problemas psiquiátricos, e o efeito da mesma na qualidade de vida tende a ser similar a uma doença cardiovascular[2].

As complicações psicológicas tendem a ser o maior indicador de incapacidade geral em portadores de doenças de pele. Muitas vezes os impactos psicológicos e implicações na qualidade de vida dessas pessoas tendem a ser negligenciados quando se trata uma doença de pele[2].

É possível compreender que existe uma relação entre doenças de pele e saúde mental e que esse conhecimento vem sendo mais estudo nos últimos tempos. Existem inúmeros relatos sobre a existência e associação de transtornos mentais como depressão, ansiedade, aumento da agressividade, baixo autoestima e até mesmo pensamentossuicidas em pacientes com acne vulgar[3].

Esta revisão discute achados da literatura atual sobre o impacto das dermatoses em doenças como ansiedade e depressão. O objetivo geral do trabalho é identificar o impacto da ansiedade e depressão no desencadeamento e manutenção de doenças de pele, a fim de compreender o perfil psicológico dos pacientes frente a essas dermatoses, muitas vezes negligenciado.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, descritivo, do tipo revisãointegrativa. Tem como característica modelo de pesquisa qualitativa.

Foram feitas buscas de artigos durante os meses de abril a junho, em que foram utilizados artigos cientificos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), The New England Journal Of Medicine e MedLine/ PubMed (US National Library of Medicine). Utilizando terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvidos a partir do Medical Subject Headings da US National Library of Medicine.

Para busca, foram utilizados os seguintes descritores: dermatoses, ansiedade, depressão.

Na realização deste trabalho foram adotados como critérios de inclusão os artigos publicados nas bases de dados acima elencadas do tipo revisão sistemáticas dos últimos 5 anos (exceto um artigo há 12 anos).

Já os critérios de exclusão foram artigos que não abordavam adequadamente o tema e artigos duplicados.

Através dos descritores foram encontrados 393 artigos dos quais foram selecionados um número de 07 (sete) artigos para amostra do trabalho, após aplicação dos critérios de inclusao e exclusão. Os resultados foram apresentados por meio de uma tabela a seguir.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1 - Artigos cientificos que mostram a relação de distúrbiosmentais comdermatoses.

Autor	Ano	Objetivo
Fei Guo , MM, Qin Yu ,MM, [b] Zhaoxia Liu , MM, Chenghui Zhang , MM, [Pengying] Li , MM, [Youlu] Xu ,MM, [Yongjie] Zuo , MM, Guirong Zhang , [BS] , [Yuanyuan] Li , MM, [c] e Hongxia Liu , MM [a],	2020	Investigar a incidência de doenças de pele, os fatores que afetam a qualidade de vida, ansiedade e depressão de pacientes com doenças de pele e a correlação entre os 3.

Yuzhou Huang , 1, 2, 3 Yi Xiao , 1, 2, 3 Xingyu Zhang , 4 Jie Li , 1, 2, 3, * Xiang Chen , 1, 2, 3, * e Minxue Shen 1, 2, 3, 4 , *	2020	Realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre as associações da UC com os sintomas de depressão e ansiedade.
Javad Golchai 1, Soghra Hosain Khani , Abtin Heidarzadeh , Shahriar Sadre Eshkevari , Narges Alizade , Hojate Eftekhari	2010	O objetivo deste estudo é comparar a prevalência de ansiedade e depressão em pacientes com acne vulgar e população normal.

Assiya Kussainova 1, LauraKassym 2, Almira Akhmetova 1, Natalya Glushkova 3, Ulugbek Sabirov 4, Saltanat Adilgozhina 5, Raikhan Tuleutayeva 6, Yuliya Semenova 7	2020	O objetivo foi avaliar a prevalência de ansiedade entre pacientes com vitiligo de diferentes países e compará-la com pacientes que sofrem de eczema, psoríase e acne.
Gerson Dellatorre a, Daniela Alves Pereira Antelo b, Roberta Buense Bedrikow c, Tania Ferreira Cestari d, Ivonise Follador e, Daniel Gontijo Ramos f , Caio Cesar Silva de Castro g,	2020	O objetivo deste grupo de dermatologistas brasileiros com experiência no tratamento destadoença foi chegar a um consenso sobre o tratamento clínico e cirúrgico do vitiligo, baseado em artigos com as melhores evidências científicas.
JI Silverberg 1, JM Gelfand 2, DJ Margolis 2, M Boguniewicz 3 4, L Fonacier 5, MH Grayson 6, PY On 7, ZC Chiesa Fuxench 2, ELSimpson 8	2019	Determinar a relação da DA e sua gravidade com sintomas e diagnóstico de ansiedade e depressão em adultos norte-americanos.

Adriana A. Antunes1,16; Dirceu Solé2,18,19; Vânia O. Carvalho3,17; Ana E. Kiszewski Bau4,17; Fábio C. Kuschnir5,16; Márcia C. Mallozi6,18; Jandrei R. Markus7,17; Maria G. Nascimento e Silva8,16; Mário C. Pires9,18; Marice E. El Achkar Mello10,17; Nelson A. Rosário Filho11,18,19; Emanuel S. Cavalcanti Sarinho12,17,19; Herberto J. Chong-Neto13,17,18; Norma P. M. Rubini14,18; Luciana R. Silva15,19	2017	O objetivo desta revisao foi elaborar um documento prático e que auxilie na compreensao dos mecanismos envolvidos na DA, assim como dos possíveis fatores de risco associados a sua apresentaçao, bem como sobre a avaliaçao subsidiária disponível para a identificaçao dos fatores associados à DA.

No estudo abordado sobre qualidade de vida, ansiedade e depressão em pacientes com doenças de pele de Fei Go et al., mostra uma pontuação de DLQI (Índice em qualidade de vida em dermatologia) de 11 a 20, causando um grande impacto na qualidade de vida das pessoas. Evidenciou-se que diferentes dermatoses apresentam diferentes graus de danos psicológicos. Episódios recorrentes e a baixa taxa de cura de doenças de pele tornam os pacientes mais vulneráveis, tornando-os mais propensos a desenvolver distúrbios psicológicos. Quando há uma doença diagnosticada como depressão ou ansiedade existe a importância de uma intervenção psicológica profissional.

Corroborando com estudo de Huang Y et al., que confirma a associação de Urticária crônica (UC) à maiores riscos de ansiedade e depressão, em que tais resultados tem importante implicação clínica para os dermatologistas. Podendo existir também uma relação causal reversa onde a UC pode ser desencadeadapor mudanças no estado emocional, possivelmente por meio de mecanismos envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ou o eixo cérebro-intestino-micro bioma.

Nesse contexto, no estudo de Golchai J et al., a prevalência de ansiedade foi de 68,3% em pacientes com acne, o que mostra uma diferença significativa com o grupo controle. Já a depressão foi observada em 25,6% dos pacientes semdiferença significativa com o grupo controle. A gravidade da ansiedade e da depressão não foi relacionada à idade, sexo, estado civil e cicatriz de acne, esses resultados contrastam com os resultados de alguns estudos em que a prevalênciade ansiedade e depressão foi maior em mulheres do que em homens. Acredita- se que problemas como baixo auto estima, ansiedade, depressão e diminuição das relações socias de pacientes com acne tenham relação com um distúrbio da auto imagem corporal, em que algumas partes do corpo incluindo o rosto desempenham um papel importante. Esse distúrbio de auto imagem pode levar o paciente a desenvolver transtornos psíquicos.

Ademais, em Kussainova A et al., acredita-se que a ligação entre o aumento do nível de norepinefrina e a destruição dos melanócitos pode ser um elemento

essencial da teoria do estresse oxidativo da patogênese do vitiligo. O estresse mental causa a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que secreta catecolaminas. As monoaminas e seus metabólitos estimulam osreceptores α das arteríolas da pele, levando a distúrbios da microcirculação e hipóxia. Como resultado, os radicais de oxigênio produzidos em excesso causam danos aos melanócitos . Evidenciando- se que pessoas com vitiligo sofrem de ansiedade com tanta frequência quanto outros pacientes que apresentam condições de pele tão grave quanto.

Em um estudo realizado por Silverberg JI, em que se usa a HADS (Hospital Anxiety and depression scale) que é uma avaliação de saúde mental multidimensional que não é específica para doenças de pele e tem sido estudada extensivamente em muitos distúrbios médicos, foi evidenciado pontuações médias HADS, HADS-A e HADS-D para dermatite atópica (DA) (13,6, 7,7 e 6,0, respectivamente), são semelhantes aos estudos clínicos observacionais anteriores. As pontuações médias observadas de HADS, HADS-A e HADS-D em adultos com DA moderada (14,6-16,6, 7,8-9,2 e 6,8-7,4, respectivamente) e DA grave (17 ·3–22·2, 9·9–12·5 e 7·4–9·7, respectivamente) foram ligeiramente maiores do que os escores observados na linha de base em um ensaio clínico de adultos com DA moderada a grave (HADS 12· 2, HADS-A 7·0, HADS-D 5·2). Os escores HADS-A e HADS-D também foram maiores do que os relatados anteriormente em outras doenças crônicas da pele, por exemplo psoríase moderada e grave, e também em outras doenças como diabetes, HIV.

Os transtornos depressivos e de ansiedade podem ser classificados de várias maneiras de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. No DSM IV, encontra-se a classificação de transtornos do tipo I, ou seja, aqueles que são considerados primários e transtornos do tipo II, que são considerados secundários à uma condição médica. Há o reconhecimento que a depressão e ansiedade em pacientes com DA são distúrbios do eixo III do DSM IV, em que em muitos casos há melhora significativa com tratamento adequado da DA.

4. CONCLUSÃO

Evidenciou-se neste estudo de revisão integrativa qualitativa que há maior propensão de pacientes com dermatoses desenvolverem doenças psíquicas como depressão e ansiedade, através de um mecanismo de conhecido como distúrbio de autoimagem.

Em algumas doenças específicas como urticária crônica e vitiligo o oposto pode ocorre. Há uma relação causal reversa onde a Urticária Crônica pode ser desencadeada por mudanças no estado emocional, possivelmente por meio de mecanismos envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ou o eixo cérebro-intestino-micro bioma.

Assim como a patogênese do vitiligo se dá pelo estresse mental levando a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que gera destruição dos melanócitos.

A carga de saúde mental nas dermatoses deve ser uma consideração importante na conscientização da doença, priorizando a alocação apropriada de recursos e a tomada de decisões clínicas.

Portanto dermatologistas e outros especialistas que lidam com pacientes com dermatoses devem estar cientes de sua predisposição à doenças psíquicas, intervindo para aliviar a carga de seu sofrimento mental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Guo F, Yu Q, Liu Z, Zhang C, Li P, Xu Y, Zuo Y, Zhang G, Li Y, Liu H. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases. Medicine (Baltimore). 2020 Oct 30;99(44):e22983. doi: 10.1097/MD.0000000000022983. PMID: 33126372; PMCID: PMC7598870.

Huang Y, Xiao Y, Zhang X, Li J, Chen X, Shen M. A Meta-Analysis of Observational Studieson the Association of Chronic Urticaria With Symptoms of Depression and Anxiety. Front Med (Lausanne). 2020 Feb 27;7:39. doi: 10.3389/fmed.2020.00039. PMID: 32175322;PMCID: PMC7056669.

Golchai J, Khani SH, Heidarzadeh A, Eshkevari SS, Alizade N, Eftekhari H. Comparison of anxiety and depression in patients with acne vulgaris and healthy individuals. Indian J Dermatol. 2010 Oct;55(4):352-4. doi: 10.4103/0019-5154.74539. PMID: 21430888; PMCID: PMC3051295.

Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, Glushkova N, Sabirov U, Adilgozhina S, Tuleutayeva R, Semenova Y. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020 Nov 10;15(11):e0241445. doi: 10.1371/journal.pone.0241445. PMID: 33170870; PMCID: PMC7654800.

Dellatorre G, Antelo DAP, Bedrikow RB, Cestari TF, Follador I, Ramos DG, et al. Brazilian consensus on the treatment of vitiligo - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95(S1):70-82.

6 - Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY,Chiesa Fuxench ZC, Simpson EL. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. Br J Dermatol. 2019 Sep;181(3):554-565. doi: 10.1111/ bjd.17683. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30838645; PMCID: PMC6850653.

Antunes AA et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I – Arq AsmaAlerg Imunol – Vol. 1. N° 2, 2017.

A IMPORTÂNCIA NO APRIMORAMENTO DA SUSPEITA CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO da ENDOMETRIOSE VESICAL.

Júlia Souto Cafezeiro[1]

Prof. Dr. Luís Carlos Sakamoto[2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM. E-mail: julia-cafezeiro@hotmail.com; [2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM.

RESUMO

Introdução: A endometriose pélvica é definida como presença de glândula e/ou estroma endometrial fora da cavidade uterina, sendo responsiva a estímulos hormonais. A endometriose vesical (EV) é intitulada de endometriose profunda, pois, ocorre infiltração maior do que 5mm de profundidade através do músculo detrusor. Acomete cerca de 84% dos casos de endometriose que envolvem o trato urinário. A sintomatologia clínica varia de acordo com a localização e o tamanho das lesões com o período do ciclo menstrual. Pode-se apresentar com dor pélvica, disúria, polaciúria, hematúria cíclica, tumor palpável, dor lombar, hidronefrose, piúria e incontinência urinária. Sua suspeita clínica deve ocorrer na presença de sintomas dolorosos vesicais catameniais. **Objetivo**: Determinar a importância da suspeita clínica para o aprimoramento dos aspectos diagnósticos e terapêuticos da endometriose vesical. **Metodologia**: Trata-se de uma revisão da literatura especializada em bases eletrônicas, do tipo integrativa, como MedLine/Pubmed, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane, sobre os aspectos diagnósticos da endometriose vesical e suas possíveis terapêuticas dos últimos 32 anos. **Discussão**: O diagnóstico da EV é histológico e sua investigação se inicia através de anamnese e exame físico direcionados, complementados com exames laboratoriais e de imagem, mas, principalmente, com a uretrocistoscopia. A terapêutica inicial é clínica, podendo-se avaliar a necessidade de intervenção cirúrgica, ponderando seus riscos e benefícios. **Conclusão**: O diagnóstico desta patologia muitas vezes é tardio devido a sua sintomatologia assemelhar-se a aferições puramente urológicas. O tratamento ideal

deve ser individualizado e compartilhado entre o ginecologista e o urologista com o objetivo de fornecer a terapêutica mais conservadora possível e restabelecer maior qualidade de vida para esta mulher.

Palavras chave: endometriose pélvica, endometriose vesical, sintomas urinários menstruais, tratamento vesical cirúrgico.

ABSTRACT

Introduction: Pelvic endometriosis is defined as the presence of an endometrial gland and/or stroma outside the uterine cavity, being responsive to hormonal stimuli. Bladder endometriosis (BE) is called deep endometriosis, because there is infiltration greater than 5 mm in depth through the detrusor muscle. It affects about 84% of endometriosis cases involving the urinary tract. Clinical symptomatology varies according to the location and size of the lesions with the period of the menstrual cycle. It may present with pelvic pain, dysuria, frequency, cyclic hematuria, palpable tumor, low back pain, hydronephrosis, pyuria, and urinary incontinence. Its clinical suspicion should occur in the presence of painful catamenial bladder symptoms. **Objective**: To determine the importance of clinical suspicion for the improvement of diagnostic and therapeutic aspects of bladder endometriosis. **Methodology**: This is a review of the literature specialized in electronic databases, of the integrative type, such as MedLine/Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and Cochrane, on the diagnostic aspects of vesical endometriosis and its possible treatments in the last 32 years. **Discussion**: The diagnosis of BE is histological and its investigation begins through anamnesis and physical examination, complemented with laboratory and imaging tests, but mainly with urethrocystoscopy. Initial therapy is clinical, and the need for surgical intervention can be assessed, weighing its risks and benefits. **Conclusion**: The diagnosis of this pathology is often late due to its symptoms resembling purely urological measurements. The ideal treatment must be individualized and shared between the gynecologist and the urologist with the aim of providing the most conservative therapy possible and restoring a better quality of life for this woman.

Keywords: pelvic endometriosis, bladder endometriosis, menstrual urinary symptoms, surgical bladder treatment.

1. INTRODUÇÃO

A endometriose pélvica (EP) é uma condição em que o estroma e/ou epitélio glandular do endométrio encontra-se fora da cavidade uterina, podendo ser observada em qualquer localização anatômica. Nas mulheres em idade fértil, sua prevalência é estimada entre 6 e 20%. Quando há infiltração no músculo detrusor da bexiga urinária, é chama de endometriose vesical (EV), representando 1% de todos os casos de EP[1]. O acometimento do trato urinário pelos implantes endometriais proporciona o acréscimo de sintomas vesicais associados aos outros possíveis sintomas, como dor pélvica, dispareunia de profundidade, infertilidade e possíveis alterações dos hábitos intestinais durante a menstruação[2].

As lesões vesicais são investigadas através de exames de imagem, sendo a ultrassonografia transvaginal (USG-TV) e a ressonância magnética (RM) as mais utilizadas. A USG-TV tem sua eficácia baseada na experiencia do operador e na profundidade das lesões, sendo a RM, muitas vezes, um método alternativo para os casos inconclusivos que apresentem discrepância entre a clínica e a ultrassonografia[1-3].

A tratamento da EV é controverso devido a raridade da doença e a dificuldade de se obter estudos randomizados. O sucesso da terapêutica em termos de melhora da qualidade de vida, fertilidade e alívio dos sintomas a longo prazo dependem da individualidade e padrão da doença em cada paciente[3].

2. ENDOMETRIOSE PÉLVICA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

A endometriose pélvica (EP) é uma doença de caráter crônico, benigno, estrogênio dependente e multifatorial, caracterizada pelo crescimento anormal de estroma e/ou epitélio glandular endometrial fora da cavidade uterina, podendo ocorrer em qualquer localização anatômica da pelve e abdome, incluindo tubas uterinas, ovários, intestino e trato urinário[1].

Os implantes endometriais podem ser classificados quanto a sua profundidade, sendo superficiais aqueles menores do que 5mm ou profundos, quando maiores que

5mm. A profundidade das lesões possui relação diretamente proporcional com a gravidade dos sintomas[4].

A patogênese desta afecção não apresenta consenso, mas algumas teorias têm sido propostas, como a da menstruação retrógrada, remanescentes embrionários, disseminação do tecido endometrial durante cirurgias, metaplasias, metástases linfáticas e hematogênicas[5].

A EP é a segunda afecção cirúrgica ginecológica mais recorrente, perdendo apenas para a miomatose uterina[5-6]. Sua prevalência é estimada em 6 e 20% das mulheres em idade fértil, aumentando para 30 a 50%, na presença de infertilidade e/ou dor pélvica[7,8].

Na última década, ocorreu uma tendência na prática clínica em utilizar métodos não invasivos, como a ultrassonografia (USG) e a ressonancia magnética (RM), para auxiliar na estratégia diagnóstica da endometriose[9].

A ultrassonografia transvaginal (USG-TV) e a RM não estão indicadas para o estudo da endometriose superficial, pois esta não é facilmente detectada por ambos os métodos e apenas os implantes hemorrágicos são detectáveis por RM[10-12].

3. ENDOMETRIOSE DO TRATO URINÁRIO

Já a endometriose do trato urinário (ETU) é rara, encontrando-se entre 1 e 2% das mulheres com endometriose pélvica[13].

A ETU se enquadra na condição de endometriose profunda que é definida como tecido endometrial que infiltra a parede dos órgãos pélvicos ou peritônio e espaço retroperitoneal com profundidade igual ou superior a 5mm[13].

A ETU não se distribui de forma uniforme entre os órgãos envolvidos, sendo que, o acometimento vesical não necessariamente implica no acometimento de outros órgãos que englobam este sistema[4].

Há prevalência dos sintomas urinários cíclicos (dor e/ou sangramento) nas pacientes com acometimento vesical em comparação ao acometimento ureteral ou naquelas que não possuem lesão do trato urinário[4].

Na endometriose com acometimento ureteral, apesar de haver maior prevalência de dismenorreia grave (incapacitante), a sintomatologia não é distinguível

da clássica apresentada na endometriose (dados clínicos vagos e inespecíficos). Com isso, grande número de pacientes com estas lesões encontra-se mais suscetíveis a desenvolver uma uropatia insidiosa, crônica e obstrutiva levando a uma insuficiência renal irreversível[4].

O acometimento do trato urinário de forma isolada é raro. Os ureteres podem estar comprometidos nas formas severas de endometriose pélvica[1, 5].

Espessamento ou nódulos no fundo de saco anterior da vagina são achados sugestivos de EV. Hidronefrose, endometriomas (diâmetro superior a 3cm) e nódulos no fundo de saco posterior (dimensões iguais ou superiores a 3cm) correlacionam-se com endometriose ureteral, sendo orientado o estudo do trato urinário com exames de imagem[1].

O envolvimento ureteral e a hidronefrose são condições concomitantes que podem ser assintomáticas. Logo, o trato urinário superior também deve ser avaliado, os ureteres (tamanho e posição), por via transvaginal, desde o seu segmento intravesical até ao nível dos vasos ilíacos comuns, e, os rins, por via transabdominal[1].

A cistoscopia auxilia no diagnóstico diferencial com processos tumorais. Além disso, através da determinação da distância entre a borda das lesões e as aberturas ureterais, corrobora no plano terapêutico cirúrgico da paciente. Distancias inferiores a 2 cm, a ureteroneocistostomia (UNC) é tipicamente realizada frente aos riscos de formação de fistula e obstrução ureteral, restaurando sua anatomia ideal. Este procedimento consiste no reimplante do ureter na bexiga urinária[14].

4. IA

Trata-se de uma revisão da literatura, do tipo narrativa, especializada em bases eletrônicas como MedLine/Pubmed, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane, sobre os aspectos diagnósticos da endometriose vesical e suas possíveis terapêuticas dos últimos 32 anos.

A pesquisa será realizada por meio dos seguintes descritores: “Endometriosis, Urinary Bladder”.

Através da pesquisa utilizando os descritores acima, foram encontrados 787 antigos. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados nos últimos 32 anos, de caso controle, revisões bibliográficas, ensaios clínicos, ensaio clínico

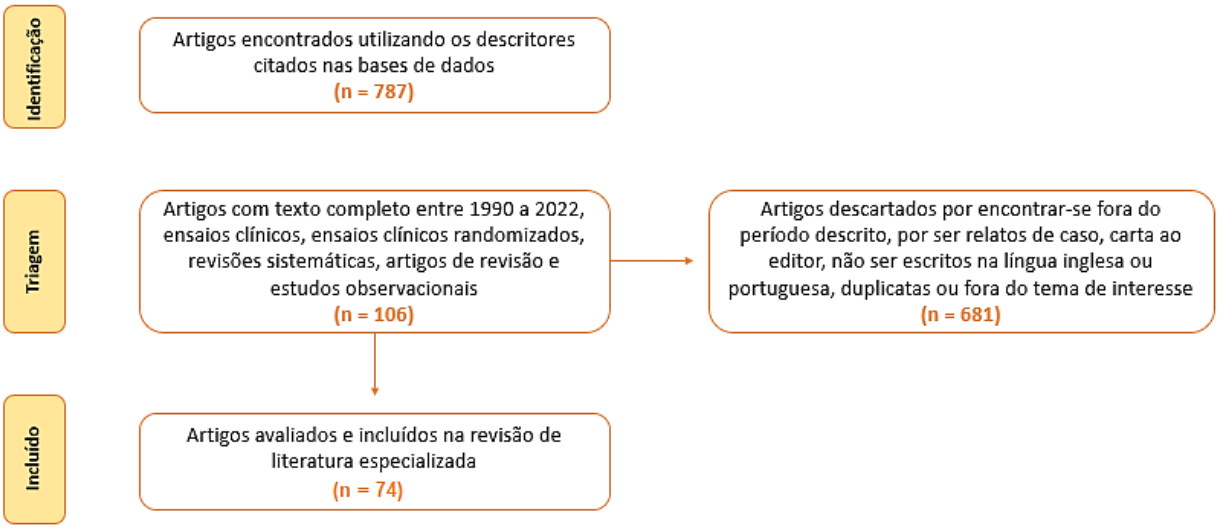
randomizado, revisão sistemática, artigos em língua inglesa e portuguesa, artigos disponíveis de forma integral, sendo obtidos 106 resultados. Os resultados de interesse foram os métodos diagnósticos empregados na pesquisa da endometriose vesical e as possíveis terapêuticas associadas a suas complicações.

Os critérios de exclusão englobam duplicatas, com desenho do tipo experimental, artigos do tipo relato de caso, carta ao editor e artigos que não constam na língua inglesa ou portuguesa ou que no resumo abordasse o acometimento de outras estruturas do trato urinário que não fosse a de interesse, sendo descartados 681 artigos.

5. RESULTADOS

Foram elegidos 74 artigos para a produção textual em questão. As etapas podem ser visualizadas segundo a tabela prisma na tabela 1:

Tabela 1. Identificação dos estudos através da pesquida realizada nas bases de dados.



Os principais sintomas da EV são citados em 69 artigos, como sendo em ordem de incidência a dor pélvica, disúria, polaciúria, alterações menstruais, hematúria cíclica, tumor palpável, dor lombar, hidronefrose, piúria e incontinência urinária. Além dos distúrbios menstruais, nota-se a presença de sintomas associados à endometriose pélvica, como a dismenorreia, dispareunia de profundidade e fadiga.

O diagnóstico da EV é histológico, sendo realizado através da biópsia na uretrocistoscopia. Entretanto, por ser um procedimento invasivo, sua realização é recomendada em casos de hematúria ou nódulo vesical suspeito na USG-TV. Com isso, a propedêutica observada em 53 artigos como sendo a mais utilizada corresponde a suspeição clínica associada inicialmente a uma USG-TV, amplamente difundida e de fácil realização, seguida da RM para os casos inconclusivos.

A terapêutica ideal para a EV ainda não é bem estabelecida, devendo ser individualizada mediante as condições de cada paciente. Segundo 38 artigos, a recomendação é introduzir o tratamento clínico nas pacientes sintomáticas por alguns meses e avaliar sua reposta. As pacientes candidatas a cirurgia são aquelas refratárias ou contraindicadas ao tratamento medicamentoso ou que apresentem hidronefrose. A técnica cirúrgica mais indicada foi a cistectomia parcial (CP). A ressecção trans-uretral vesical (RTU-V) não deve ser uma opção terapêutica de forma isolada. Vale ressaltar que os estudos disponíveis são baseados em amostras pequenas e as complicações e riscos oriundos à cirurgia não podem ser negligenciados.

6. DISCUSSÃO

ENDOMETRIOSE VESICAL

A endometriose vesical (EV) é relativamente rara, representando 1% de todos os casos de endometriose pélvica e 84% dos casos de ETU, que infiltra o músculo detrusor, acometendo o trígono e o colo vesical[1].

O diagnóstico da EV é histológico. A avaliação inicial da suspeita clínica inclui a anamnese, exame físico direcionado e exames laboratoriais, de imagem e uretrocistoscopia[1,6].

O quadro clínico da EV é variado e depende da localização e tamanho das lesões. A sintomatologia é mais comum na presença de nódulos maiores e/ou localizados a nível inferior e do fundo vesical. Já os de tamanhos iguais ou inferiores a 1 ou 2 cm, geralmente são assintomáticos e constituem até 30% das lesões de EV[1].

Dentre a sintomatologia presente, podemos destacar em ordem de incidência a dor pélvica, disúria, polaciúria, alterações menstruais, hematúria cíclica, tumor

palpável, dor lombar, hidronefrose, piúria e incontinência urinária[15,16]. Pode também apresentar sintomas idênticos aos da cistite intersticial. O sangramento uterino anormal e dismenorreia podem ser evidenciados em aproximadamente 50% das pacientes[17].

Pacientes com esta condição, geralmente apresentam endometriose em outros locais. Portanto, a história clínica pode apresentar sintomatologias referentes a EV associada a sintomas que envolvam o trato urinário e de forma correlata ao período menstrual. Ao exame físico, além, do fundo de saco anterior, deve-se investigar a presença de lesões no colo do útero posterior ou mucosa vaginal ao exame especular, sensibilidade ao exame vaginal, nódulos no fórnice vaginal posterior, massas anexiais e imobilidade ou deslocamento lateral do útero[17].

Em estudo recente, com amostra de 41 pacientes com EV evidenciou que 53,7% destas apresentavam disúria e que a gravidade e a frequência desses sintomas possuíam correlação positiva com o diâmetro e a presença de lesão na base da bexiga[18]. Sintomas do trato urinário inferior foram mais frequentes quando as lesões profundas envolveram a bexiga urinária.

Observamos como principais diagnósticos diferenciais os papilomas, angiomas, malacoplaquia, tuberculose e carcinoma vesical e as lesões inflamatórias inespecíficas como a cistite eosinofílica, cistite intersticial e a cistite cística[15,16]. Diversas doenças urológicas, como a bexiga hiperativa e a síndrome ureteral crônica, devido sua sintomatologia, podem ser confundidas com a EV[19].

Para as mulheres que possuem sintomatologia clínica vesical como disúria, hematúria e polaciúria deve-se solicitar exame de urina tipo 1 e urocultura para descartar infecções. A pesquisa de biomarcadores para o estudo da endometriose possui, em sua maioria, baixa especificidade e o seu uso por rotina não está validado[1].

A ultrassonografia é exame de imagem de primeira linha para investigação da EV por ser bem aceita e amplamente disponível. A avaliação ecográfica será facilitada se a bexiga estiver moderadamente repleta (útil na identificação das diferentes porções da parede vesical)[20]. Os achados são variados, incluindo lesões hipoecoicas esféricas ou lineares, com ou sem contornos regulares envolvendo a camada muscular ou a mucosa vesical. Para auxiliar no planejamento cirúrgico, deve-se aferir as proporções e distancias entre as lesões e seus planos[20]. Vale ressaltar que, lesões superficiais restritas a camada serosa, não podem ser visualizadas no exame, correspondendo aos resultados falso-negativos.

Na região uterovesical, as aderências podem ser avaliadas de forma dinâmica em tempo real, usando a técnica do sinal deslizante ("*slidding sign*"). Através do posicionamento do transdutor e sua leve movimentação no fundo de saco anterior, podemos instituir se o útero e os ovários deslizam livremente sobre os órgãos e tecidos posteriores e anteriores. Se a bexiga não deslizar livremente sobre a parede uterina anterior, o sinal é negativo e a região uterovesical encontra-se obliterada[1, 21].

A acurácia do diagnóstico ultrassonográfico é significativamente afetada pela localização, tamanho e número de lesões endometrióticas. A principal limitação do método diz respeito às lesões localizadas acima da junção retossigmoide devido ao campo de visão limitado da abordagem transvaginal e à baixa acurácia na detecção de lesões do intestino superior pela ultrassonografia transabdominal. Além disso, quanto menor o número total e o tamanho das lesões, inferior torna-se a acurácia dos achados. Logo, as limitações encontradas para o diagnóstico da EV são reduzidas, restringindo-se a profundidade das lesões e a quantidade, como já supracitadas[21,22].

A especificidade da USG-TV para a EV é de cerca de 100% e a sensibilidade de 44%[23]. A eficácia do diagnóstico depende do tipo de avaliação ultrassonográfica (direcionada ou rotina) e da experiência do operador[24].

A ressonância magnética é método de segunda linha que pode ser utilizado principalmente nos casos inconclusivos da USG, discrepância clínico-ultrassonográfica e para eventual planejamento cirúrgico, permitindo a observação da localização, extensão e presença de lesões associadas. A EV é caracterizada por nódulos sólidos infiltrativos, habitualmente com hipossinal em T2 e hipersinal em T1[23-25].

Em comparação com a laparoscopia como ferramenta diagnóstica, a RM possui sensibilidade superior (91%) tendo em vista a grande distorção anatômica que pode limitar a visibilidade da localização e extensão da doença através da visualização direta na cirurgia[25].

Estudos retrospectivos recentes sugerem que a RM atinge sensibilidade aproximada de 88% e especificidade de 99%, sendo sua acurácia de 96% devido a capacidade de obter boa visualização do espaço vesicouterino, do fundo vesical e miométrio (locais mais frequentes de endometriose anterior)[1,25].

Apesar dos recursos complementares disponíveis para o diagnóstico, a lesão vesical é, por vezes, diagnosticada no ato operatório[1].

Quando há hematúria comprovada ou nódulo vesical suspeito na USG-TV ou RM, é recomendada a realização de uma cistoscopia. A confirmação diagnóstica é realizada através de uma biópsia[25].

Os achados da endoscopia variam de acordo com a fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra, sendo orientada a realização de mais de um exame entre estas fases. As lesões aparecem em formato de nódulos, por vezes papulares, únicos ou multifocais, de aproximadamente 1 a 3 cm de diâmetro, acastanhados ou azulados e localizados frequentemente no trígono ou fundo vesical[26]. Durante a menstruação, o implante nodular pode encontrar-se maior e mais congesto. Após a menstruação, ele conserva sua área aumentada, mas a congestão e o edema são menos proeminentes. No período intermenstrual, a lesão regride de tamanho e somente alguns cistos podem ser visualizados. Verifica-se uma maior visualização antes e durante o período menstrual[1, 27].

O fragmento biopsiado deve ser profundo na parede vesical, geralmente conseguido através de ressecção com alça. O estudo anatomopatológico da peça identifica glândulas e/ou estroma endometrial aderido à parede vesical, que infiltra a camada muscular própria, evidenciando o diagnóstico definitivo da EV[1,27].

A biópsia das lesões é fundamental para excluir outros diagnósticos diferenciais, como neoplasia vesical[27].

A incidência de disfunções urinárias (DU) em pacientes com ETU, variam entre 3,4% e 15,4%[26], embora alguns estudos apontem valores entre 24% e 79,2%[28], justificados através da infiltração endometriótica do plexo hipogástrico associado aos fenômenos inflamatórios e ao acometimento direto dos órgãos deste sistema[29]. A própria cirurgia de endometriose (principalmente a da EV e endometriose profunda posterior), pode propiciar DU *de novo*. A avaliação urodinâmica não é recomendada de rotina no pré-operatório. Entretanto, pode ser utilizada na detecção de disfunções não suspeitadas anteriormente e este conhecimento pode ser importante no aconselhamento pré-operatório, permitindo alinhar as expectativas da paciente. Não há recomendações específicas relacionadas ao tratamento ideal para evitar as disfunções vesicais do ato cirúrgico[26, 30].

A terapêutica ideal para a endometriose vesical ainda é motivo de discussão, devendo ser individualizado e compartilhado entre o ginecologista e o urologista. Bons resultados foram obtidos com as várias formas terapêuticas e são defendidas por seus autores. A escolha baseia-se em condições particulares de cada paciente, como

idade, presença de comorbidades pélvicas, grau das disfunções menstruais, desejo reprodutivo, importância dos sintomas e extensão das lesões urinárias. Tem como objetivo a resolução dos sintomas e a prevenção de danos renais. Sua abordagem consiste no tratamento clínico e/ou cirúrgico[1].

Os dados comparativos a respeito da terapêutica ideal, clínica ou cirúrgica, são limitados. Recomenda-se iniciar o tratamento clínico em pacientes sintomáticas por 6 meses e avaliar a sua resposta. As pacientes candidatas a cirurgia são aquelas refratárias ao tratamento ou que apresentem hidronefrose[31-34].

A terapêutica clínica constitui a escolha de primeira linha para a EV, com o objetivo de proporcionar um ambiente hormonal pouco favorável para a evolução dos implantes endometrióticos. São instituídos na ausência de contraindicações e não havendo indicação absoluta de intervenção cirúrgica como estenose intestinal sintomática, estenose ureteral com hidronefrose ou dor pélvica refratária ao tratamento clínico. Este seguimento intervém de forma supressiva e não curativa, sendo necessário seguimento rígido devido esta abordagem estar relacionada ao aumento da taxa de recorrências após a cessação do tratamento[35,36]. Mulheres que apresentam boa responsividade, podem continuá-lo até a menopausa ou a partir do desejo gestacional.

A endometriose é uma condição estrógeno dependente e, portanto, pode ser utilizado qualquer esquema terapêutico que diminua a ação deste hormônio. Os tratamentos hormonais atingem seu efeito suprimindo o eixo hipotálamo-hipófise-ovários e/ou agindo diretamente nos receptores de esteróides das próprias lesões. Os esquemas utilizados podem ser estroprogestativos, progestagênios, androgênios, análogos de GnRH[37-39]. Os inibidores da aromatase podem ser utilizados em associação a outros medicamentos em casos refratários a essas terapêuticas isoladas[39].

Os estroprogestativos, pelo seu efeito anti-gonadotrófico, inibem a secreção hipofisária de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), proporcionando a redução da produção de estradiol e aumentando a decidualização com consequente atrofia dos implantes endometrióticos[40,41]. Podem ser utilizados através da via oral, anel vaginal ou transdermica e são comumente prescritos para aliviar os sintomas de dismenorreia. São utilizados de forma sequencial, com uma interrupção de 4 ou 7 dias para induzir o sangramento de privação, ou de forma continuada[42,43].

Os progestagênios, moléculas sintéticas derivadas da progesterona ou da testosterona (19-nortestosterona), possuem indicação no controle da dor, redução do tamanho das lesões endometrióticas e diminuição das recorrências pós-operatórias. Sua ação terapêutica provém de diferentes formas: seu efeito anti-gonadotrófico propicia um ambiente hipoestrogênico estável; atuam diretamente nos receptores de progesterona localizados nas lesões, induzindo decidualização e atrofia; e reduzem a inflamação peritoneal. Diversas formas de progestagênios (orais, injetáveis ou combinados) podem ser utilizados, com destaque para o Dienogeste, Acetato de Medroxiprogesterona e SIU de levonorgestrel[27, 42,43].

Dentre os fármacos androgênicos, o Danazol (hormônio sintético derivado da 17-etiniltestosterona) é o mais utilizado. Ele promove um estado de hipoestrogenismo de origem central e periférica, atuando também na atrofia dos implantes endometrióticos ectópicos. A Gestrinona induz à redução dos receptores hormonais no endométrio, suprimindo o pico endógeno de LH e a esteroidogênese ovariana. O fator limitante ao uso desta terapêutica consiste nos efeitos adversos experimentados pelas pacientes, como alterações do perfil lipídico, ganho de peso, acne, hirsutismo, alopecia, seborreia etc. Atualmente, existem outros tratamentos hormonais que são bem indicados e que possuem menos efeitos colaterais[43,44].

Os análogos de GnRH promovem a supressão da função gonadotrófica através do feedback negativo nos receptores hipofisários. A ausência de secreção de gonadotrofinas associada a queda das frações ativas de LH/FSH, geram um estado hipoestrogênico[45]. Frente as limitações associadas ao seu uso, as taxa de recorrência elevada após 6 meses da sua interrupção, esta terapêutica é reservada para casos de contraindicação ou falha aos métodos anteriores. Seu uso não deve ultrapassar 12 meses, devido uma redução significativa da densidade mineral óssea. Dessa forma, a maioria dos autores recomenda a terapia hormonal coadjuvante utilizando noretindrona ou 17-ß estradiol[44,45].

Em casos refratários, podemos lançar mão da associação dos fármacos supracitados com inibidores da aromatase, sobretudo em endometriose do septo reto-vaginal[45].

Além disso, podemos associar a terapêutica hormonal ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) a fim de auxiliar nos sintomas da dismenorreia por possuírem propriedade analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Não há

evidencias cientificas suficientes que comprovem que algum tipo seja superior ou mais eficaz que o outro[44].

Em mulheres que possuem endometriose, a própria inflamação pélvica crônica constitui um fator importante para a infertilidade. As aderências secundárias a este fenômeno podem comprometer a anatomia adequada para a implantação, além de gerar um ambiente inadequado para a concepção[40]. Mulheres que possuem desejo reprodutivo espontâneo devem ser analisadas com individualidade pois todos os compostos hormonais disponíveis também interferem na ovulação, sendo a cirurgia uma das principais indicações.

Achados incidentais de EV através de casos assintomáticos, não são factíveis de tratamento devido a evolução natural da doença ainda ser questionada. Apesar do risco de progressão de lesões menores assintomáticas para doença sintomática, a intervenção cirúrgica não deve ser realizada de rotina[46].

A avaliação pré-operatória das pacientes deverá incluir localização dos nódulos, exclusão de malignidade e definição do status ureteral. A ressonância magnética pélvica é um exame útil para avaliar a extensão da doença. O objetivo será optar pela melhor técnica cirúrgica com a finalidade de exérese completa, quando possível, dos focos endometrióticos, atuando na prevenção de recorrência da doença e reduzindo o risco de disfunção vesical pós-operatória[47,48].

Os procedimentos utilizados cirurgicamente consistem na raspagem de lesões serosas, ressecção de lesões profundas ou na CP quando há comprometimento da musculatura detrusora. A maioria dos procedimentos podem ser realizados por via laparoscópica ou robótica[49,50].

A individualização da técnica cirúrgica deve ser considerada tendo em vista as possíveis complicações geniturinárias que cada uma delas pode apresentar: perfuração vesical, redução da capacidade vesical, extravasamento urinário, fístulas vesico-uterinas, hematomas vesicais, disúria, entre outros. Além disso, existem técnicas que possuem limite de profundidade para o alcance e exérese total das lesões. Estas complicações são provenientes principalmente de danos diretos a bexiga e processos iatrogênicos[49,51].

A laparoscopia tem sido descrita como uma abordagem eficaz e segura para a ETU. Sua vantagem em relação a laparotomia consiste na menor recorrência de hemorragias, melhor iluminação/magnificação, maior facilidade de dissecção pela pressão intra-abdominal, melhor recuperação pós-operatória da paciente e retorno

precoce as suas atividades. A abordagem endoscópica por via umbilical para CP tem sido realizada, obtendo-se bons resultados cirúrgicos e estéticos[49-53].

Por vezes, através da pesquisa laparoscópica sem reconhecimento das lesões subjacentes, algumas das pacientes submetidas apenas a procedimentos de coagulação bipolar ou vaporização a laser, foram deixadas sem o tratamento ideal para os nódulos subperitoneais por aparentarem apenas doença superficial da bexiga[54,55].

Fedele et al. propuseram abordagens cirúrgicas distintas a depender do grau de ressecção cirúrgica. A laparoscopia foi indicada para lesões de cúpula e a laparotomia para lesões que acometem a base vesical. O estudo concluiu que a ressecção cirúrgica conservadora parece ser eficaz para garantir alívio a longo prazo nos casos de endometriose de cúpula vesical, enquanto que as taxas de sucesso para lesões mais profundas, envolvendo base vesical e septo vesicouterino, são inferiores[56].

O procedimento cirúrgico não afeta o mecanismo patogênico da doença e está associado ao risco de complicações. Nota-se que a recorrência das lesões é frequente, entre 40 e 50% em 5 anos, quando não associadas com a terapêutica clínica. Atualmente, o grande questionamento mantém-se em relação a radicalidade cirúrgica em relação a recorrência da doença[57,58].

A intervenção cirúrgica para EV inclui diferentes opções terapêuticas, como ressecção trans-uretral vesical (RTU-V), cistectomia parcial (CP), combinação de RTU-V com CP e reconstrução vesical laparoscópica. Podem considerar-se diferentes vias de acesso, como laparotomia, laparoscopia ou robótica, com ou sem associação de cistoscopia, a depender da experiencia do cirurgião, localização, extensão e grau de infiltração das lesões. Para as formas tumorais, é preferível a combinação da terapêutica clínica e cirúrgica sendo necessária à sua ressecção[59-62].

A RTU-V é uma abordagem cirúrgica que permite a ressecção de até 0,5 a 1cm de profundidade. A EV tem origem peritoneal e sua infiltração geralmente não atinge a mucosa. Com isso, o método citado não permite e exérese total dos nódulos de EV sem que ocorra a perfuração vesical, condicionando uma elevada taxa de sintomas e recorrência das lesões e da doença do detrusor. Geralmente, é utilizada em associação com a terapêutica clínica e apresenta uma taxa de recorrência estimada entre 25 e 35%. As pacientes candidatas a esta abordagem são idealmente aquelas que se encontram em idade fértil e possui objetivo de obter tecido para estudo

histopatológico e aquelas em pré-menopausa, dado que as lesões tendem a regredir após este período[55,56,67,68].

A CP, laparotômica ou laparoscópica, possui vantagens sobre a RTU-V por permitir a ressecção completa das lesões vesicais sem comprometer sua função, além de possibilitar o tratamento simultâneo de lesões extravesicais com melhoria da qualidade de vida destas mulheres. Porém, os estudos disponíveis são baseados em uma amostra pequena e as complicações e riscos oriundos à cirurgia não podem ser negligenciados, como a redução da capacidade vesical e o extravasamento urinário[65,66,69,70].

Antes da realização da CP, deve-se reconhecer os limites da lesão vesical e as aderências que possam existir entre a parede uterina anterior e a reflexão peritoneal vesico-uterina. As lesões podem ser retiradas por excisão ou eletricidade monopolar, sendo a bexiga urinária posteriormente suturada em dupla camada com fio absorvível e colocado um cateter vesical durante 7 a 10 dias[71]. É um procedimento seguro e simples, contudo tem sido descritas algumas complicações como fístulas vesico-uterinas e hematomas[51].

A realização da cistoscopia simultânea a CP pode ser útil para definir as lesões e avaliar a integridade dos meatos uretrais. Alguns autores recomendam cateterização cistoscópica dos ureteres de forma preventiva, sobretudo em condições que a distância entre o bordo da lesão e a crista interuretérica é menos do que 2 cm[72,73].

O tratamento cirúrgico mais indicado é a CP e a RTU-v de forma isolada não deve ser uma opção terapêutica[31,32].

A própria ressecção cirúrgica da EV é um fator de risco para a formação de fístulas (15% das pacientes)[31].

A disfunção urinária *de novo* associada à cirurgia de EP possui incidência de 6,8 a 17,5%, sobretudo por dano cirúrgico do plexo hipogástrio inferior. Associam-se que seu acometimento ocorre em função de cirurgias que envolvam o reto-sigmoide, paramétrio e fundo de saco de Douglas. A taxa de disfunção urinária pós-operatória em pacientes com ETU varia de 0 a 16,9%. Tendo em vista que a EV está relacionada a EP, técnicas de *nerve sparing* (processos poupadores de nervos, como neuroestimuladores) são promissoras na prevenção dos riscos de disfunção urinária pós-operatória[68,74].

Recomenda-se medidas conservadoras em mulheres diagnosticadas com EV que se aproximam da menopausa. A tendência é que neste período as lesões

regridam espontaneamente, tendo em vista que o tecido endometrial é estrógeno-dependente e tende a sofrer atrofia, podendo ocorrer estabilização ou até mesmo a regressão do quadro clínico vigente[67].

A suspeita diagnóstica de endometriose vesical baseia-se na presença de sintomas urinários associados ao período menstrual. Sua confirmação ocorre através de uma investigação minuciosa através da anamnese e exame físico direcionados, associado a exames complementares. O debate acerca da terapêutica ideal, pondera os riscos e benefícios frente ao padrão patológico e individual de cada mulher.

Apesar da recorrência das lesões endometrióticas frente a interrupção do tratamento, a terapêutica clínica deve ser a abordagem de primeira linha para as pacientes que apresentam endometriose vesical. Os casos refratários ou contraindicados ao uso, deverão ser selecionados para a instituição da terapêutica cirúrgica. O tratamento cirúrgico mais indicado é a cistectomia parcial e a ressecção trans-uretral vesical isolada não deve ser instituída.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

LEITE, Tatiana Semedo; CAPELA, Eunice. Abordagem de endometriose vesical. Acta Obstet Ginecol Port, Coimbra, v. 11, n. 4, p. 284-292, out. 2017. Disponível em http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302017000400008&lng=pt&nrm=iso acessos em 20 maio 2022;

Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. The Lancet. 2021 Feb; 397(10276):839–52.

Takamura M, Koga K, Osuga Y, Takemura Y, Hamasaki K, Hirota Y, Yoshino O, Taketani Y. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. Hum Reprod 2009; 24: 3042–3048.

Abrão MS, Dias JA Jr, Bellelis P, Podgaec S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. Fertil Steril. 2009 May;91(5):1662-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.143. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18410936.

Foster RS, Rink RC, Mulcahy JJ. Vesical endometriosis: medical or surgical treatment. Urology. 1987 Jan;29(1):64-5. doi: 10.1016/0090-4295(87)90601-7. PMID: 3798633;

Velebil P, Wingo PH, Xia, Z. Rate of hospitalization of gynecologic disorders among reproductive – age women in the United States. Obstet Gynecol 1995; 86: 764-7;

Eskenazi B, Warner M. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1997; 24(2): 235-258;

Meuleman C, Vandenabeele B, Fiews S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. Fertil Steril 2009; 92: 68-74;

Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Nov;46(5):534-45. doi: 10.1002/uog.15667. PMID: 26250349.

Manganaro L, Fierro F, Tomei A, Irimia D, Lodise P, Sergi ME, Vinci V, Sollazzo P, Porpora MG, Delfini R, Vittori G, Marini M. Feasibility of 3.0T pelvic MR imaging in the evaluation of endometriosis. Eur J Radiol 2012; 81: 1381–1387.

Marcal L, Nothaft M, Coelho F, Choi H. Deep pelvic endometriosis: MR imaging. Abdom Imaging 2011; 35: 708-715.

Chamié LP, Blasbalg R, Pereira RM,Warmbrand G, Serafini PC.Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US,MRI, and laparoscopy. Radiographics 2011; 31(4):E77-100.

Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril 1991; 55; 759-765;

Berlanda, N.; Vercellini, P.; Carmignani, L.; Aimi, G.; Amicarelli, F.; Fedele, L. Ureteral and Vesical Endometriosis. Obstet. Gynecol. Surv. 2009, 64, 830–842.

Abeshouse BS, Abeshouse G. Endometriosis of the urinary tract: a review of the literature and a report of four cases of vesical endometriosis. J Int Coll Surg 1960; 34:43-58;

Arap Neto W, Lopes RN, Cury M, Montelatto NID, Arap S. Vesical endometriosis. Urology 1984; 24:271-4;

Abeshouse BS, Abeshouse G. Endometriosis of the urinary tract: a review of the literature and a report of four cases of vesical endometriosis;

Villa G, Mabrouk M, Guerrini M, Mignemi G, Montanari G, Fabbri E, et al. Relationship of site and size of endometriotic bladder nodules and severity of dysuria. J Minim Invasive Gynecol 2007;14: 628–32.

ShookT,Nyberg L.Endometriosis of the urinary tract.Urology 1988; 31:1–6;

Leonardi M, Espada M, Kho RM, Magrina JF, Millischer AE, Savelli L, Condous G. Endometriosis and the Urinary Tract: From Diagnosis to Surgical Treatment. Diagnostics (Basel). 2020 Sep 30;10(10):771. doi: 10.3390/diagnostics10100771. PMID: 33007875; PMCID: PMC7650710.

Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Jul;28(5):655-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.010. Epub 2014 May 2. PMID: 24861247.

Holland TK, Cutner A, Saridogan E, Mavrelos D, Pateman K, Jurkovic D. Ultrasound mapping of pelvic endometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? A multicentre diagnostic accuracy study. BMC Womens Health. 2013 Oct 29;13:43. doi: 10.1186/1472-6874-13-43. PMID: 24165087; PMCID: PMC3815071.

Savelli L, Manuzzi L, Pollastri P, Mabrouk M, Seracchioli R, Venturoli S. Diagnostic accuracy and potential limitations of transvaginal sonography for bladder endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34: 595–600.

Fraser MA,Agarwal S,Chen I, Singh SS.Routine vs expert- -guided transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometriosis: a retrospective review. Abdom Imaging 2015; 40(3):587-94.

Leonardi M, Espada M, Kho RM, Magrina JF, Millischer AE, Savelli L, Condous G. Endometriosis and the Urinary Tract: From Diagnosis to Surgical Treatment. Diagnostics (Basel). 2020 Sep 30;10(10):771. doi: 10.3390/diagnostics10100771. PMID: 33007875; PMCID: PMC7650710.

Fadhlaoui A, Gillon T, Lebbi I, Bouquet de Jolinière J, Feki A. Endometriosis and vesico-sphincteral disorders. Front Surg 2015; 22; 2:23.

Tobias-Machado, M. et al. Endometriose vesical: aspectos diagnósticos e terapêuticos. Revista da Associação Médica Brasileira [online]. 2001, v. 47, n. 1 [Acessado 27 Maio 2022], pp. 37-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302001000100028>. Epub 24 Abr 2001. ISSN 1806-9282. https://doi.org/10.1590/S0104-42302001000100028;

Bonneau C, Zilberman S, Ballester M, Thomin A, Thomassin-Naggaro I, Bazot M, Darai E. Incidence of pre- and postoperative urinary dysfunction associated with deep infiltrating endometriosis: relevance of urodynamic tests and therapeutic implications. Minerva Ginecol 2013; 65 (4): 385-405.

Serati M, Cattoni E, Braga A, Uccella S, Cromi A, Ghezzi F. Deep endometriosis and bladder and detrusor functions in women without urinary symptoms: a pilot study through an unexplored world. Fertil Steril 2013; 100:1332–1336.

Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A.Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy.Int Urogynecol J 2016; 27(3):445-451.

Reisenauer, C. Vesicovaginal fistulas: A gynecological experience in 41 cases at a German pelvic floor center. Arch. Gynecol. Obstet. 2015, 292, 245–253.

Westney, O.L.; Amundsen, C.L.; McGuire, E.J. BLADDER ENDOMETRIOSIS: CONSERVATIVE MANAGEMENT. J. Urol. 2000, 163, 1814–1817.

Fedele, L.; Bianchi, S.; Montefusco, S.; Frontino, G.; Carmignani, L. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a continuous oral contraceptive pill in the treatment of bladder endometriosis. Fertil. Steril. 2008, 90, 183–184.

Fedele, L.; Bianchi, S.; Zanconato, G.; Bergamini, V.; Berlanda, N.; Carmignani, L. Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis. Fertil. Steril. 2005, 83, 1729–1733.

Bruner-Tran KL, Herington JL, Duleba AJ,Taylor HS, Osteen KG. Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. Minerva Ginecol. 2013;65(2):199-213;

Bruner-Tran KL, Herington JL, Duleba AJ,Taylor HS, Osteen KG. Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. Minerva Ginecol. 2013;65(2):199-213.

Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versuslow- -dose norethindrone acetate. Fertil Steril 2005; 84:1375–1387;

Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, Mignon A, Fauconnier A, Chapron C. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. J Minim Invasive Gynecol 2005; 12:106-112;

Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Batteux F, Chapron C. An update on the pharmacological management of endometriosis. Expert Opin Pharmacother. 2013; 14:291-305;

Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014 May;10(5):261-75. doi: 10.1038/nrendo.2013.255. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24366116.

Falcone T, Lebovic DI. Clinical management of endometriosis. Obstet Gynecol. 2011 Sep;118(3):691-705. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822adfd1. PMID: 21860303.

Kappou D,Matalliotakis M,MatalliotakisI.Medical treatments for endometriosis. Minerva Ginecol. 2010. 415-432.

Ruhland B,Agic A, Krampe J, Diedrich K, Hornung D.Innovations in conservative endometriosis treatment: Na update review. Minerva Ginecol. 2011. 247-249.

Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD001751.

Carvalho MJ, Barbosa A, Couto D, Geraldes F, Vilhena I, Lourenço Reis J, Damasceno J, Figueiredo S, Águas F. Endometriosis – medical treatment Portuguese consensusrecommendation. Acta Obstet Ginecol Port. 2016; 10(3):257-267.

Moen MH and Stokstad T. A long-term follow-up study of womenwith asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. Fertil Steril 2002; 78:773–776;

Le Tohic A, Chis C, Yazbeck C, Koskas M, Madelenat P, Panel P. Bladder endometriosis: diagnosis and treatment. A series of 24 patients. Gynecol Obstet Fertil 2009; 37: 216–221;

Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A.Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy.Int Urogynecol J 2016; 27(3):445-451;

Westney OL, Amundsen CL, McGuire EJ. Bladder endometriosis: conservative managment. The Journal Urol 2000; 163: 1814-1817.

Nezhat C, Nezhat F, Nezhat CH, Nasserbakht F, Rosati M, Seidman DS. Urinary tract endometriosis treated by laparoscopy. Fertil Steril1996; 66(6):920-924.

Chapron C, Dubuisson JB, Jacob S, Fauconnier A, Da Costa Vieira M.Laparoscopy and bladder endometriosis. Gynecol Obstet Fertil 2000; 28: 232–237.

Nezhat CH, Malik S, Osias J, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenosarcoma. Fertil Steril 2002; 78: 872–875.

Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A.Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy.Int Urogynecol J 2016; 27(3):445-451.

Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, de Ziegler D,Borghese B. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitante management of associated posterior deep lesions. Hum reprod, 2010; 25(4):884-889

Tamhane N, Wiegand L, Mikhail E. Robotic excision of deep infiltrating endometriosis at the uretero-vesical junction. Int Braz J Urol. 2020 Jan-Feb;46(6):140. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0836. PMID: 31851476; PMCID: PMC6968889.

FEDELE, Luigi; BIANCHI, Stefano; ZANCONATO, Giovanni; BERGAMINI, Valentino; BERLANDA, Nicola & CARMIGNANI, Luca. Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis. Fertility and Sterility, v. 83, n. 6, p. 1.729-1.733, June, 2005.

Guo SW.Recurrence of endometriosis and its control. Hum reprod. Update 2009; 15:441-461.

Berlanda N, Somigliana E, Frattaruolo MP,Buggio L, Dridi D, Vercellini P. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Aug 8. pii: S0301-2115(16)30845-4.

Andrews WC. Medical versus surgical treatment of endometriosis. Clin Obstet Gynecol 1980; 23:917-922;

Foster RS, Riwk RC, Mulcahy JJ. Vesical endometriosis: Medical or surgical treatment. Urology 1987; 29 (1):64-65;

Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat F. Laparoscopic management of intentional and unintentional cistostomy. J Urol 1996; 156:1400-1402;

Tobias-Machado M, Lopes Neto AC, Juliano RV, Simardi LH, Barbosa CP, Borelli M, Wroclawskier, Endometriose Simulando Neoplasia Vesical. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2000(3): 141-146;

Cordeiro González P, Puñal Pereira A , Blanco Gómez B ,Lema Grille J.Bladder endometriosis:report of 7 new cases and review of the literature. Arch Esp Urol 2014; 67(7):646-9.

Sánchez Merino JM, Guillán Maquieira C , García Alonso J.The treatment of bladder endometriosis. Arch Esp Urol 2005; 58: 189–194.

Schindler AE, Henkel A, Moore C, Oettel M. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. Arch Gynecol Obstet 2010; 282: 507–514.

Mettler L, Gaikwad V,Riebe B, SchollmeyerT.Bladder endometriosis: possibility of treatment by laparoscopy. JSLS 2008; 12: 162–165.

PASTOR-NAVARRO, Héctor; GIMÉNEZ-BACHS, José M. & DONATE-MORENO, María J. Update on the diagnosis and treatment of bladder endometriosis. International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction, v. 18, n. 8, p. 949-954, August, 2007.

Fadhlaoui A, Gillon T, Lebbi I, Bouquet de Jolinière J, Feki A. Endometriosis and vesico-sphincteral disorders. Front Surg 2015; 22; 2:23.

Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week,randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod 2010; 25: 633–641.

Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H,Takeuchi T, Mita S,Imada K, Kato S, Mizuguchi K. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. Steroids 2008; 73:222-231.

Comiter C. Endometriosis of the urinary tract. Urol Clin North Am 2002; 29:625–623.

Bosev D, Nicoll L, Bhagan L, Lemyre M, Payne CK, Gill H, Nezhat C. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: the Stanford University hospital experience with 96 consecutive cases. J Urol, 2009; 182:2748.

Rousset P, Bischoff E, Charlot M, Grangeon F, Dubernard G, Paparel P, Lega JC, Golfier F. Bladder endometriosis: Preoperative MRI analysis with assessment of extension to ureteral orifices. Diagn Interv Imaging. 2021 Apr;102(4):255-263. doi: 10.1016/j.diii.2020.11.011. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33339775.

Bonneau C, Zilberman S, Ballester M, Thomin A, Thomassin-Naggaro I, Bazot M, Darai E. Incidence of preand postoperative urinary dysfunction associated with deep infiltrating endometriosis: relevance of urodynamic tests and therapeutic implications. Minerva Ginecol 2013; 65 (4): 385-405.

QUAL O MELHOR INTERVALO DE TEMPO PARA REALIZAR A CIRURGIA DE IMPLANTE COCLEAR BILATERAL SEQUENCIAL EM CRIANÇAS.

Karina Martins Baptista[1]

Prof. Dr. Dr. Marcelo Luiz Peixoto Sobral [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM. E-mail: karinnamartinsbaptista@hotmail.com; [2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os implantes cocleares são usados como tratamento para crianças que têm uma perda severa de audição. A implantação é feita de modo unilateral ou bilateral. A cirurgia para colocação do implante bilateral pode ser executada de forma consecutiva ou sequencial. Observa-se que não há um consenso sobre o melhor intervalo entre a implantação do primeiro dispositivo para o segundo dispositivo quando realizado a técnica sequencial. **OBJETIVO:** Avaliar se existe relação direta entre o intervalo de tempo entre a realização das cirurgias de técnica sequencial e a capacidade auditiva em crianças. **METÓDOS:** Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura do tipo integrativa, que incluiu artigos de 2006 a 2021. A busca foi realizada utilizando base de dados eletrônicas como PubMed, Scielo e LILACS. 150 artigos foram encontrados a partir da busca pelos descritores e, foram eleitos 12 que responderam à pergunta norteadora; estes, selecionados após processo de exclusão de trabalhos que associaram ao título outros temas e que tinham relação com outros cursos de graduação, artigos pagos e que não correspondiam a faixa estaria estudada. **RESULTADOS:** Os estudos mostram que a técnica de implante sequencial bilateral apresentou benefícios bilaterais para reconhecimento da fala em locais silenciosos e com ruídos em relação a orelhas com implantação unilateral. Muitos autores tentam definir um período máximo entre a colocação dos implantes, no entanto, é possível observar melhora da compreensão da fala mesmo com uma longa duração entre os implantes (em alguns estudos intervalo até 12 anos), mesmo que limitada e em uma taxa de progressão gradual. **CONCLUSÃO:** Fica claro que a

compreensão da fala é melhor em condições bilaterais, mesmo que essa condição bilateral ocorra após um longo período de tempo entre os implantes.

Palavras chave: Cochlear Implantation in Infants, Hearing loss, Sequential bilateral cochlear implant, Inter-implant interval.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cochlear implants are used as a treatment for children who have severe hearing loss. The implantation is done unilaterally or bilaterally. Bilateral implant placement surgery can be sequential or simultaneous. It is observed that there is no consensus on the best interval between implantation of the first device for the second device when performing a sequential technique. **OBJECTIVE:** To assess whether there is a direct relationship between the time interval between performing sequential technique surgeries and hearing capacity in children. **METHODS:** This is an integrative literature review study, which included articles from 2006 to 2021. The search was performed using electronic databases such as PubMed, Scielo and LILACS. 150 articles were found from the search for descriptors and 12 articles were found that answered the guiding question; these, after the process of excluding selected works, which were related to other courses of study, which did not correspond to some selected and selected themes. **RESULTS:** Studies show a bilateral sequential implantation technique presenting bilateral benefits for speech recognition in quiet and noisy places compared to ears with unilateral implantation. Many authors define a maximum period between an implant implantation period, however, it is possible to better observe speech understanding even with a long duration between implants (in some studies interval up to 12 years), even if limited in a rate of gradual progress. **CONCLUSION:** It is clear that speech comprehension is better in bilateral conditions, even if this bilateral condition is possibly after a long period of time between implants.

Keywords: Cochlear Implantation in Infants, Hearing loss, Sequential bilateral cochlear implant, Inter-implant interval.

INTRODUÇÃO

É sabido que os primeiros 3 anos de vida de uma criança são os mais importantes para o desenvolvimento da audição, pois é um período crítico para o aprendizado dos estímulos da audição e aquisição de fala, pois representa o período de máximo de neuroplasticidadel[1].

A intervenção por meio dos implantes cocleares (IC) como tratamento para perda auditiva neurossensorial severa a profunda pode ser realizada pela cirurgia unilateral ou bilateral.

Com o enfoque na técnica bilateral, esta pode ser realizada de forma consecutiva, onde os dois dispositivos são implantados em uma única cirurgia ou sequencial, onde o segundo dispositivo pode ser implantado em questão de meses a anos após a primeira cirurgia[5].

Em relação a técnica sequencial, é questionado se o intervalo de tempo entre a colocação do primeiro e segundo dispositivo impactaria positivamente ou negativamente nos resultados obtidos a longo prazo. O consenso nacional sobre implantes cocleares bilaterais e estimulação bimodal ainda não conseguiu definir um intervalo de tempo máximo para realização da segunda cirurgia, onde a partir dali o segundo implante não poderia mais exercer efeitos positivos após sua implantação, mas alguns estudos sugerem que períodos maiores que 3-5 anos para a aplicação de um implante contralateral já não traria mais benefícios[3].

Portanto, procuraremos estabelecer uma relação que minimize esse cenário de incerteza acerca do melhor intervalo de tempo para realização das cirurgias do implante coclear bilateral sequencial em crianças e a capacidade de se reestabelecer a audição e desenvolver a fala e a linguagem.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura do tipo integrativa, que incluiu artigos de 2006 a 2021.

A busca foi realizada de abril a julho de 2022 utilizando base de dados eletrônicas como PubMed, Scielo e LILACS. Utilizando os descritores: Cochlear Implantation in Infants, Hearing loss, Sequential bilateral cochlear implant, Inter-implant interval.

Foram encontrados 150 artigos a partir da busca pelos descritores e, foram incluídos os que respondiam à pergunta norteadora e que que abordassem especificamente a temática proposta.

E foram de excluídos os trabalhos que associaram ao título outros temas e que tinham relação com outros cursos de graduação, artigos pagos e que não correspondiam a faixa etária estudada.

Após leitura dos títulos, resumos, palavras-chave, foram eleitos 12 (doze) artigos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão

RESULTADOS

O estudo transversal de Almeida *et. al.*, que foi realizado com 14 crianças e adolescentes com IC gerais com idades entre 10 a 16 anos onde o 1º dispositivo foi implantado com idade média de 29 meses, com intervalo médio entre cirurgias de 91 meses. Nove individuos (64,3%) usavam prótese auditiva antes do 2º implante e cinco não utilizavam (35,7%). Nos mostra o Percentual de acertos nos testes de percepção de fala no silêncio e no ruído nas três condições avaliadas 1º IC, 2º IC e IC bilateral. Como pode-se avaliar os melhores resultados foram obtidos em condições bilaterais, até mesmo em crianças que não receberam o estimulo anteriormente de aparelho auditivo. Apesar do 1º implante coclear sozinho obter um melhor desempenho que o 2º implante coclear sozinho.

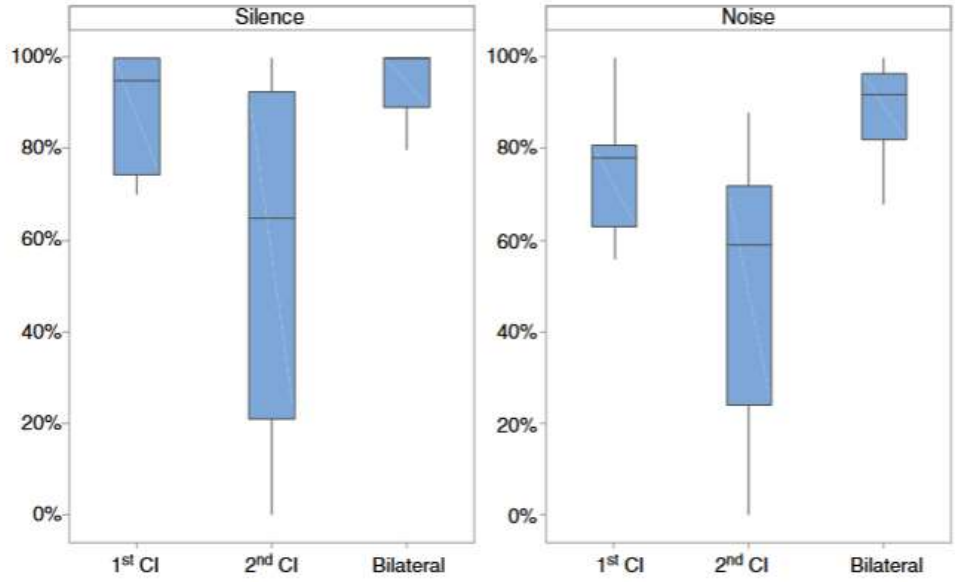


Figura 1- Percentual de acertos nos testes de percepção de fala no silêncio e no ruído nas três condições avaliadas 1º IC, 2º IC e IC bilateral, segundo Almeida GF et. al.

Compactuando com a pesquisa a cima, Bianchin *et. al.* um estudo retrospectivo que foi realizado em 27 crianças italianas nativas submetidas a implante coclear sequencial entre 2000 e 2015. Os testes realizados em competição, com relação sinal ruído de 10 dB, mostrou que aos 6 meses do segundo implante, com ativação de ambos os dispositivos, obtém-se uma melhor

recuperação do que com um unico implante, essa melhora torna-se mais evidente após um ano de uso bilateral. E neste estudo foram avaliadas 3 grupos com intervalo de latência entre implantes distintos que variaram o tempo entre implantes em até 12 anos. O que pode-se avaliar é que a diferença entre os intervalos não alterou substancialmente os resultados dos testes.

A diferença entre os estudo Bianchin *et. al.* e Almeida *et. al*. é que o de Almeida et. al. apresenta a competição em ruido ralizada em 60 db e em Bianchin *et. al.* foram exluidos pacientes que ulltilizavam prótese auditiva na orelha não implantada.

Outro ponto importante identificado pelo estudo é que alguns determinantes sociais de saúde são fundamentais para que se obtenha sucesso após a implantação, como: nível socioeconômico familiar e o nivel de escolaridade materno.

Sharma *et. al.* mostra que Scores de percepção de fala são melhores em crianças filhas de mães que tiveram ensino superior do que em crianças com mães que estudaram um período menor ou igual a 12 anos.

Corroborando com a pesquisa, Yoshinaga-Itano *et. al.,* um estudo onde foram selecionadas 125 crianças com em média 28,3 meses e que usavam IC. As crianças foram cadastradas em um programa de multiestado de resultados precoces de linguagem de crianças com perda auditiva. A idade de ativação do IC foi em média com 16,1 mêses. As orientações de triagem auditiva até 1 mês, confirmação de perda auditiva com 3 meses e intervenção precoce com 6 meses foi seguida por 70% dos participantes. O nivel de escolaridade das mães variou do ensino médio até o ensino superior, sendo de 56% o número de mães com ensino superior. Neste estudo constatou-se que, mães com grau elevado escolaridade apresentam benefícios linguistico tanto para crianças com desenvolvimento típico quanto naquelas com IC.

Além disso, os estudos de Yoshinaga-Itano *et. al.* e McKinney, S nos mostram que uma implantação precoce do 1º dispositivo também garante uma preservação do

sistema auditivo para que mais tarde este seja estimulado pelo 2º implante. E ambos relatam que uma intervenção efetiva até os 12 meses de idade (podendo ser realizado com 6 meses de idade quando não há alguma limitação como, a associação com multiplas deficiências) garantem beneficios superiores para percepção da fala e para audição.

DISCUSSÃO

Crianças de todo o mundo com perda auditiva neurossensorial severa a profunda pré lingual ou progressiva foram beneficiadas quando os implantes cocleares, em 1990, começaram a ser permitidos para esta faixa etária pela *Food and Drug Administration* (FDA), pois está claro seus benefícios para audição e consequente desenvolvimento da compreensão da fala. Assim, possibilitou que fosse implementado um tratamento adequado e precoce para esses pacientes[2,4,6.]

No entanto, vemos que em alguns grandes centros a implantação está sendo realizada cada vez mais precoce. O *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH) recomenda uma triagem radiológica com até 1 mês de vida, identificação da perda auditiva com 3 meses e intervenção apropriada em 6 meses; conhecidas como “diretrizes 1–3–6” [1,2].

Além de se preconizar uma implantação precoce é necessário que diversos fatores sejam analisados para possibilitar que a criança receba o implante coclear. O *Child Cochlear Implant Profile* (CHIP) desenvolveu em 1991 desenvolveu um guia que orienta por meio de 11 categorias multidisciplinares os pacientes candidatos à intervenção. Tais categorias podem afetar o resultado obtido com os implantes e dentre elas as mais relevantes são: idade de implantação, comorbidades e determinantes sociais de saúde[4].

Em razão do estímulo bineural do tronco cerebral que promove melhora da percepção da fala, localização de sons e melhor percepção da fala em ambientes com ruídos e consequentemente melhora da qualidade de vida, hoje a técnica bilateral de intervenção é a mais indicada[2,3,7,8 9, 1O]

De acordo com a pesquisa pode se observar que a técnica bilateral de fato mostra se superior em relação a técnica unilateral em situações de silêncio e ruído, apesar de longos períodos entre implantes. Ademais, nos mostra também que o 1º implante coclear sozinho apresenta um desempenho superior comparado ao 2º

implante avaliado de forma singular, mesmo em situações onde a orelha implantada posteriormente não tenha sofrido uma estimulação prévia por aparelhos auditivos[5].

Realizar a implantação bilateral de forma simultânea se mostra em diversos estudos superior em relação a implantação sequencial, devido a aquisição melhor e mais precoce capacidade das habilidades perceptivas. No entanto, muitas famílias acabam optando pela técnica sequencial por alguns motivos, sendo os principais deles: falta de aceitação por parte da família de que seu filho é surdo, que haja um tratamento futuro ainda mais moderno para perda auditiva e até mesmo quesões específicas relacionadas a técinica da cirurgia simultânea, como o tempo prolongado de cirugia e consequentemente de anestesia e risco aumentado de infecção[4,8].

Além disso, avaliou-se que há maior relevância para se reestabelecer a audição e a linguagem quando se é realizado o primeiro implante coclear de forma precoce do que se realiza a cirurgia com um curto intervalo de tempo entre implantes[4]. Pois, quando se é realizado a implantação precoce há manutenção neural da via auditiva e observa-se que mesmo em condiçoes de latência prolongada, com alguns estudos apresentando períodos de até 12 anos entre implantes, os benefícios são superiores na condição bilateral[3, 4].

Outro fator importante observado durante a pesquisa é que os implantes por si só não conseguem garantir que a criança desenvolverá habilidades apropriadas à idade, pois alguns determinantes sociais de saúde podem influênciar no sucesso da intervenção. Os principais determinantes relacionados são: classe econômica e escolaridade materna[2,4].

Uma vez que, crianças nascidas em famílias que possuem um maior poder aquisitivo tem acesso mais amplo a programas de reabilitação auditiva, terapia, educação e suportes variados quando comparadas ao acesso a estes serviços por crianças de classes econômicas inferiores, podendo, assim, impactar negativamente no reestabelecimento da audição e linguagem . Tal condição mostra-se um pouco menos discrepante quando comparamos com paises que oferecem um sistema de saúde universal[2].

O que também se correlaciona com o nível de escolaridade materna, visto que crianças cuja as mães possuem um grau mais elevado de escolaridade demostram um maior capacidade de percepção de fala, em razão de uma possível qualidade/quantidade de comunicação que deve ocorrer em casa[2,4].

CONCLUSÃO

Conforme relatado, observamos que muitas são as variaveis que impactam tanto positivamente quanto negativamente para que se obtenha sucesso com os implantes cocleares. No entanto, o tempo entre implantes não tem uma influência tão determinante como seria de esperar sobre o resultado do segundo implante quando realizamos a técnica sequêncial**.** Visto que mesmo com periodos prolongados há maiores beneficios bilateralmente.

Já a intervensão precoce com a implantação do primeiro dispositivo mostra-se de extrema importancia em razão da neuroplasticidade.

Ou seja, não foi encontrada uma correlação significativa entre o tempo entre implantes e reestabelecimento da audição e desenvolvimento da fala e linguagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Almeida, G. F. L., Martins, M. F., Costa, L. B. A. da, Costa, O. A. da, & Martinho de Carvalho, A. C. (2018). Sequential bilateral cochlear implant: results in children and adolescents. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. doi:10.1016/j.bjorl.2018.07.008.

Bianchin G, Tribi L, Formigoni P, Russo C, Polizzi V. Sequential pediatric bilateral cochlear implantation: The effect of time interval between implants. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017 Nov;102:10-14. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.08.025. Epub 2017 Aug 25.

B. Peters, J. Wyss, M. Manrique, Worldwide trends in bilateral cochlear implantation, Laryngoscope 120 (No. 2, Suppl) (2010) S17eS44.

Dalgic A, Atsal G, Yildirim O, Edizer DT, Özay MB, Olgun L. Bilateral cochlear implantation in children: simultaneously or in consecutive sessions? J Laryngol Otol. 2021 Apr;135(4):327-331. doi: 10.1017/S0022215121000931. Epub 2021 Apr 8.

Mok, M, Galvin, KL, Dowell, RC, McKay, CM. Speech perception benefit for children with a cochlear implant and a hearing aid in opposite ears and children with bilateral cochlear implants. Audiol Neurotol 2010;15:44–56-.

McKinney, S. (2017). Cochlear implantation in children under 12 months of age. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 25(5), 400–404.

M. Tait, T.P. Nikolopoulos, L. De Raeve, et al., Bilateral versus unilateral cochlear implantation in young children, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 74 (2) (2010) 206e211.

Papsin BC, Gordon KA. Bilateral cochlear implants should be the standard for children with bilateral sensorineural deafness. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;16:69-74.

Litovsky RY, Johnstone PM, Godar SP. Benefits of bilateral cochlear implants and/or hearing aids in children. Int J Audiol. 2006;45:78-91.

Sharma SD, Cushing SL, Papsin BC, Gordon KA. Hearing and speech benefits of cochlear implantation in children: A review of the literature. Int J Pediatr

Otorhinolaryngol. 2020 Jun;133:109984. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109984. Epub 2020 Mar 9.

Steffens, T, Lesinski-Schiedat, A, Strutz, J, Aschendorff, A, Klenzner, T, Ruhl, S et al. The benefits of sequential bilateral cochlear implantation for hearing-impaired children. Acta Otolaryngol 2008;128:164–76.

Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Wiggin M, Mason CA. Language Outcomes Improved Through Early Hearing Detection and Earlier Cochlear Implantation. Otol Neurotol. 2018 Dec;39(10):1256-1263.

BENEFÍCIOS E EFEITOS ADVERSOS DA HIDROXIURÉIA NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

Lara da Silva Paiva[1]
Dra. Isabela Santucci Freire do Amaral[2]
[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas - FAM. E-mail: larapaiva15@hotmail.com; [2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas - FAM

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença ligada à genética recessiva hereditária, que afeta os glóbulos sanguíneos. Tal doença leva o paciente a apresentar certo grau, de moderado a grande, de anemia hemolítica. A Hidroxiuréia (HU) é a principal alternativa para reduzir o desenvolvimento das manifestações clínicas das crises da AF. Para avaliar o uso da hidroxiuréia no tratamento de AF, foi realizada uma revisão integrativa por meio de documentos publicados online, utilizando os descritores: “anemia falciforme”, “hidroxiuréia”, “benefícios” e “efeitos adversos”. Foi considerado como corte o período de 10 anos para as análises e selecionados 16 estudos. Desses estudos, 15 foram favoráveis ao uso do medicamento no tratamento da AF e um não obteve dados conclusivos. Em relação à toxicidade, a HU pode causar danos às hemácias e granulócitos devido ao potencial de indução da formação de radicais livres. Além disso, 25% dos pacientes não mostram melhora alguma com o uso HU e, por este motivo, deve ser suspenso. Todos os estudos avaliados na presente revisão consideraram a HU como sendo eficaz no tratamento da AF. Atualmente, existem dois tratamentos que podem apresentar eficácia para substituir o tradicional uso da HU, a terapia gênica e o transplante de células-tronco. A HU é considerada como melhor opção terapêutica atualmente disponível na obtenção da melhora clínica e hematológica dos pacientes com anemia falciforme. O acompanhamento do paciente durante o tratamento, deve ser realizado pelos exames clínicos e laboratoriais dos parâmetros que possam sofrer alterações. O presente estudo permitiu ampliar o conhecimento sobre o uso da Hidroxiuréia por pacientes com AF e, considerando a literatura atual, embora tenha ressalvas quanto a seu uso e os efeitos colaterais, pode ser recomendado no tratamento da doença.

Palavras-Chave: Anemia Falciforme, Hidroxiuréia, Benefícios, Efeitos Adversos

1. INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é uma doença hereditária (autossômica recessiva), caracterizada pela presença da mutação βS, que provoca alteração dos glóbulos vermelhos na cadeia globínica beta da hemoglobina (Hb). Produz eritrócitos com aparência anormal, em forma de foice, sendo retirados da circulação e aniquilados. Se ocorrer desoxigenação, desidratação ou acidose, a hemoglobina S sofre falcização, podendo impedir o fluxo sanguíneo nos vasos (FIGUEIRERO *et al*., 2014).

É uma doença que se caracteriza pela presença, em homozigotia ou heterozigotia composta. Na homozigótica HbSS, considerada a Anemia Falciforme (AF), a forma grave da doença é manifestada, podendo associar-se a outras hemoglobinopatias (HbSC, HbSD, HbSE), Sβ-talassemia (Sβ+ e Sβ0). Na forma heterozigótica (HbAS), denominada traço falciforme, não há manifestação clínica. Estima-se que cerca de 25 mil a 50 mil pessoas apresentam a doença em homozigose (SS-Anemia Falciforme) ou na condição heterozigótica composta ou duplos (SC, SE, SD, SBetaTAL-DF) (SARAT *et al.*, 2019). No Brasil, estima-se 3.500 crianças com anemia falciforme (AF) por ano, correspondendo a uma em cada mil recém-nascidos vivos (SILVA; BEZERRA; NOGUEIRA, 2020).

Considerando as manifestações clínicas da doença, a maior parte delas são decorrentes da oclusão vascular seguida de infarto tecidual e à hemólise crônica com estresse oxidativo e suas formas de compensação (BRAGA, 2007). Pacientes nessas condições acabam desencadeando em cascata diversas patologias, que podem acarretar um número expressivo de complicações associadas (PIEL; STEINBERG; REES, 2017). Síndrome torácica aguda, úlcera em membro inferior, infecções, AVC e complicações cardíacas são algumas intercorrências possíveis. (FIGUEIRERO *et al*., 2014).

Pacientes portadores da AF apresentam, nas manifestações agudas, episódios com dores que caracterizam a doença. A frequência e a gravidade desses episódios variam entre pacientes, como também no histórico de crises de um mesmo paciente, podendo ser acometido por essas modificações em diferentes períodos de sua vida (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013). Em muitos casos, afetam, tórax, costas e extremidades e acabam sendo as causas mais comum de hospitalização para

pacientes com AF (KATO *et al.*, 2018). Os fatores da procura por médico são multivariados e incluem infecção, desidratação e, até mesmo, tensão emocional (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013). As manifestações estão relacionadas com a variabilidade da doença, sendo assim, os pacientes podem adquirir uma doença mais branda ou mais grave (BRASIL, 2006).

Para o tratamento da AF, quando ela se manifesta de forma aguda, as crises dolorosas são tratadas por hidratação, aquecimento e analgésicos, com uso de anti-inflamatórios não esteroidais ou até mesmo opioides. A crise torácica aguda e seus sintomas são tratados com inalação de O2, espirometria incentivada e transfusão sanguínea. No sequestro esplênico, a anemia severa pode levar a óbito, assim, é necessária a transfusão sanguínea. O acidente vascular cerebral, assim como, infecções bacterianas seguem o tratamento padrão dessas enfermidades, mas, os riscos de hemorragia devem ser considerados e glicocorticoides devem ser usados com precaução. No caso de acidente vascular a transfusão sanguínea pode ser necessária (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

Em casos crônicos da AF, os sintomas são tratados (assim como em casos agudos), e são decorrentes da hemólise e vaso-oclusão. Medidas profiláticas devem ser consideradas, pois podem diminuir a morbidade associada a cada condição. Elas incluem: hidratação; o uso de penicilina; vacina meningocócica e vacina pneumocócica; transfusão de sangue crônica e hidroxiuréia. Entretanto, a transfusão sanguínea mensal pode trazer sequelas, sobretudo, no fígado e no coração, devido à sobrecarga de ferro (ABRAHAM; JACOBSOHN; BOLLARD, 2016; COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

Em casos crônicos da doença é recomendado o aumento na produção de hemoglobina fetal (HF). Diversas drogas são capazes de aumentar a produção da HF, dentre eles destacamos a 5-azacitidina, a Hidroxiuréia (HU) e derivados do butirato (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013). A Hidroxiuréia é uma droga utilizada como quimioterápico no tratamento de neoplasias hematológicas, bloqueando a síntese de ácidos nucleicos pela inibição da ribonucleotídeo redutase (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013).

Cançado *et al.* (2009) estabeleceram um protocolo terapêutico para uso de hidroxiuréia em pacientes diagnosticados com AF, determinando critérios clínicos para

casos de crises de dor com indicação de internação. Os principais efeitos relacionados no estudo foram: síndrome torácica aguda, tosse, hipoxemia crônica com saturação de oxigênio persistentemente menor que 94% e, em alguns casos, lesões crônicas de órgãos (necrose óssea, p.e.).

Dessa forma, a hidroxiuréia tem sido uma das principais alternativas para o tratamento terapêutico da AF (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013), entretanto, apresenta diversos efeitos colaterais decorrente de seu uso (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

Assim, considerando o importante papel da Hidroxiuréia no tratamento da Anemia Falciforme, seus benefícios e efeitos colaterais, o presente estudo tem como objetivos, realizar uma revisão integrativa sobre o tema, a fim de atualizar as informações sobre aplicação da hidroxiuréia e verificar a indicação para seu uso no tratamento da Anemia Falciforme.

2. METODOLOGIA

Ao analisar os benefícios e os riscos do uso de hidroxiuréia em pacientes com anemia falciforme, será realizada uma revisão integrativa, de caráter exploratório, descritivo e com abordagem qualitativa. A revisão será feita através de documentos publicados online, em diferentes trabalhos científicos, nas plataformas Google Acadêmico, Scielo e Pubmed, utilizando os descritores em português e inglês, separados por “AND”: “anemia falciforme”, “hidroxiuréia”, “benefícios” e “efeitos adversos”; além de realizada a busca individual de cada termo.

Como critérios de inclusão e exclusão, os artigos encontrados através da busca nas bases de dados foram analisados e definidos como pertinentes de acordo com os objetivos do presente estudo. Apenas artigos em periódicos e teses de doutorado foram utilizados, considerando como corte o período de 10 anos para as análises (período de 2012 a 2022). Referências que o acesso não foi possível foram descartadas.

3. RESULTADOS

Foram encontrados e selecionados 15 estudos relacionados a Anemia Falciforme e avaliação do uso de Hidroxiuréia nas bases de dados pesquisadas. Desses estudos, 14 foram favoráveis ao uso do medicamento no tratamento da Anemia Falciforme e um não obteve dados conclusivos (Tabela 1). Seis estudos avaliaram o uso do medicamento especificamente em crianças, três em adultos e os outros seis não avaliaram pacientes em faixas etárias específicas.

Tabela 1. Relação dos estudos encontrados e selecionados na revisão integrativa sobre o uso de Hidroxiuréia para pacientes com Anemia Falciforme

Autores	Ano	Título	Resultados sobre o uso de HU / Grupo etário
NOTTAGE *et al.*	2013	Hydroxyurea use and hospitalization trends in a comprehensive pediatric sickle cell program.	Positivo / 2-18 anos
SILVA-PINTO	2013	Efeitos clínicos e hematológicos do tratamento com hidroxiuréia em pacientes falciformes: Experiência de um centro no Brasil.	Positivo / Sem restrição
DARBARI	2014	Alpha-thalassaemia and response to hydroxyurea in sickle cell anaemia.	Positivo / Crianças
CHAND *et al.*	2014	Are There True Non-Responders to Hydroxyurea in Sickle Cell Disease? a Multiparameter Analysis.	Positivo / Adultos
ADEKILE	2015	Response to hydroxyurea among Kuwaiti patients with sickle cell disease and elevated baseline HbF levels.	Positivo / Sem restrição
SHOME *et al.*	2016	The Effect of Hydroxyurea Therapy in Bahraini Sickle Cell Disease Patients.	Positivo / Adultos
QUARMYNE	2017	Hydroxyurea effectiveness in children and adolescents with sickle cell anemia: A large retrospective, population-based cohort.	Positivo / Crianças
COLOMBATTI	2018	Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell	Positivo / Crianças

		disease in Italy: Results of a National Multicenter survey.	
GUARDA *et al.*	2019	Hydroxyurea alters circulating monocyte subsets and dampens its inflammatory potential in sickle cell anemia patients.	Positivo / Crianças
OLIVEIRA *et al.*	2019	Evaluation of hydroxyurea genotoxicity in patients with sickle cell disease.	Neutro / Sem restrição
MVALO *et al.*	2019	Real-world experience using hydroxyurea in children with sickle cell disease in Lilongwe, Malawi.	Positivo / Crianças
SILVA; BEZERRA; NOGUEIRA	2020	Perfil da toxicidade ao tratamento clínico com Hidroxiuréia em pacientes portadores de anemia falciforme no estado do Piauí.	Positivo / Sem restrição
SILVA	2020	Estudo da utilização da hidroxiuréia por pacientes com hemoglobinopatias assistidos pelo componente especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí, Brasil.	Positivo / Sem restrição
PEDROSA; LEAL; LEMES; SANTOS	2021	Effects of hydroxyurea on cytotoxicity, inflammation and oxidative stress markers in neutrophils of patients with sickle cell anemia: dose-effect relationship.	Positivo / Adultos
PAULA *et al.*	2022	Toxidade da hidroxiuréia no tratamento da anemia falciforme.	Positivo / Sem restrição

4. DISCUSSÃO

Nos últimos 25 anos a Hidroxiuréia vem sendo amplamente utilizada no tratamento da anemia falciforme (PAULA *et al.*, 2022). Os pacientes que utilizam a HU em seu tratamento apresentam diferentes reações ao uso da droga (MA *et al.*, 2007). São diversos os estudos que apontam resultados favoráveis ao uso deste medicamento, inclusive, indicando que os riscos de complicações não associadas a

ele em pacientes com AF podem ser maiores e mais graves que aqueles relacionados aos efeitos adversos da HU (CANÇADO *et al.*, 2009).

EFEITOS ADVERSOS DO USO DE HIDROXIURÉIA

De acordo com Brasil (2012), a HU pode provocar aumento nos níveis de ácido úrico, e ressalta a importância do monitoramento deste marcador. Também pode gerar elevações nos níveis das transaminases, pois é metabolizada no fígado (CANÇADO, 2009).

Em relação à toxicidade, a HU pode causar danos às hemácias e granulócitos devido ao potencial da droga na indução da formação de radicais livres com potencial citotóxico (KOVACIC, 2011). Também pode provocar mielossupressão e, em seu uso pediátrico, há relatos do aparecimento principalmente de plaquetopenia e neutropenia, porém, na sua maioria reversível após suspensão da droga (HANFT *et al.*, 2000; SUMOZA *et al.*, 2002; SILVA; SHIMAUTI, 2006).

Dentre os eventos adversos conhecidos, aqueles classificados como muito comuns, podemos citar azoospermia, oligospermia, falência da medula óssea, diminuição de linfócitos CD4, leucopenia, trombocitopenia, pancreatite, vômito, diarreia, estomatite, constipação, mucosite, desconforto estomacal, dispepsia, anorexia, vasculites cutâneas, dermatomiosites, alopecia, erupção maculopapular, erupção papular, esfoliação cutânea, atrofia cutânea, úlcera cutânea, eritema, hiperpigmentação cutânea, desordens nas unhas, disúria, aumento de creatinina no sangue, pirexia, astenia, calafrios. Ainda podem ocorrer efeitos comuns como câncer de pele, alucinação, desorientação, convulsão, tontura, neuropatia periférica, sonolência, fibrose pulmonar, infiltração nos pulmões, dispneia, hepatotoxicidade, aumento das enzimas, hepáticas, colestase, hepatite, além de eventos raros como gangrena e síndrome da lise tumoral (MAIA *et al.*, 2021). Outros efeitos são anemia, cefaleia e, em alguns casos, náusea (DAVIES; GILMORE, 2003).

Estudos mostraram que alguns pacientes, mesmo sendo portadores dos marcadores clássicos de resposta, continuam apresentando uma má resposta diante do tratamento pela HU (WARE *et al.*, 2011; KARIMI *et al.*, 2012; ADEKILE *et al.*, 2015).

Ainda, o tratamento com HU pode provocar danos à saúde geral do paciente com AF (CANÇADO, 2009).

Nem todos os pacientes portadores de AF, que fazem uso de HU, irão apresentar alguma melhora e, por este motivo, deve ser suspenso o tratamento (BADAWY *et al.*, 2017), em outros, o medicamento pode não ser indicado dependendo do estado clínico do paciente (LAURENTINO *et al.*, 2014). Além disso, os pacientes podem ter receio no uso do fármaco por conta de seus riscos potenciais e os efeitos adversos relacionados a ele (LAURENTINO *et al.*, 2014).

Além disso, segundo YAHOUEDEHOU (2020), são necessários estudos adicionais visando a investigação da implicação clínica das alterações metabólicas induzidas pela HU, além da associação dos polimorfismos investigados à farmacocinética e farmacodinâmica da droga.

BENEFÍCIOS DO USO DE HIDROXIURÉIA

Todos os estudos avaliados na presente revisão consideraram a Hidroxiuréia como sendo eficaz no tratamento da Anemia Falciforme.

O uso da Hidroxiuréia por pacientes com Anemia Falciforme apresenta diversos efeitos no mecanismo fisiopatológico da doença, além de propiciar o aumento da síntese da Hemoglobina Fetal (HbF) e, reduzindo assim, a polimerização intraeritrocitária da HbS em condições de desoxigenação (BRASIL, 2013).

Pesquisadores apontam que dados laboratoriais e hematológicos mostram, além do aumento dos níveis de HbF, a elevação nas taxas de hemoglobina, no volume corpuscular médio, na hidratação eritrocitária, na biodisponibilidade de oxido nítrico e a diminuição da expressão de moléculas de adesão. Outros parâmetros também podem estar associados, como a supressão da eritropoiese endógena, a redução da hemólise, a aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular, uma melhora da reologia, com diminuição da viscosidade e vasodilatação. A melhora nesses indicadores pode contribuir para a diminuição de fenômenos inflamatórios (SILVA *et al.*, 2017).

Também promove diminuição do número dos neutrófilos, hidratação eritrocitária, redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, aumento da síntese e biodisponibilidade de óxido nítrico pela ativação da guanilil ciclase e consequente aumento da GMP cíclico intraeritrocitária e endotelial (BRASIL, 2013, SILVA *et al.*, 2017).

O tratamento com HU pode diminuir o tempo e o número de internações, diminuindo assim os riscos associados a essas condições, bem como oferecendo melhor qualidade de vida para os portadores de AF (SILVA; SHIMAUTI, 2006; NOTTAGE *el al.*, 2013).

Entretanto, é necessário observar que, apesar de sua eficácia, o medicamento ainda não apresenta uma formulação pediátrica disponível (comprimidos ou xarope de baixa dose) (YAHOUEDEHOU, 2020).

Considerando que a HU é o principal fármaco usado no tratamento dos portadores da AF (COSTA; CONRAN; FERTRIN, 2013), que o medicamento apresenta diversos efeitos adversos (DAVIES; GILMORE, 2003; CANÇADO, 2009; MAIA *et al.*, 2021) e que nem todos os pacientes podem apresentar melhora com seu uso (BADAWY *et al.*, 2017), torna-se necessária a busca por alternativas que possam substituir sua aplicação no tratamento para aqueles que a droga não foi eficaz (FORONI *et al.*, 2022).

Atualmente, existem dois tratamentos que podem apresentar eficácia para substituir o tradicional uso da HU, a terapia gênica e o transplante de células-tronco (FORONI *et al.*, 2022). Entretanto, no momento, a terapia gênica só está disponível em ensaios clínicos nos laboratórios de pesquisa. Embora a utilização de RNA terapêutico e outras manipulações genéticas são técnicas que podem ser, no futuro, alternativas para o tratamento curativo da anemia falciforme (GONÇALVES; PAIVA, 2017; ESRICK *et al.*, 2021). Já o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), tem sido a única opção curativa no tratamento da AF. Porém, esse tratamento ainda não é acessível por conta da baixa disponibilidade de doadores, das condições clínica do paciente, do valor do tratamento, das condições socioculturais, entre outros (GLUCKMAN *et al.*, 2017).

5. CONCLUSÃO

A anemia falciforme é uma doença de natureza genética autossômica recessiva decorrente de deformidades na estrutura da hemoglobina. Por ser uma doença crônica que pode gerar sofrimento aos pacientes, principalmente pelas manifestações clínicas, necessita de uma atenção especial.

A HU é considerada como melhor opção terapêutica atualmente disponível na obtenção da melhora clínica e hematológica dos pacientes com anemia falciforme. Porém, é necessário o acompanhamento a longo prazo do tratamento, bem como dos níveis de toxicidade relacionados a sua aplicação em pacientes com necessidade de uso do medicamento de forma prolongada ou com aumento na dosagem.

O acompanhamento do paciente durante o tratamento é feito pelos exames clínicos e laboratoriais dos parâmetros que possam sofrer alterações do uso de HU.

O presente estudo permitiu ampliar o conhecimento sobre o uso da Hidroxiuréia por pacientes com Anemia Falciforme e, considerando a literatura atual, embora tenha ressalvas quanto a seu uso e os efeitos colaterais, pode ser recomendado no tratamento da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM A.; JACOBSOHN D. A.; BOLLARD, C. M. Cellular therapy for sickle cell disease. **Cytotherapy**, v. 18, n. 11, p. 1360-9, 2016.

ADEKILE, A. *et al.* Response to hydroxyurea among Kuwaiti patients with sickle cell disease and elevated baseline HbF levels. **American Journal of Hematology**, v. 90, n. 7, p. E138–E139, 2015.

BRAGA, J. A. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,** v. 29, n. 3, p. 233–238, 2007.

BRASIL. **Doença falciforme: condutas básicas para tratamento.** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas. Acesso em: 24.jun.2022. 2012.

BRASIL. **Doença falciforme: Hidroxiureia: uso e acesso.** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Disponível em: https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Hidroxiureia-Uso-e-Acesso.pdf. Acesso em: 24.jun.2022.

BRASIL. **Hidroxiureia para crianças com doença falciforme.** Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório n° 57, 2013. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_DoencaFalciforme_CP_2016_v2. Acesso em: 24.jun.2022. 2013.

BRASIL. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente.** Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd06_09.pdf. Acesso em: 22.jun.2022. 2001.

CANÇADO, R. *et al.* **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Uso de Hidroxiuréia na Doença Falciforme.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009.

CHAND, A. R. *et al.* Are There True Non-Responders to Hydroxyurea in Sickle Cell Disease? a Multiparameter Analysis. **Blood**, v. 124, n. 21, p. 4073–4073, 2014.

COLOMBATTI, R. *et al.* Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: Results of a National Multicenter survey. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 65, n. 2, p. 1–8, 2018.

COSTA, F. F.; CONRAN, N.; FERTRIN, K. Y. Anemia falciforme. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia.** Cap. 17. São Paulo: Editora Atheneu. 2013. p. 205–223.

DARBARI, D. S., *et al.* Alpha-thalassaemia and response to hydroxyurea in sickle cell anaemia. **European Journal of Haematology**, v. 92, n. 4, p. 341–345, 2014.

DAVIES, S. C.; GILMORE, A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. **Blood Reviews**, v. 17, n. 2, p. 99–109. 2003.

ESRICK, E. B. *et al.* Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 3, p. 205-215, 2021.

FAINSTEIN, R. *et al.* **Uso de Hidroxiuréia no Tratamento da Doença Falciforme.** Revista Baiana de Pediatria, v. 2, n. 1, 2006.

FERRAZ, N. *et al.* Avaliação da Eficácia e dos Efeitos Adversos da Hidroxiuréia no Tratamento da Doença Falciforme**:** uma revisão sistemática. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 1, 2021.

FERREIRA, R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28: e-1984, 2018.

FIGUEIREDO, A. K. B, *et al.* falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial. **Revista Ciência Saúde Nova Esperança,** v**.** 12, n. 1, p. 96-103. 2014.

FORONI, H. G. R. *et al.* Terapia gênica e transplante de células tronco como alternativas de cura para pacientes com anemia falciforme / Gene therapy and stem

cells as cure alternatives for sickle cell disease patients. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 31053–31074, 2022.

GLUCKMAN, E. *et al.* Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. **Blood**, v. 129, n. 11, p. 1548-1556, 2017.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia Gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein**, v. 15, n. 3, p. 369-75, 2017.

GUARDA, C. C. *et al.* Hydroxyurea alters circulating monocyte subsets and dampens its inflammatory potential in sickle cell anemia patients. **Nature Scientific Reports**, v. 9, n.1, p. 1–11, 2019.

HANFT, V. N., *et al.* Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. **Blood**, v. 95, n. 11, p. 3.589-3.593, 2000.

KATO, G. J. *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 1–22, 2018.

KOVACIC, P. Hydroxyurea (therapeutics and mechanism): Metabolism, carbamoyl nitroso, nitroxyl, radicals, cell signaling and clinical applications. **Medical Hypotheses**, v. 76, p. 24–31, 2011.

LAURENTINO, M. R. *et al.* Influence of βS-globin haplotypes and hydroxyurea on tumor necrosis factor-alpha levels in sickle cell anemia. **Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy**, v.36, n. 2, p. 121-125, 2014.

LAURENTINO, M. R. **Relação entre polimorfismos do gene BCL11A e biomarcadores de hemólise em pacientes com anemia falciforme, CE.** Tese (Doutorado em Patologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016; 57 p.

MA, Q. *et al.* Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic determinants of response to hydroxyurea. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 7, n. 6, p. 386–394, 2007.

MAIA, S. S. *et al.* Hidroxiuréia no tratamento da doença falciforme / Hydroxyurea in the treatment of sickle cell disease. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 109253–109264, 2021.

MVALO, T. *et al.* Real-world experience using hydroxyurea in children with sickle cell disease in Lilongwe, Malawi. **Pediatr Blood Cancer**, v. 66, n.11: p. e27954, 2019.

NOTTAGE, K. A. *et al.* Hydroxyurea use and hospitalization trends in a comprehensive pediatric sickle cell program. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e72077, 2013.

OLIVEIRA, E. A. M. *et al.* Evaluation of hydroxyurea genotoxicity in patients with sickle cell disease. **Einstein**, v. 17, n.4, p. eAO4742, 2019.

PAULA, C. C. S. *et al.* Toxidade da hidroxiueria no tratamento da anemia falciforme. **Research, Society and Development**, v. 11, n.4, p. 1–9, 2022.

PEDROSA, A. M.; LEAL, L. K. A. M.; LEMES, R. P. G. Effects of hydroxyurea on cytotoxicity, inflammation and oxidative stress markers in neutrophils of patients with sickle cell anemia: dose-effect relationship. Hematology, **Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, n.4, p. 468–475, 2021.

PEIXOTO, M.; SILVA, K.; SANTOS, W. **Atualizações Sobre Anemia Falciforme** - hidroxiuréia. Revisya JRG de Estudos Acadêmicos, v. 4, n. 8, 2021.

QUARMYNE, M. O. *et al.* Hydroxyurea effectiveness in children and adolescents with sickle cell anemia: A large retrospective, population-based cohort. **American Journal of Hematology**, v. 92, n. 1, p. 77–81, 2017.

SARAT C. N. F, *et al.* Prevalencia de la enfermedad de células falciformes en adultos com diagnóstico tardío. **Acta Paulista Enfermagem,** v. 32, n. 2, p. 202-209, 2019.

SHOME, D. K. *et al.* The Effect of Hydroxyurea Therapy in Bahraini Sickle Cell Disease Patients. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 32, n 1, p. 104–109, 2016.

SILVA, L. O. Estudo da utilização da hidroxiuréia por pacientes com hemoglobinopatias assistidos pelo componente especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e128985134, 2020.

SILVA, R. F. *et al.* Atividade farmacológica Hidroxiuréia em pacientes com Anemia Falciforme. **Rev. Saúde em Foco**, v. 4, n. 2, p. 104–117, 2017.

SILVA, M.; SHIMAUTI, E. Eficácia e Toxidade da Hidroxiuréia em Crianças com Anemia Falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

SILVA, W. M.; BEZERRA, W. A. S.; NOGUEIRA, E. B. S. Perfil da toxicidade ao tratamento clínico com Hidroxiureia em pacientes portadores de anemia falciforme no estado do Piauí. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 40, p. e2801, 21 fev. 2020.

SILVA-PINTO, A. C. *et al.* Efeitos clínicos e hematológicos do tratamento com hidroxiureia em pacientes falciformes: Experiência de um centro no Brasil. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 131, n. 4, p. 238–243, 2013.

SOUSA, E. *et al.* **Uso da Hidroxiuréia na Anemia Falciforme:** uma revisão da literatura. Research, Society and Development, v. 9, n. 2, 2020.

SUMOZA, A. *et al.* Hydroxyurea (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). **Am J Hematol,** v. 71, p. 161-165, 2002.

VIANA, A. A.; OLIVEIRA-JÚNIOR, I. S. Anemia Falciforme: enfoque em alvos inflamatórios pela hidroxiuréia, **Revista Acis**, v. 3, n. 1, p. 1–10.

YAHOUEDEHOU, S. C. M. A. **Farmacogenética da Hidroxiureia em crianças com anemia falciforme.** Curso de Pós-Graduação em Patologia Experimental, Universidade Federal da Bahia (Tese de Doutorado). 111 p. 2020.

ATUALIZAÇÃO DA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO ATRAVÉS DOS NOVOS PROGESTAGÊNIOS NA TERAPÊUTICA HORMONAL DO CLIMATÉRIO E PÓS-MENOPAUSA

Larissa Regina Dall'Oglio Carvalho [a]

Prof. Dr. Luís Carlos Sakamoto [b]

[a] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM
[b] Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

Introdução: O climatério é a fase biológica onde ocorre a menopausa, transição entre o período reprodutivo para o não reprodutivo. Nesta fase podemos ter a síndrome do climatério que envolve sintomas pela queda dos esteróides sexuais. O tratamento dos sintomas climatéricos é realizado através da terapêutica hormonal combinada com estrogênios em associação aos progestagênios para proteção endometrial. **Objetivos:** Descrever a relação entre o tratamento hormonal com diferentes progestagênios em mulheres climatéricas e pós-menopáusadas e a prevenção do câncer de endométrio. Compreender os mecanismos associados aos novos progestagênios envolvidos para a sua prevenção. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão literária, onde os dados foram retirados de artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), The New England Journal of Medicine e MedLine/PubMed (US National Library of Medicine), para descrever a relação entre o tratamento hormonal com os diversos progestagênios atuais em mulheres no climatério e pós-menopausa e a prevenção do câncer de endométrio. Entender os mecanismos associados à esses novos progestagênios. **Resultados**: O trabalho em questão foi baseado em 18 artigos, onde todos concordam entre si, sobre os benefícios dos progestagênios na terapia hormonal, em especial os mais novos, como o acetato de nomegestrol, a didrogesteona e a drospirinona, com impacto estatisticamente significativo na diminuição da ocorrência de hiperplasia endometrial em contraposição aos estrogênios. **Conclusão**: O uso do progestagênio na terapia hormonal é de grande importância para proteção do endométrio devido a diminuição na proliferação das células endometriais estimuladas pelo estrogênio.

Palavras-chave: Terapia Estrogênica; Progestinas; Menopausa; Neoplasias do Endométrio.

ABSTRACT

Introduction: Climacteric is a phase where menopause occurs, a biological transition between the reproductive period and the non-reproductive period. At this stage we may have a climacteric syndrome that involves symptoms due to the drop in sex steroids. Hormonal treatment combined with estrogens in combination with progestins for endometrial protection is performed through hormone therapy combined with estrogens in association with progestins for endometrial protection.

Objectives: To describe the relationship between hormonal treatment with different progestogens in climacteric and postmenopausal women and the prevention of endometrial cancer. Understand the mechanisms associated with the new progestogens involved in preventing its. **Methodology:** A literary review was carried out, where data were taken from articles published in the electronic scientific scientific databases (Sificcielo-Brasil), The New England Journal of Medicine and MedLine/PubMed (US National Library of Medicine), to describe the relationship between hormonal treatment with the various current progestogens in climacteric and postmenopausal women and the prevention of endometrial cancer. Understand the mechanisms associated with these new progestogens. **Results:** The work in question was based on 18 articles, where all of them agree with each other, on the benefits of progestogen therapy in hormonal therapy, especially the newer ones, such as nomegestrol acetate, dydrogesteone and drospirinone, with a statistically significant impact on the decreased occurrence of endometrial hyperplasia as opposed to estrogens. **Conclusion** of the hormonal progestogen is of great importance for the protection of the endotrium due to the increase of cells by the use of estrogen cells.

Keywords: Estrogen Therapy; Progestins; Menopause; Endometrial neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

A medicalização do corpo das mulheres, com o uso sistemático de hormônios durante o climatério tem sido uma prática crescente nos últimos anos. As mulheres no climatério sofrem de carência hormonal estrogênica e o tratamento hormonal (TH) deve ser encarado como uma opção terapêutica para os casos em que existam indicações específicas para aliviar os sintomas do climatério, principalmente os vasomotores, como fogachos, sudorese e calafrios, além da secura vaginal e diminuição da massa óssea. Ela está contraindicada, por exemplo, quando a mulher tiver antecedente pessoal de câncer de mama, de endométrio, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (1). Nos dias de hoje, as mulheres climatéricas ocupam boa parte da agenda dos médicos especialistas, em busca de informações, orientações e tratamento para os problemas relacionados a esta fase da vida. Neste sentido, muitas delas têm indicação de receber tratamento à base de estrogênios, pois é sabido o efeito benéfico desta terapia para tratamento desses sintomas climatéricos. Porém devido aos efeitos dos estrogênios sobre o endométrio, a utilização de agentes progestacionais na pós-menopausa é mandatória em mulheres com útero. A adição dos progestagênios nestes casos é necessária para proteção endometrial, contrabalançando os efeitos proliferativos do estrogênio, diminuindo, dessa forma, os riscos de hiperplasia e câncer endometrial (2).

Os efeitos dos progestagênios dependem de características especiais de cada agente. Os progestagênios sintéticos parecem conferir maior proteção endometrial do que a progesterona natural. Tanto o uso de progestagênio oral combinado com estrogênio, como adesivos combinados de estrogênio e progestagênio demonstram essa proteção. O câncer de endométrio é uma doença que vem despertando interesse crescente nas últimas décadas, por diferentes motivos, dentre eles, o aumento rápido, especialmente, nos países em desenvolvimento. Existe a demonstração desde 1976, da relação entre o câncer de endométrio e o hiperestrogenismo relativo ou absoluto com o uso dos estrogênios sem a contraposição de progestogênios (2).

O carcinoma do endométrio é classificado por duas doenças distintas, o tipo I e o tipo II, com características epidemiológicas, demográficas e

patológicas muito diferentes. O carcinoma do tipo I, mais frequente, resulta da hiperestimulação estrogênica intrínseca ou extrínseca, sendo precedido de hiperplasias endometriais, e acomete mais mulheres obesas na peri e na pós-menopausa, e tem o tipo histológico de carcinoma endometrioide, grau I, histológico e comportamento menos agressivo. O carcinoma do tipo II, por sua vez, ocorre em mulheres mais idosas, não guarda relação com a obesidade e o hiperestrogenismo, não tendo como lesão precursora as hiperplasias endometriais (HE), sendo constituído pelos tipos histológicos carcinoma seroso e carcinoma de células claras. Apresenta pior prognóstico que os carcinomas do tipo I. Sendo assim o principal fator de risco para o carcinoma endometrial, assim como para a hiperplasia endometrial, é a exposição prolongada ao estrogênios, sem oposição pela progesterona. (2)

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura, entre maio de 2022 e novembro de 2022, sobre a temática da relação entre a terapêutica hormonal com progestagênios em mulheres no climatério e pós-menopausa e a prevenção do câncer de endométrio. Para isso, serão utilizados artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), The New England Journal Of Medicine e MedLine/PubMed(US National Library of Medicine). Utilizando terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvidos a partir do Medical Subject Headings da US National Library of Medicine, para busca dos termos: **Terapia Estrogênica; Progestinas; Menopausa; Neoplasias do Endométrio.**

3. RESULTADOS

Foram encontrados 278 artigos, dos quais foram excluídos os que fugiam do tema proposto, com mais de 20 anos de sua publicação e selecionados apenas os da língua inglesa, sobrando assim, 18 artigos para uso nesse trabalho. Muitos dos achados relacionaram alguns progestagênios ao câncer de mama, sendo então excluídos. Alguns dos excluídos também envolviam deficiência na produção de progesterona durante a menacme. Os artigos escolhidos abordam apenas o risco de hiperplasia endometrial com o uso de estrogênio em monoterapia, e a proteção pelos progestagênios em terapia combinada, que também podem ser usados como tratamento no câncer de endométrio. Os artigos em sua maioria, cerca de dez, relacionam essa proteção das progestinas em geral nas terapias combinadas continuas, com tempo maior que 10 dias de uso contínuo por ciclo, em doses baixas.

Três dos estudos selecionados citam o uso da progesterona natural vaginal para terapia hormonal combinada, sendo o único regime aprovado pela FDA com essas medicação para a proteção endometrial, de forma cíclica, na dose de 200 mg ao dia; Dois estudos apresentaram a didrogesterona com grandes evidências na diminuição do risco de hiperplasia endometrial, além de ter menores riscos no desenvolvimento do câncer de mama. Por fim, foram encontrados dois estudo citando o acetato de nomegestrol, e um estudo sobre a drosperinona, na dose de 2 mg associado a 1 mg de 17β-estradiol em dose baixa na terapia combinada contínua e três deles estabelecem o acetato de nomegestrel como progestagênio ideal para a terapia hormonal.

Autor	Ano	Resultado
D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia,	*2019*	O progestagênio é adicionado para fornecer proteção endometrial em mulheres com um útero intacto. A terapia hormonal combinada também foi associada a um efeito protetor no risco de câncer de cólon.
A-ying Ma, Shu-wu Xie, Jie-yun Zhou and Yan Zhu	2017	Demonstrou-se que o acetato de nomegestrol produziu uma inibição mais forte do crescimento do tumor (as taxas de inibição para 50, 100 e 200 mg/kg foram 24,74%, 47,04% e 58,06%, respectivamente) do que o acetato de medroxiprogesterona (taxas de inibição para 100 e 200 mg /kg de acetato de medroxiprogesterona foram 41,06% e 27,01%, respectivamente).

Autor	Ano	Resultado
Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami H-O, Brusselaers N.	2017	O risco de câncer de mama invasivo aumentou após terapia hormonal aumentou com a idade para usuários de terapia hormonal combinada. O risco de carcinomas gastrointestinais combinados foi diminuído particularmente o esôfago.
Can Cao, Jie-yun Zhou, Shu-wu Xie, Xiang-jie Guo, Guo-ting Li, Yi-juan Gong, Wen-jie Yang, Zhao Li, Rui-hua Zhong, Hai-hao Shao and Yan Zhu	2019	Usando técnicas de sequenciamento de segunda geração, descobriu-se preliminarmente que o acetato de nomegestrol regulou negativamente vários genes envolvidos na via Akt-mTOR e a metformina poderia fortalecer esse efeito.
Lello S	2010	O acetato de nomegestrol exerce fortes efeitos antiestrogênicos no nível do endométrio e tem potente atividade anti-nadotrópica, mas sem quaisquer propriedades androgênicas ou glicocorticoides residuais.

Autor	Ano	Resultado
Mueck AO, Seeger H, Bühling Kai-J.	2009	A combinação com a didrogesterona evita a hiperproliferação endometrial, mantém os efeitos benéficos do estradiol (ou seja, eficácia contra sintomas climatéricos e prevenção de fraturas osteoporóticas) e minimiza os riscos mais importantes conhecidos por estar associados aos componentes progestagênios dos regimes de terapia hormonal.
Doherty JA, CushingHaugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al.	2007	A terapia combinada contínua foi associada à diminuição do risco, sem aumento do risco entre usuários de longo prazo.

Soyi Lim , Yun Hwan Kim , Kwang-Beom Lee ,Jong-Min Lee	2017	O uso de 2 mg de drospirenona com 1 mg de 17β-estradiol em dose baixa, a terapia de reposição hormonal combinada contínua induz o alívio dos sintomas da menopausa, tem ações positivas no metabolismo e melhora o perfil lipídico até de ser eficaz contra hiperplasia endometrial.

Autor	Ano	Resultado
Martin-Hirsch PPL, Jarvis GG, Kitchener HC, Lilford R	2010	No ensaio de Urbanski (Urbanski 1994), a terapia adjuvante com progestágenos pareceu reduzir maciça e significativamente o número de mortes.
Matthew J. Carlson, M.D., Kristina w. Thiel, Ph.D., Shujie Yang, Ph.D., and Kimberly K. Leslie, M.D.	2012	De fato, a progesterona pode ser o melhor supressor de tumor endometrial porque, por meio da ativação de seu receptor (receptor de progesterona), a progesterona induz a diferenciação, parada do ciclo celular e apoptose, reduz a inflamação e combate a invasão associada à doença metastática.
Feeley KM, Wells M.	2001	O risco relativo de carcinoma endometrial é de dois a três. Isso é drasticamente reduzido pela adição de progestagênio ao regime, mas o progestagênio cíclico como parte de um regime sequencial de terapia hormonal.

4. DISCUSSÃO

O climatério é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma fase biológica e não um processo patológico, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher. A menopausa é um marco dessa fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, somente reconhecida depois de passados 12 meses da sua ocorrência e acontece geralmente em torno dos 48 aos 50 anos de idade (3). É uma fase natural da vida da mulher e muitas passam por ela sem queixas ou necessidade de medicamentos. Outras têm sintomas que variam na sua diversidade e intensidade. No entanto, em ambos os casos, é fundamental que haja um acompanhamento sistemático visando à promoção da saúde, o diagnóstico precoce, o tratamento imediato dos agravos e a prevenção de danos (3). A medicalização do corpo das mulheres, com o uso de hormônios durante o climatério tem sido uma prática usual na medicina. As mulheres no climatério sofrem de carência hormonal e o tratamento hormonal deve ser encarado como uma opção terapêutica para os casos em que existam indicações específicas. É fundamental que os profissionais de saúde estejam informados e atualizados para procederem a uma abordagem menos agressiva e invasiva possível. O tratamento hormonal é indicado para aliviar os sintomas do climatério e também, como um fator importante na diminuição de riscos para doenças cardiovasculares. Sintomas decorrentes da menopausa, sendo o mais conhecido às ondas de calor, a prevenção da osteoporose, e as manifestações atróficas urogenitais, como secura vaginal, dor à relação sexual e infecções vaginais de repetição. Quando só esse último fator estiver presente, optamos por utilizar hormônios locais, mas, se ele se apresentar junto com os demais sintomas, preferimos a terapia hormonal sistêmica (1).

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O câncer de endométrio (CE) é o segundo câncer ginecológico mais comum, onde em alguns locais, e sua incidência tem aumentado. O diagnóstico de carcinoma endometrial em mulheres jovens, em idade fértil, é raro. De fato, apenas 4% das

pacientes com carcinoma endometrial têm menos de 40 anos de idade. A abordagem padrão para o tratamento do câncer de endométrio em mulheres jovens em idade fértil é a histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral com ou sem linfadenectomia, mas não é ideal para mulheres interessadas em fertilidade futura. Vários estudos relataram resultados encorajadores no manejo preservador da fertilidade e o câncer de endométrio, com altas doses de progestagênios em mulheres selecionadas, associadas ou não à ressecção histeroscópica (6). A incidência e a mortalidade associadas ao câncer de endométrio estão aumentando, e a sobrevida é significativamente pior nos dias atuais do que nas décadas de 1970, onde 84% de sobrevida atualmente versus 88% de sobrevida na década de 1970. A ligação do estrogênio a seus receptores cognatos, receptores de estrogênio (ER) α e β, promove o recrutamento de cofatores transcricionais para genes responsivos ao estrogênio e a ativação transcricional correspondente. Além dos efeitos transcricionais, o estrogênio também atua no citoplasma para regular a sinalização. Por exemplo, o 17-β estradiol ativa as vias proliferativas da fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K) e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), que são frequentemente desreguladas em tumores sólidos. (16)

Aproximadamente 20% das mulheres que receberam estrogênio sem oposição por um ano desenvolvem hiperplasia endometrial. (17)

BENEFÍCIO-RISCO ONCOLÓGICO DA TERAPIA HORMONAL.

A terapia hormonal continua é o tratamento mais eficaz para o alívio dos sintomas da menopausa, além de demonstrar prevenir a perda óssea e a fratura. O progestagênio é adicionado para fornecer proteção endometrial em mulheres com um útero intacto, mas, também, promove um efeito protetor no risco de câncer de cólon. Os dados sobre o câncer de ovário e cervical ainda são controversos (5).

Segundo estudo sueco, o risco de câncer de mama, endométrio invasivo ou ovariano combinado está aumentado para qualquer terapia hormonal. (9)

Se uma terapia hormonal for prescrita, é melhor usar a dose mais baixa pelo menor tempo possível. Os tratamentos combinados levam a um aumento no risco de

câncer de mama, presumivelmente relacionado ao tipo de progestina combinada com estrogênio e à duração do seu uso. Uma diminuição da ordem de 20% no risco de câncer cólon-retal com a ingestão da terapia hormonal foi descrita, mas esse efeito protetor ainda não está claro. No estudo Women's Health Initiative (WHI), apenas o risco de câncer cólon-retal localizado foi reduzido entre as mulheres do grupo tratado com terapia hormonal combinada, enquanto o risco de câncer avançado não foi significativamente alterado. As terapias hormonais são reservadas para mulheres com distúrbios funcionais relacionados à menopausa e que prejudicam a qualidade de vida, ou para mulheres com alto risco de fratura osteoporótica, se forem intolerantes a outro tratamento indicado na prevenção da osteoporose (10).

Segundo outro estudo para terapia hormonal com estrogênio, apenas o uso por um longo prazo, maior ou igual a 6 anos, foi associado ao aumento no risco. A terapia combinada contínua foi associada à diminuição no risco, sem aumento do risco entre usuários de longo prazo (13). No ensaio de Urbanski, a terapia adjuvante com progestagênios pareceu reduzir maciça e significativamente o número de mortes com a sobrevida global (15).

De fato, o progestagênio pode ser o melhor supressor de tumor endometrial porque, por meio da ativação de seu receptor (receptor de progesterona), a progesterona induz a diferenciação, parada do ciclo celular e apoptose, reduz a inflamação e combate a invasão associada à doença metastática (16). Até 50% das biópsias de mulheres em terapia hormonal combinada contínua contém endométrio mínimo para histopatologia, e se correlaciona bem com um endométrio atrófico sem patologia apreciável. Dos 50% com material mais substancial, aproximadamente metade mostrará atrofia endometrial e metade mostrará características secretoras fracas. Mudanças proliferativas, menstruais e pseudodecidual são raras. O risco relativo de carcinoma é drasticamente reduzido pela adição de progestagênios ao regime, mas o progestagênio cíclico como parte de um regime sequencial de terapia hormonal não elimina completamente o risco de carcinoma. A prevalência de hiperplasia endometrial associada à terapia hormonal sequencial é de 5,4%, e a de hiperplasia atípica (neoplasia intraepitelial endometrial) é de 0,7%. A terapia hormonal combinada contínua não está associada ao desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma, e pode normalizar o endométrio de mulheres que desenvolveram hiperplasia complexa na terapia de reposição hormonal sequencial (17).

O PAPEL DOS PROGESTAGÊNIOS NA TERAPIA HORMONAL DO CLIMATÉRIO

A progesterona é hormônio fundamental nos processos de fertilização e manutenção da gestação. Fora do ciclo gravídico puerperal ela tem ação fundamental para proteger o endométrio contra ação continuada dos estrogênios, evitando que estes possam causar excessos de proliferação endometrial levando ao sangramento uterino anormal, à hiperplasia e ao câncer de endométrio. Progestagênio é a denominação dada às substâncias com propriedades biológicas semelhantes à progesterona natural (2).

Os receptores de progesterona (PR) pertencem à família dos receptores nucleares e apresentam duas isoformas, PRα e PRβ. Os progestagênios circulantes passam através da membrana da célula por difusão simples e se ligam a esses receptores encontrados no núcleo das células. Os efeitos dos progestagênios não são um efeito de classe, comum a todos os progestagênios, mas, sim, dependem de características especiais de cada progestagênio. Atualmente, os disponíveis para prescrição médica podem se ligar a outros receptores esteroides, incluindo os receptores de androgênio (RA), glicocorticoide (RG), mineralocorticoide (RM) e de estrogênio (RE) (2).

Os progestagênios têm efeito protetor endometrial por diminuir a atividade mitótica nuclear induzida por estrogênios e pelo aumento de 17-hidroxidesidrogenase que converte o estradiol em estrona, biologicamente menos potente. Estudos prospectivos, ensaios clínicos e revisões sistemáticas têm mostrado que o risco de hiperestimulação endometrial com o uso de estrogênio aumenta com maiores doses, duração de uso e varia com o tipo de progestagênio e regime utilizado (2). Os progestagênios sintéticos parecem conferir maior proteção endometrial do que a progesterona natural. Tanto o uso de progesterona oral combinada com estrogênio sistêmico, como adesivos combinados de estrogênio-progestagênio demonstram proteção endometrial (2).

O progestagênio (progesterona micronizada e progestinas), incluindo o sistema intrauterino levonorgestrel, é capaz de prevenir ou tratar a hiperplasia simples, hiperplasia atípica, e até mesmo o câncer de endométrio bem diferenciada, conforme apresentado nesta revisão. (4)

TIPOS DE PROGESTAGÊNIOS NA TERAPIA HORMONAL

As mulheres que já usaram terapia hormonal com estrogênio têm uma maior incidência de câncer de endométrio. O uso da terapia hormonal por mais de cinco anos, com um uso de progestinas por mais do que 10 dias por ciclo, tem um risco relativo de 1,8. TH combinada contínua, ou sequencial com mais do que 10 dias de progestagênio por ciclo, parece diminuir a incidência de câncer de endométrio para a encontrada em não usuários de terapia hormonal (18).

ACETATO DE NOMEGESTROL

O acetato de nomegestrol (NOMAC) tem sido utilizado com sucesso no tratamento de alguns distúrbios ginecológicos, e como contraceptivo oral combinado com aprovação em diversos países (7). Derivado de 19-norprogestogênio altamente seletivo (8), foram investigados os efeitos do acetato de nomegestrel em células de câncer endometrial humano in vitro e in vivo, demonstrando ter produzido uma inibição mais forte do crescimento do tumor, onde as taxas de inibição para 50, 100 e 200 mg/kg de acetato de nomegestrel foram 24,74%, 47,04% e 58,06%, comparado com o acetato de medroxiprogesterona (MPA), com taxas de inibição para 100 e 200 mg /kg acetato de medroxiprogesterona foram 41,06% e 27,01%, respectivamente (7). O acetato de medroxiprogesterona e o sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel (SIU-LNG) são atualmente usados para terapia hormonal do câncer de endométrio. Estudos recentes revelam que os progestagênios são capazes de produzir efeitos diretos e rápidos nas células e tecidos, bem como por mecanismos não genômicos, e os efeitos não são suprimidos por inibidores de receptores nucleares. A via pI3K–Akt–mTOR (fosfatidilinositol 3-quinase-proteína quinase B-alvo de rapamicina de mamífero) pertence a um desses mecanismos não gnômicos e foi confirmada como altamente expressa no tecido de câncer endometrial. A supressão

da via mTOR pode inibir o crescimento de tumores ao inibir a proliferação celular e promover a apoptose e autofagia celular e reverter a resistência à progestina em células do câncer de endométrio. Como resultado, um inibidor de mTOR foi considerado um alvo potencial para a terapia do câncer de endométrio. A metformina, uma droga antidiabética, inibe o crescimento de células do carcinoma endometrial e sensibiliza as células à quimioterapia em nível celular, suprimindo a atividade de mTOR e melhora a expressão de receptor de progestagênio in vitro. Clinicamente, a metformina inibiu a recidiva de carcinoma endometrial após a terapia com progestagênio e pode prolongar a sobrevida global de pacientes com carcinoma de endométrio, mas os efeitos da metformina adjuvante não foram confirmados em estudos prospectivos controlados. Usando técnicas de sequenciamento de segunda geração, descobriuse, preliminarmente, que o acetato de nomegestrol regulou negativamente vários genes envolvidos na via Akt-mTOR e a metformina poderia fortalecer esse efeito (8).

O acetato de nomegestrol é um progestagênio potente e ocasionalmente ativo com um perfil de tolerabilidade favorável e características metabólicas neutras, que exerce fortes efeitos antiestrogênicos a nível do endométrio e tem potente atividade anti-gonadotrópica, mas sem quaisquer propriedades androgênicas ou glicocorticoides residuais. Ele tem sido usado com sucesso para o tratamento de alguns distúrbios ginecológicos (distúrbios menstruais, dismenorreia, síndrome pré-menstrual) e como um componente da TH em combinação com estradiol para o alívio dos sintomas do climatério, sendo aprovado na Europa como monoterapia para o tratamento da síndrome da menopausa. Dados *in vitro* sugerem que o acetato de nomegestrol preserva os efeitos hemostáticos benéficos do estrogênio, além disso, tem um efeito neutro ou benéfico nos perfis lipídicos e não afeta negativamente o metabolismo da glicose ou o peso corporal. O acetato de nomegestrol mostrou falta de atividade proliferativa no tecido mamário normal e canceroso, e não tem um efeito deletério na remodelação óssea. (11)

DIDROGESTERONA

De acordo com o estudo WHI, os riscos mais importantes durante a terapia hormonal combinada são câncer de mama, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso. Até o momento, as combinações de estradiol com progesterona micronizada natural ou seu retro isômero, a didrogesterona, são os únicos regimes combinados de terapia hormonal combinada para os quais grandes estudos de caso-controle ou coorte não mostram aumento em nenhum desses três riscos. Além disso, devido ao efeito neutro da didrogesterona nos sistemas vascular e metabólico, o efeito preventivo do componente estradiol em relação ao infarto do miocárdio e à síndrome metabólica pode ser mantido se a terapia de reposição hormonal combinada for iniciada logo após a menopausa. Embora um estudo com o mesmo design do WHI não tenha sido realizado, esses resultados parecem ser plausíveis considerando as evidências experimentais positivas, particularmente no contexto do câncer de mama e dos riscos/benefícios cardiovasculares. A combinação com a didrogesterona evita a hiperproliferação endometrial, mantém os efeitos benéficos do estradiol (ou seja, eficácia contra sintomas climatéricos e prevenção de fraturas osteoporóticas) e minimiza os riscos mais importantes conhecidos por estar associados aos componentes progestágenos dos regimes de terapia de reposição hormonal combinada. (12)

DROSPIRENONA

A drospirenona (DRSP) é uma nova progestina com estrutura química semelhante à dos 17α-espironolactona, que demonstrou em humanos, atuação como um agonista do receptor de progesterona, um receptor mineralocorticoide e um antagonista do receptor androgênico, enquanto não exerce nenhum efeito sobre os receptores de glicocorticoides ou estrogênios. Além disso, o uso de 2mg de drospirenona com 1mg de 17β-estradiol em dose baixa, a terapia hormonal combinada contínua induz o alívio dos sintomas da síndrome climatérica, tem ações positivas no metabolismo e melhora o perfil lipídico. A combinação de drospirenona e estrogênio também são eficazes na proteção contra a hiperplasia endometrial (14).

4. CONCLUSÃO

Tendo em vista que a porcentagem das mulheres com uso de estrogênio em monoterapia por um ano desenvolve hiperplasia endometrial o uso de progestagênios é mandatório para mulheres com útero. Os progestagênios listados na discussão como acetato de nomegestrol, didrogesterona, drospirinona ,assim como as progestinas em geral, vem demonstrando grande eficácia na prevenção e tratamento do câncer de endométrio associados na terapia hormonal com o estrogênio pós-menopausa. Visto o aumento percentual no risco com o uso do estrogênio em monoterapia, pois os altos níveis de estrogênio biodisponíveis quando não contrabalanceados por progestagênios aumentam ativação mitogênica das células endometriais acarretando a hiperplasia endometrial, além, de não alterar o perfil lipídico da paciente e não aumentar o risco de outros cânceres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PROTOCOLOS FEBRASGO CADERNO CIENTÍFICO [Internet]. Available from: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/FEMINAZ1Z-ZAtualizada.pdf

Papel dos Progestagênios na terapia Hormonal do Climatério [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/06PAPEL_DOS_PROGESTAGENIOS_NA_TERAPIA_HORMONAL_DO_CLIMATERIO.pd f

Normas S, Técnicos M, Direitos S, Reprodutivos-Caderno D. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas Brasília-DF 2008 Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa [Internet]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_mulher_climaterio.pdf

Université de Paris, Hôpitaux Universitaires Port Royal-Cochin, Gynécologie Endocrinienne, 123 bd du Port Royal, Paris, 75014, França

D'Alonzo, M.; Bounous, V.E. ; Villa, M.; Biglia, N. Evidência Atual do Perfil de Benefício-Risco Onccológico da Terapia de Substituição Hormonal.*Medicina 2019, 55*, 573. https://doi.org/10.3390/medicina55090573

D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Evidência Atual do Perfil de Benefício-Risco Oncológico da Terapia de Substituição Hormonal. *Medicina*. 2019; 55(9):573. https://doi.org/10.3390/medicina55090573

D'Alonzo, Marta, Valentina Elisabetta Bounous, Michela Villa e Nicoletta Biglia. 2019. "Evidência Atual do Perfil de Benefício-Risco Onccológico da Terapia de Substituição Hormonal" *Medicina* 55, no. 9: 573.https://doi.org/10.3390/medicina55090573

Giuseppe Trojano, Claudiana Olivieri, Raffaele Tinelli, Gianluca Raffaello Damiani,Antonio Pellegrino, Ettore Cicinelli : 1 Departamento de Obstetrícia e Ginecologia AOU Policlinico University Hospital Bari, Itália; 2 Departamento de Obstetrícia e

Ginecologia Perrino Hospital ASL Brindisi, Itália; 3 Departamento de Obstetrícia e Ginecologia Camberlingo Hospital ASL Brindisi, Itália; 4 Departamento de Obstetrícia e Ginecologia ASST-Lecco, Hospital Manzoni, Lecco, Itália.

A-ying Ma , Shu-wu Xie , Jie-yun Zhou and Yan Zhu ,Nomegestrol .Acetate Suppresses Human Endometrial Cancer RL95-2 Cells Proliferation In Vitro and In Vivo

Possibly Related to Upregulating Expression of SUFU and Wnt7a .Lab of Reproductive Pharmacology, Key Lab of Reproduction Regulation of NPFPC, SIPPR, IRD,Fudan University, Shanghai 200032, China; .Kwong-Kwok Wong:2017

Can Cao , Jie-yun Zhou , Shu-wu Xie , Xiang-jie Guo , Guo-ting Li , Yi-juan Gong , Wenjie Yang , Zhao Li , Rui-hua Zhong , Hai-hao Shao and Yan Zhu .Metformin Enhances Nomegestrol Acetate Suppressing Growth of Endometrial Cancer Cells and May Correlate to

Downregulating mTOR Activity In Vitro and In Vivo.Pharmacy School, Fudan University, Shanghai 200032, China,J. Mol. Sci.:2019

Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami H-O, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? European Journal of Cancer. 2017 Oct;84:60–8.

Lasserre A, Fournier A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. Gynécologie Obstétrique&Fertilité [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Oct 20];44(7):424–7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958916301618?via%3Dihub

Lello S. Nomegestrol Acetate. Drugs. 2010 Mar;70(5):541–59.

Mueck AO, Seeger H, Bühling Kai-J. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. Maturitas [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2022 Oct 20];65:S51–60. Available from: https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(09)00327-2/fulltext

Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2022 Oct 20];197(2):139.e1-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17689625/

Soyi Lim , Yun Hwan Kim , Kwang-Beom Lee ,Jong-Min Lee.The influence of hormone therapy with drospirenone-estradiol on endometrioid type endometrial cancer patients.Korea;2017

Martin-Hirsch PPL, Jarvis GG, Kitchener HC, Lilford R .Progestagens for endometrial cancer (Review) .Published by John Wiley & Sons, Ltd. UK;2010.

Matthew J. Carlson, M.D., Kristina w. Thiel, Ph.D., Shujie Yang, Ph.D., and Kimberly K. Leslie, M.D.Catch It Before It Kills: Progesterone, Obesity, and the Prevention of Endometrial Cancer .Iowa city. *Discov Med*. 2012 September ; 14(76): 215–222.

Feeley KM, Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. J Clin Pathol [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 21];435–40. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-11376015

Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. Menopause (New York, NY) [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2022 Oct 26];8(4):245–51. Available from: https://europepmc.org/article/med/11449081

IMPACTO DA COVID-19 NOS PROCEDIMENTOS CIRURGICOS ELETIVOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Letícia Mitsue Toia[a]

Profa. Dra. Juana Portales Marcos[b]

[a] Graduanda em medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM. Email: leticiatoia@hotmail.com

[b] Docente do curso de medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

Introdução: A pandemia pelo COVID-19 gerou e continua gerando grandes impactos sobre os diversos setores mundiais, e as organizações de saúde foram uma das principais afetadas, precisando se adequar para suprir as necessidades da sociedade. Entre as medidas, recomendou-se o cancelamento provisório de procedimentos cirúrgicos eletivos a fim de reservar os recursos para os pacientes infectados pelo coronavírus. Entretanto, o retardo no início ou na continuidade do tratamento destes pacientes com doenças não emergenciais, pode resultar no aumento da morbimortalidade, tornando-se imperativo o planejamento e a organização conjunta da retomada do atendimento. **Objetivo:** identificar na literatura científica o impacto da pandemia de covid-19 na demanda de cirurgias eletivas. **Metodologia:** Trata-se de um estudo bibliográfico, do tipo revisão narrativa da literatura. Foram executadas buscas de produções científicas de livre acesso e disponíveis na íntegra, com recorte temporal de 2020 a 2022. Busca realizada nas bases de dados LILACS e Scielo. **Resultados e Discussão:** Foram encontrados 6 artigos nas bases de dados sendo considerados 5 trabalhos pelos critérios de inclusão e exclusão. Estima-se que 72,3% das cirurgias foram canceladas nas primeiras 12 semanas da pandemia ao redor do mundo e houve uma redução de 41,5% no número de cirurgias eletivas realizadas no Brasil somente no ano de 2020. **Conclusão**: Houve uma redução significativa no número de cirurgias realizadas, o que gerou uma grande demanda reprimida dos pacientes que aguardam por suas cirurgias eletivas. Alterou o perfil dos pacientes e

agravou as condições clínicas destes, aumentando o risco cirúrgico, complicações e morbimortalidade.

Palavras-Chave: COVID-19; Procedimentos cirúrgicos eletivos; Impacto.

ABSTRACT

Introduction: The pandemic by COVID-19 generated and continues to generate major impacts on various sectors worldwide, and health organizations were one of the main affected, needing to adapt to meet the needs of society. Among the measures recommended was the temporary cancellation of elective surgical procedures in order to reserve resources for coronavirus-infected patients. However, the delay in starting or continuing treatment of these patients with non-emergency diseases may result in increased morbidity and mortality, making it imperative to plan and organize together the resumption of care. **Objective:** To identify in the scientific literature the impact of the covid-19 pandemic on the demand for elective surgeries. **Methodology:** This is a bibliographic study, of the narrative literature review type. We searched open access scientific productions available in full, with a time frame of 2020 to 2022. The search was carried out in the LILACS and Scielo databases. **Results and Discussion:** Six articles were found in the databases, being considered five works by the inclusion and exclusion criteria. It was estimated that 72.3% of surgeries were canceled in the first 12 weeks of the pandemic around the world and there was a reduction of 41.5% in the number of elective surgeries performed in Brazil only in the year 2020. **Conclusion:** There was a significant reduction in the number of surgeries performed, which generated a large repressed demand of patients waiting for their elective surgeries. It changed the profile of patients and worsened their clinical conditions, increasing surgical risk, complications and morbidity and mortality.

Keywords: COVID-19; Elective surgical procedures; Impact.

INTRODUÇÃO

A pandemia pelo COVID-19 gerou e continua gerando grandes impactos sobre os diversos setores mundiais, sendo as organizações de saúde uma das principais afetadas, que precisou se adequar para suprir as necessidades da sociedade. Entre essas medidas, recomendou-se o cancelamento provisório de procedimentos cirúrgicos eletivos, com o intuito de preservar recursos, preservar leitos, evitar circulação dos pacientes, evitar o colapso do Sistema Único de Saúde (SUS) e consequente desassistência a pacientes infectados pelo novo coronavírus (SARS-COV-2). Tal medida foi tomada internacional e nacionalmente, conforme a realidade epidemiológica e de disponibilidade de leitos de cada localidade (DE OLIVEIRA, 2021).

Segundo o DATASUS, define-se a cirurgia eletiva como “todo atendimento prestado ao usuário em ambiente cirúrgico, com diagnóstico estabelecido e indicação de realização de cirurgia a ser realizada em estabelecimento de saúde ambulatorial e hospitalar com possibilidade de agendamento prévio, sem caráter de urgência ou emergência”.

Entretanto, o retardo no início ou na continuidade do tratamento destes pacientes com doenças não emergenciais, pode resultar no aumento da morbimortalidade. Alguns destes pacientes estão sofrendo com sintomas, e outros estão tendo suas chances de sucesso no tratamento reduzidas pelo adiamento. Entidades da saúde também devem se preocupar com esse grupo e considerar um planejamento do tratamento destes pacientes. Em especial com aquelas patologias cujo atraso do tratamento resulta em piores resultados, pois isso não só aumenta as complicações como gera uma sobrecarga ainda maior ao sistema de saúde (DE OLIVEIRA, 2021).

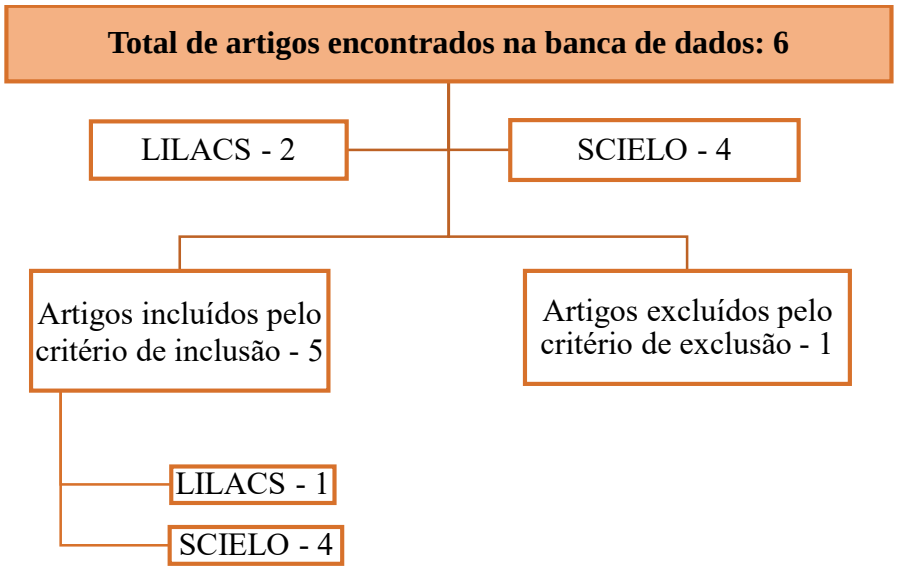
Este trabalho tem por objetivo: identificar na literatura científica o impacto da pandemia de covid-19 na demanda de cirurgias eletivas.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em um estudo bibliográfico, do tipo revisão narrativa da literatura. Assim foram executadas buscas das produções científicas (artigos, teses, dissertações) de livre acesso e disponíveis na íntegra, com recorte temporal de 2020 a 2022. Busca realizada no mês de maio de 2022, nas bases de dados LILACS e Scielo. Foram utilizados os descritores “COVID-19”, “procedimentos cirúrgicos eletivos” e “impacto”, sendo realizado o cruzamento pelo operador booleano “AND”. Durante a fase exploratória, foi realizada uma revisão teórica com o objetivo de aprofundar a compreensão do tema, e a segunda fase foi a pesquisa descritiva por meio de levantamento bibliográfico com o objetivo de apresentar a questão de forma mais eficaz, bem como a coleta e tratamento dos dados.

Do agrupamento de artigos, excluem-se os trabalhos que não correspondiam ao objeto de estudo, textos incompletos ou não disponíveis na íntegra, estudos duplicados, assim como os redigidos em idiomas diferente do português.

O processo de busca dos artigos nas bases de dados encontra-se ilustrado no Fluxograma 1 abaixo.



Fonte: Autor

RESULTADOS

Foram encontrados 6 artigos no total da pesquisa, porém apenas 5 atenderam todos os critérios de inclusão, sendo listados na tabela 1 abaixo.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Guarinello, et al., 2022	Impacto da COVID-19 no perfil cirúrgico dos pacientes de cirurgia vascular em serviço de referencia em Curitiba	Avaliar o impacto de 1 ano de pandemia em um serviço de Cirurgia Vascular, assim como a mudança do perfil de cirurgias no mesmo período.	A diminuição dos atendimentos eletivos e receio dos pacientes em procurar os serviços de saúde durante o período da pandemia são os prováveis motivos que justificam o aumento da gravidade dos quadros dos pacientes, com maior necessidade de amputação de membros inferiores, desbridamento cirúrgico e mudanças no perfil de cirurgia do serviço.
Lisboa, et al., 2022	Impacto da Primeira Onda da Pandemia de COVID-19 na Cirurgia Cardiovascular no Brasil: Análise de um Centro Terciário de Referência	Esclarecer o impacto causado pela pandemia de COVID-19, especificamente na cirurgia cardiovascular e embasar ações futuras para a retomada das unidades de	Houve redução de 65,8% no número total de cirurgias cardiovasculares realizadas, mudança na condição pré-operatória, aumento do risco cirúrgico e mortalidade.

		cirurgia cardiovascular	
Rocco, et al., 2022	Impacto da Pandemia por COVID-19 nos Procedimentos Cirúrgicos Eletivos e Emergenciais em Hospital Universitário	Avaliar o impacto da pandemia da COVID-19 em cirurgias de reparo de hérnias de parede abdominal e colecistectomia em hospital centro de referência	Durante a pandemia, observou-se uma importante redução na quantidade de cirurgias de reparo de hérnia de parede abdominal e colecistectomia. Além disso, houve aumento estatisticamente relevante quanto às complicações pós-operatórias, taxa de mortalidade e tempo de internamento em 2020.
Salviano, et al., 2022	O impacto da pandemia de COVID-19 na cirurgia de hernioplastia inguinal unilateral no Brasil	Analisar os dados dos pacientes internados para realização de hernioplastia inguinal unilateral no Brasil no ano anterior à pandemia de COVID-19, e durante o período da pandemia no país.	Durante o período de pico da pandemia de COVID-19 no Brasil, o número de internações para realização de hernioplastia inguinal unilateral foi reduzido em 55,21%. Contudo, houve um aumento significativo da taxa de mortalidade desse procedimento. Esse resultado pode ser explicado pelo aumento da mortalidade em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2,

			e também pela restrição da realização de procedimentos cirúrgicos eletivos nesse período, priorizando quadros emergenciais, os quais são mais complicados, e consequentemente, com maior mortalidade.
Santos Filho, et al., 2021	Covid-19: demanda reprimida de cirurgias eletivas.	Identificar a demanda reprimida de cirurgias eletivas	Em 2020 houve uma redução de 41,5% do total de cirurgias eletivas no Brasil e 30,9% no estado de Goiás. No Reuno Unido, a fila de espera de tratamentos não-urgentes atingiu o recorde, tendo um aumento de 1,2 milhão em pouco mais de um ano. No Canadá, o tempo de espera desde o encaminhamento até a realização do procedimento foi em média de 22,6 semanas.

Fonte: Autor

DISCUSSÃO

É evidente que a pandemia pelo SARS-CoV-2 gerou grandes impactos em diversos setores e sobrecarregou os sistemas de saúde em todo o mundo. Além das medidas iniciais de distanciamento social, as rotinas hospitalares e atendimentos

médicos sofreram mudanças a fim de proteger os pacientes e profissionais da exposição ao vírus que até então pouco se sabia, o que também permitiria remanejar recursos técnicos, materiais e estruturas para os casos emergenciais. Desta forma, a partir de março de 2020, as cirurgias eletivas e atendimentos ambulatoriais foram suspensos até um momento mais oportuno. (Guarinello et al., 2022; Jorge et al., 2022).

Estima-se que 72,3% das cirurgias foram canceladas nas primeiras 12 semanas da pandemia ao redor do mundo e houve uma redução de 41,5% no número de cirurgias eletivas realizadas no Brasil somente no ano de 2020. Países desenvolvidos também sofreram com esta mudança de assistência, tendo um aumento na fila de espera do Reino Unido de 1,2 milhão de atendimentos em pouco mais de um ano e um aumento no tempo de espera do encaminhamento até a realização do procedimento para 22,6 semanas no Canadá, batendo recorde no país. (Rocco et al. 2022; Santos Filho et al, 2021).

Apesar do estudo de Santos Filho, 2021, afirmar que as especialidades cirúrgicas como Trauma e Ortopedia, Cirurgia Oral e Otorrinolaringologia serem as que sofreram maior impacto com a redução da oferta de serviços em cerca de 40%, os demais estudos demonstram que outros setores também foram prejudicados.

Segundo os autores, houve uma redução de 63,1% nas cirurgias de reparo de hérnia abdominal e colecistectomia durante o ano de 2020, 55,2% das cirurgias de hérnia inguinal unilateral e 65,8% das cirurgias cardiovasculares. (Rocco et al. 2022; Lisboa et al.2022; Garcia et al.2022)

Tais reduções nos números de procedimentos cirúrgicos, alteram o perfil dos pacientes a serem atendidos. Segundo Lisboa et al.2022, o risco cirúrgico (EuroSCORE II) dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio aumentou de 2,02 para 7,82; nos pacientes submetidos à cirurgia valvar de 3,04 para 9,22 e nos pacientes de cirurgia combinada de revascularização miocárdica e de valva aórtica de 2,90 a 9,70.

Para Garcia et al, 2022, a média de permanência hospitalar dos pacientes submetidos à hernioplastia inguinal unilateral no Brasil sofreu aumento de 1,58 dias

para 1,72 dias e a taxa de mortalidade foi de 0,11 para 0,20 (mortes/1000 pessoas ano). Para Rocco et al, 2022, também houve um aumento de internações na unidade de terapia intensiva o que evidenciaria um aumento na incidência de complicações pós-operatórias mas este dado, também poderia estar associado aos pacientes infectados por COVID-19 durante a internação.

Devido a pausa das cirurgias eletivas e realização de cirurgias apenas em caráter de emergência, muitos pacientes possivelmente evoluíram com complicações das doenças. No caso das hernioplastias inguinais, as cirurgias de reparo que seriam consideradas de baixa complexidade e mortalidade tornam-se mais arriscadas a medida que pode ocorrer encarceramento e/ou isquemia do conteúdo herniado, o que pode levar a graves complicações como infecções sistêmicas, obstrução intestinal e necrose do tecido intestinal. A cirurgia eletiva que teria uma taxa de mortalidade de 0,2% passa a para 4% na emergência. (Garcia et al.2022).

No caso das cirurgias vasculares, apesar do número das cirurgias de varizes terem diminuído, houve aumento no número de cirurgias de amputação de membro inferior e desbridamento cirúrgicos o que poderia ser justificado pela maior gravidade que os pacientes teriam chegado ao hospital, tanto pelo descontrole das comorbidades quanto pelo receio de procurar os serviços de saúde, ou ainda pelo fato destas cirurgias necessitarem de menor tempo de internação e necessidade de UTI do que as cirurgias de revascularização de membros inferiores. (Guarinello et al.2022)

Diante da demanda reprimida gerada pela pandemia, Santos Filho et al, 2021 e Garcia et al, 2022, recomendam algumas estratégias para reduzir os casos cirúrgicos pendentes e diminuir as longas filas de espera. Entre as estratégias propostas, recomendam a utilização de evidências científicas, adaptação de protocolos e elaboração de um plano de recuperação dos serviços, baseado nos eixos de qualificação de demanda, reestruturação dos processos de trabalho e reorganização das unidades e aumento da oferta tanto da rede privada quanto pública. Salientam ainda a importância da priorização dos pacientes que apresentam condições clínicas com maior risco de deterioração.

CONCLUSÃO

É notório que a pandemia pelo COVID-19, impactou os serviços de saúde e gerou uma demanda reprimida dos pacientes que aguardam por suas cirurgias eletivas. Alterou o perfil dos pacientes agravando suas condições clínicas, aumentando o risco cirúrgico, complicações e morbimortalidade.

Os trabalhos analisados salientam a importância de um planejamento para o retorno atender essa demanda, sendo de comum acordo que se priorize os pacientes segundo suas necessidades clínicas e que haja reestruturação dos processos de trabalho, reorganização das unidades e aumento da oferta tanto da rede privada quanto pública.

Os prejuízos pelo SARS-CoV-2 ainda não estão totalmente elucidados e trará reflexos pelos próximos anos, apresentando um desafio para as próximas gestões. Desta forma, faz-se necessário novas pesquisas e estudos a fim de identificar as consequências da pandemia nos diversos setores, em especial no tratamento cirúrgico, foco deste trabalho, e que auxiliem no processo de retomada dos atendimentos, com segurança, efetividade e agilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DATASUS. Passo a passo para execução dos procedimentos cirúrgicos eletivos. 2011.

DE OLIVEIRA SILVA, Gabriela et al. Vigilância em saúde na pandemia da COVID-19: retomada das atividades eletivas em rede de hospitais de ensino. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, v. 9, n. 1, p. 47-54, 2021.

GARCIA, Giovana Salviano Braga et al. O impacto da pandemia de COVID-19 na cirurgia de hernioplastia inguinal unilateral no Brasil. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, volume 49, 2022.

GUARINELLO, Giovanna Golin et al. Impacto da COVID-19 no perfil cirúrgico dos pacientes de cirurgia vascular em serviço de referência em Curitiba. Jornal Vascular Brasileiro, volume 21, 2022.

LISBOA, Luiz Augusto et al. Impacto da Primeira Onda da Pandemia de COVID-19 na Cirurgia Cardiovascular no Brasil: Análise de um Centro Terciário de Referência. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Volume 118, nº 3, Páginas 663 – 666, 2022.

ROCCO, Mateus et al. Impacto da Pandemia por COVID-19 nos Procedimentos Cirúrgicos Eletivos e Emergenciais em Hospital Universitário. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, volume 49, 2022.

SANTOS FILHO, Airton et al. COVID-19: Demanda reprimida de cirurgias eletivas. *Goiânia, SES-GO, página 1-5, 2021.*

O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ASMÁTICOS

Lilian Baraldo Del Manto[1]

Cristina Prota[2]

[1]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM

E-mail: lilianbdmanto@gmail.com

[2]Docente e Coordenadora do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário das Américas - FAM

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas muito frequente em crianças, podendo ser exacerbada por exposição a alérgenos e infecções virais. Em novembro de 2019, foi registrado o primeiro caso de infecção causada pelo vírus SARSCov-2, conhecida como covid-19, uma doença respiratória, em Wuhan, China. Em fevereiro de 2020, foi registrado o primeiro caso da doença no Brasil e, em março de 2020, foi decretado estado de pandemia. **Objetivo:** Compreender o impacto da pandemia em crianças portadoras de asma, avaliando se houve diferença no número de hospitalizações, exacerbações, na busca por atendimento médico neste período e se o isolamento social contribuiu para estas alterações. **Métodos:** Através de uma revisão integrativa de artigos publicados entre 2019 e 2022, foi realizado um levantamento de dados em inglês, espanhol e português, utilizando as palavras-chave “covid-19”, “pandemia”, “criança”, “asma” e “pediatria”. Foi utilizado o moderador boleano “*AND*” para a pesquisa, em bases como *SciELO*, *PubMed/MEDLINE* e *LILACS*. **Resultados:** Foram encontrados 198 artigos e selecionados 13 após o processo de inclusão e exclusão, de acordo com a pergunta norteadora. Foi demonstrado que a asma não é atualmente um fator de risco para a infecção por covid-19; houve diminuição das visitas hospitalares, de internação e de exacerbação de sintomas em crianças asmáticas. **Conclusão:** A pandemia de covid-19 teve impacto significativo em pacientes pediátricos asmáticos, alterando principalmente o número de hospitalizações e de exacerbações dos sintomas nessa população.

Palavras-chaves: Covid-19. Pandemia. Criança. Asma. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is an inflamatory airway desease very common in children and may be exacerbated by exposure to allergens and viral infections. In november 2019, the first case of infection caused by the SARS-Cov-2 virus, known as covid-19, a respiratory disease, was registered in Wuhan, China. In february 2020, the first case of the disease was registered in Brazil and, in march 2020, a panemic state was stated. **Objective:** Understand the impact of the pandemic on children with asthma, evaluating whether there was a difference in the number of hospitalizations, exacerbations, in the search for medical care in this period and if social isolation contributed to these changes. **Methods:** Through an integrative review of articles published between 2019 and 2022, a data collction was carried out in english, spanish and portuguese, using the keywords “covid-19”, “pandemic”, “child”, “asthma” and “pediatrics”. The boolean moderator “AND” was used for the search, in SciELO, PubMed/MEDLINE, and LILACS databases. **Results:** A total of 198 articles were found and 13 were selected after the inclusion and exclusion process, according to the guiding question. Asthma is not currently a risk factor for covid-19 infection; there was a decrease in hospital visits, hospitalization and exacerbation of symptoms in asthmatic children. **Conclusion:** The covid-19 pandemic had a significant impact on pediatric asthmatic patients, mainly changing the number of hospitalizations and symptom exacerbations in this population.

Keywords: COVID-19. Pandemic. Child. Asthma. Pediatrics.

1. INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica inflamatória, com hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e limitação de fluxo aéreo, que pode ser reversível espontaneamente ou com tratamento adequado. Costuma cursar com sibilos, dispnéia, aperto no peito e tosse, principalmente pela noite e ao acordar pela manhã. Ocorre devido a uma interação genética, ambiental e outros fatores, que causam o desenvolvimento e os sintomas[1].

É uma patologia muito frequente. Estima-se que ocorra cerca de 350.000 internações por asma anualmente no Brasil, sendo a quarta causa mais comum de internação hospitalar no Sistema Único de Saúde[2]. A prevalência de sintomas asmáticos em crianças e adolescentes no mundo é de aproximadamente 13%[3]. Sua exacerbação pode ser causada por vários fatores, dentre eles exercício físico, exposição a alérgenos, mudanças climáticas e infecções virais[4].

Uma suposição é de que uma das infecções virais que pode causar exacerbação da asma seria a causada pelo coronavírus humano (HCoV), um vírus de RNA fita simples, que possui 4 subgrupos conhecidos: α, β, γ e δ. O alfa-CoV causa inflamação das vias aéreas superiores, o que pode levar a uma crise asmática[5].

A pandemia causada por ele teve o primeiro caso registrado em 31 de dezembro de 2019, em Wuhan, China[6]. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou o aumento dos casos da doença como emergência de saúde pública de importância internacional. No Brasil, o primeiro caso foi registrado em fevereiro de 2020[7].

Mais tarde, em 11 de março de 2020, a OMS declarou como estado de pandemia[8].

Por conta do surgimento dessa nova doença, torna-se importante estudar a influência durante a pandemia no diagnóstico e tratamento da asma, considerando que por mais de 12 meses os serviços de saúde foram totalmente adaptados somente para casos de covid-19.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Caracterizar o impacto da pandemia pelo covid-19 em pacientes pediátricos portadores de asma.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se houve alteração nos casos de internação de crianças por asma durante a pandemia.
- Averiguar como foi o acompanhamento do paciente asmático pediátrico durante a pandemia.
- Verificar se houve mudança no tratamento da asma em pacientes pediátricos durante esse período.
- Verificar o impacto do isolamento social no curso da asma de pacientes pediátricos.

3. METODOLOGIA

O desenho deste trabalho foi uma revisão integrativa, que consistiu em uma análise de contribuições científicas de autores sobre o tema, com posterior posicionamento sobre as ideias abordadas.

3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Para seu desenvolvimento, foram englobados artigos nos idiomas português, espanhol e inglês, no período de 2019 a 2022.

3.2. DESENHO DE BUSCA

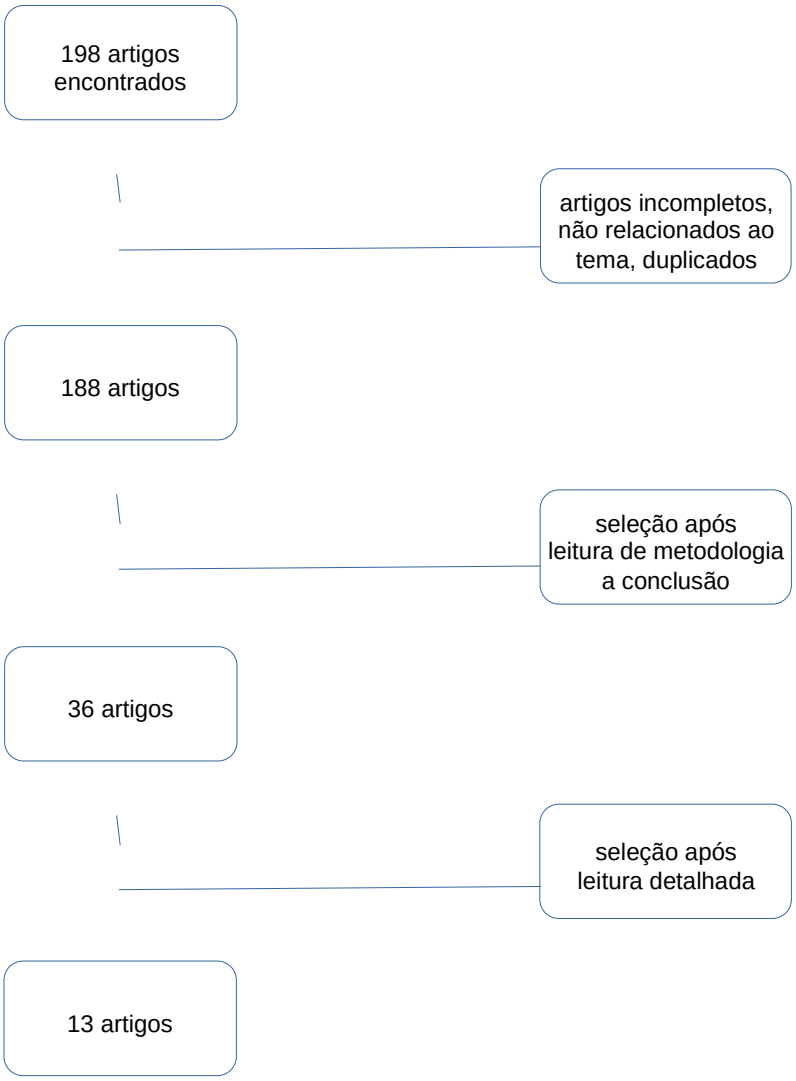
Foram buscados artigos sobre o tema descrito em bases como PubMed, SciELO, Medline e Lilacs, utilizando as palavras-chave “covid-19”, “pandemia”, “criança” e “asma”, além do moderador boleano “AND”. Além desses artigos, foram abrangidas informações da Iniciativa Global Contra a Asma (GINA) e Organização Mundial de Saúde (OMS).

O tipo de estudo consistiu na análise de dados epidemiológicos, incidência e prevalência da doença no país.

Foram encontrados 198 artigos nas bases de dados citadas na metodologia, sendo excluídos artigos que não estivessem completos para leitura, não relacionados ao tema proposto, relacionados apenas a uma das palavras-chave ou artigos duplicados. Após a exclusão, foram selecionados 36 para avaliação e, após leitura mais detalhada, restaram

13 artigos para a construção deste trabalho.

Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados para o trabalho



Fonte: elaboração própria.

4. RESULTADOS

Tabela 1. Principais resultados encontrados.

Autor	Objetivo	Estudo	Conclusão
Rao S, *et al*. (2022)[9]	Avaliar a associação entre asma e risco de infecção por SARS-Cov-2	Estudo coorte retrospectivo com pacientes de 5 a 17 anos entre março de 2020 e setembro de 2021.	Crianças asmáticas possuem risco similar de infecção por covid-19, comparado a crianças que não possuem asma
Castro-Rodriguez, Jose A, et al. (2020)[10]	Verificar se a asma seria um fator de risco para obter covid-19.	Revisão bibliográfica na literatura disponível sobre o assunto.	Existem poucos estudos referindo que a asma seria um fator de risco para a infecção por SARS-Cov-2.
Ciprandi G, *et al*. (2020)[11]	Verificar se a asma poderia ser um fator protetivo para a infecção por coronavírus	Levantamento de dados de pacientes de 2 hospitais	Pessoas jovens estão menos propensas a serem infectadas pelo coronavírus. Pacientes com alergias são raros na população com covid-19, sugerindo que a asma pode ser fator protetivo.
Jackson DJ, *et al.* (2020)[12]	Associar a asma com a redução dos receptores ACE2	Retirada de RNA epitelial de vias aéreas superiores de crianças, para sequenciar e ver se existe redução dos receptores	Foi observada diminuição dos receptores ACE2 em pacientes alérgicos e/ou asmáticos

Gaietto K, *et al*. (2022)[13]	Avaliar a relação entre asma e infecção por coronavírus.	Utilizando dados prospectivos de registros clínicos, foi realizado um estudo de caso-controle comparando 3 grupos de crianças.	Neste estudo coorte, a asma foi um fator de risco para obter covid-19. Crianças asmáticas estavam mais propensas a estar internadas.
Beken B, *et al*. (2021)[14]	Determinar se a asma é um fator de risco para hospitalização por covid-19.	Foi conduzido um estudo com 107 pacientes pediátricos após se recuperarem da infecção por coronavírus.	Asma e ouras doenças alérgicas não parecem ser fator de risco para hospitalização em crianças.
Arsenault S, *et al.* (2021)[15]	Determinar se a diminuição de visitas as salas de emergência por pacientes pediátricos foram sustentadas durante o primeiro ano de pandemia	Levantamento de dados dos serviços de emergência de um hospital	Foi reportado uma diminuição das visitas hospitalares de crianças no hospital referido, o que pode ser devido ao fechamento das escolas e diminuição da exposição a infecções respiratórias superiores.
Krivec U, *et al.* (2020)[16]	Avaliar as hospitalizações de pacientes pediátricos, a fim de verificar um indicador de qualidade de vida.	Levantamento de dados de admissões hospitalares por asma e infecções respiratórias no Hospital Infantil de Ljubljana.	As admissões hospitalares por asma e infecções respiratórias diminuíram, comparando os períodos de 2017 a 2020.

Kenyon CC, *et al.* (2020)[17]	Relatar a utilização dos serviços de emergência nos primeiros 4 meses de 2020, comparando as diferenças sazonais.	Foram coletados dados de visitas em serviços de emergência nos primeiros 4 meses de 2020 que incluíram asma no diagnóstico de entrada, comparando com os meses correspondentes de 2016 a 2019, utilizando série longitudinal. Ao final, foram comparados esses dados com casos positivos de covid-19 em crianças, assim como de asma.	Houve diminuição nas admissões relacionadas a asma, abaixo da variação sazonal anterior.
Cahal M, *et al.* (2021)[18]	Verificar os efeitos do *lockdown* na expressão da doença e mudanças no estilo de vida em pacientes pediátricos com doenças crônicas respiratórias.	Realização de um questionário anônimo, que foi distribuído durante a quarentena (março a maio de 2020) para pacientes com doenças respiratórias crônicas.	O *lockdown* durante a pandemia de covid-19 foi associado a melhora clínica na maioria das crianças avaliadas. Entretanto, o nível de ansiedade delas aumentou nesse período, assim como o nível de sedentarismo.

Klouda T, *et al*. (2022)[19]	Realizar uma revisão sobre os efeitos da pandemia na apresentação da asma e considerações sobre tratamento dela.	Revisão sobre dados referentes ao tema.	Crianças asmáticas não parecem ser desproporcionalmente afetadas pelo covid-19.
Amirav I, *et al*. (2020)[20]	Analisar sobre a possível correlação entre o uso de nebulizadores e a disseminação do vírus SARS-Cov-2.		O uso de nebulizadores deve ser evitado, a fim de controlar a possível transmissão do coronavírus por ele.
Más M, *et al*. (2022)[21]	Analisar as características das consultas pediátricas nos serviços de emergência do setor público e privado do Uruguai, durante os primeiros 4 meses da pandemia de covid-19.	Estudo descritivo, retrospectivo, multicêntrico.	Nos primeiros meses, houve uma redução nas consultas emergenciais pediátricas, assim como diminuição das hospitalizações por infecções de vias aéreas.

5. DISCUSSÃO

Dentre os artigos avaliados nesta revisão bibliográfica, 12 autores descreveram resultados indicando que a asma não é um fator de risco para aumento de susceptibilidade de infecção por SARS-Cov-2.

No início da pandemia, ela foi considerada como fator de risco para infecção grave por covid-19. Entretanto, foi realizado um estudo na *Duke University Health*

System (DUHS) da Carolina do Norte (Estados Unidos), que analisou crianças e adolescentes de 5 a 17 anos, no período de março de 2020 a setembro de 2021. Naquela população de 46900 crianças, foi observado que as que possuíam asma e as que não tinham diagnóstico da doença tiveram risco similar para infecção por SARS-Cov-2[9].

Além desse estudo, foi realizada uma revisão sistemática em 2020 que, dos 67 estudos e 5 revisões levados em consideração, apenas 2 referiram a asma como fator de risco para obter a infecção[10]. Com base nestes dados, é possível concluir que a asma atualmente não é considerada um fator de risco para a infecção por coronavírus, contrário ao que foi previamente suposto no início da pandemia.

Além disso, atualmente acredita-se que pacientes asmáticos podem ter certa proteção contra a infecção por coronavírus. Um estudo, realizado em 2020, demonstrou que, dos 52 pacientes hospitalizados por covid-19, apenas 1 possuía asma diagnosticada, sendo que a prevalência de asma naquela região era de 11% nas crianças[11].

Isso também está evidenciado no estudo de 2020 de Jackson *et al.*, que demonstrou que pacientes com alergias eram raros dentre os com covid-19, reportando que a sensibilização a alérgenos é inversamente proporcional a expressão de ACE-2 (receptor de enzima conversora de angiotensina 2)[12]. Portanto, a exposição a eles reduziria a expressão desses receptores nas células de pacientes asmáticos, dificultando sua infecção pelo SARS-Cov-2.

A hospitalização por asma em UTI e enfermarias é controversa. De acordo com um levantamento de dados realizado no Hospital Infantil de Pittsburg, das crianças hospitalizadas por covid-19, as asmáticas estavam mais propensas a estarem internadas (26,9%, comparado a 11% das asmáticas que não estavam internadas), além de serem mais jovens e possuírem mais sintomas quando infectadas, como dispneia, dor torácica, perda de paladar, etc.[13]. Porém, mesmo com o levantamento de dados apontando para uma associação entre a asma e a infecção por coronavírus como fator de risco para internação, a gravidade da asma não foi associada a maior risco de infecção por covid-19 e o SARS-Cov-2 não foi considerado fator de exacerbação para a doença.

Apesar deste levantamento de dados apontar para a associação da asma com o risco de hospitalização em pacientes pediátricos, outros estudos sugerem que talvez isso não seja regra. De acordo com um estudo realizado de março a maio de 2020, onde 107 pacientes de 1 mês a 18 anos foram acompanhados, a prevalência de asma foi de apenas 6,5%[14]. Isso auxilia na comprovação da teoria de que essa patologia não estaria associada a maior risco de internação hospitalar infantil.

Quanto a exacerbação de sintomas asmáticos em pacientes pediátricos durante a pandemia, foi registrado que houve uma diminuição no período estudado. Segundo um levantamento de dados de um hospital em Detroit, Michigan, realizado entre 2019 e 2020 por Arsenault S, *et al*.[15], foi relatada uma diminuição de admissões de crianças asmáticas no pronto atendimento do local, onde o número de visitas anuais caiu de 4865 para 2129. Comparado ao período da primavera do ano anterior, 260 crianças procuraram atendimento por exacerbação de asma em 2020, cerca de cinco vezes menos do que em 2019, onde na mesma época foram atendidos 1304 pacientes pelo mesmo motivo. No Hospital Infantil Ljubljana, na Eslovênia, também foi referida uma redução significativa nas admissões de pacientes asmáticos nas primeiras 5 semanas do *lockdown*, como foi chamado o período de reclusão da pandemia que tinha como objetivo reduzir a transmissão do vírus enquanto não existia a vacina contra o SARS-Cov-2[16]. Também foi identificada essa diminuição no Hospital Infantil de Boston, nos primeiros meses de *lockdown*. Uma explicação possível para essa redução pode ser a diminuição da exposição a alérgenos e infecções virais, muito comuns em ambientes escolares. A asma é exacerbada principalmente por essas duas causas citadas anteriormente. Com o fechamento das escolas e início do lockdown em todo o mundo, as crianças estudaram remotamente, o que impactou nos números de visitas a ambientes hospitalares pela doença[17].

O período da pandemia também impactou na sazonalidade de doenças respiratórias em pacientes pediátricos. Como foi descrito em um artigo encontrado durante esta revisão, onde foi realizado uma comparação de dados de infecções respiratórias em crianças e adolescentes no período de 2014 a 2021, em Israel, e houve uma redução de 28% de visitas em pronto atendimentos e 19% de redução em internações hospitalares[18]. Além de ter mostrado a diminuição de exacerbações de asma nesse período, semelhante ao resultado encontrado em outros estudos citados anteriormente, também apresentou uma mudança na sazonalidade das crises

asmáticas, quando comparado o período do *lockdown* e o período anterior. O número de internações e atendimentos em pronto socorro foram inferiores aos anos anteriores, tendo o pico em junho de 2020, 2 semanas após o término do primeiro *lockdown.* Também houve uma redução no mês de setembro, quando começaria o período escolar em Israel, que antes da pandemia era um dos meses com maior índice de exacerbação e internações de crianças asmáticas. Porém, foi possível concluir que o mês não foi o de maior registro, o que pode confirmar essa mudança de sazonalidade apontada anteriormente.

Quanto ao tratamento dos pacientes asmáticos durante a pandemia, o GINA (Iniciativa Global Pela Asma) recomendou que um inalador com medidor de dose, espaçador e máscara facial bem ajustada ou um inalador de pó seco seriam as melhores opções para medicações inalatórias e, quando possível, nebulizadores deveriam ser evitados para reduzir o risco de espalhar aerossóis e, assim, espalhar o SARS-Cov-2[19]. Isso acontece porque nebulizadores geram partículas de aerosol do tamanho de 1 a 5 µm, que podem carregar bactérias e vírus até os pulmões. Por conta disso, o risco de transmissão pode aumentar durante o tratamento com o uso deles, não sendo indicado mantê-lo[20].

Mesmo com essas recomendações, o GINA recomendou no início de 2021 que as medicações usuais para o controle da asma em pacientes pediátricos sejam mantidas, mesmo durante a pandemia[22]. Portanto, o tratamento da asma não foi alterado durante esse período.

Apesar do tratamento dos pacientes ter permanecido o mesmo durante a pandemia, o acompanhamento deles mudou. Por conta da pandemia, os atendimentos presenciais de crianças foram afetados, ocorrendo redução da procura em serviços de emergência por parte destes pacientes. No Uruguai, nos primeiros 4 meses de 2020, foi relatada uma diminuição de 73% dessas consultas nos 23 hospitais públicos e particulares consultados[21]. Uma alternativa para suprir essa demanda foi o aumento de teleconsultas, por meio de computadores, telefones fixos e celulares. Como foi retratado por Jain S, *et al*.[23], a telemedicina é uma ferramenta capaz de suprir a falta de atendimento presencial no caso de pacientes asmáticos. Isto pode significar que a consulta pediátrica por telemedicina teve papel importante no seguimento desses pacientes, mas também é válido ressaltar que, como foi citado, os casos de exacerbação diminuíram durante a pandemia porque as crianças não

frequentaram as escolas, não tendo tanto contato com vírus comuns ao ambiente escolar, que são causas comuns de exacerbação de asma.

6. CONCLUSÃO

Atualmente, a asma não é considerada fator de risco para a infecção por SARSCov-2 em crianças. Evidencias sugerem que ela pode ser um fator protetivo para crianças, reduzindo a incidência de doença causada por coronavírus nessa população, porém são necessários mais estudos para a sua confirmação. A hospitalização de pacientes pediátricos por covid-19 é controversa, pois na literatura existem alguns resultados que sugerem que a asma aumenta o risco de internação, outros sugerem que não. São necessários mais levantamentos de dados para poder concluir sobre o assunto. Quanto a exacerbação dos sintomas asmáticos, foi registrada uma diminuição durante o período do *lockdown*, possivelmente devido ao isolamento social e fechamento de escolas, diminuindo a exposição das crianças a alérgenos e certos vírus. Houve também impacto da pandemia no curso da asma, mudando a sazonalidade observada em períodos anteriores. O tratamento continuou o mesmo, porém foi sugerido que os pacientes evitem o uso de nebulizadores, a fim de evitar a circulação do coronavírus e, assim, diminuir a disseminação da doença na sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Fernandes ALG, Cabral ALB, Faresin SM. I Consenso Brasileiro de Educação em Asma. J Pneumol 1996;22(Supl):1-24.

Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Estatísticas de Mortalidade. 2000.

Ferrante G, La Grutta S. The burden of pediatric asthma. Front Pediatr. 2018. 6:186. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 [Internet] GINA. [Acesso em 2022 junho 09]. Disponível em: www.ginasthma.org.

Ono Y, Obayashi S, Horio Y, et al. Asthma exacerbation associated with COVID-19 pneumonia. Allergol Int. 2021;70(1):129-130.

Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int J Infect Dis. 2020 Mar. 92:214-217.

Abreu LC, Elmusharaf K, Siqueira CEG. A time-series ecological study protocol to analyze trends of incidence, mortality, lethality of COVID-19 in Brazil. J. Hum. Growth Dev.2021. 31 (3): p491-95.

Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed. 2020 Mar 19. 91(1):157-160.

Rao S, Hurst JH, Zhao C, Goldstein BA, Thomas L, Lang JE, et al. Asthma and the Risk of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents. Pediatrics. Jun. 2022 1;149(6):e2021056164.

Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children - a systematic review and call for data. medRxiv [Preprint]. 2020 May 8:2020.05.04.20090845.

Ciprandi G, Licari A, Filippelli G, Tosca MA, Marseglia GL. Children and adolescents with allergy and/or asthma seem to be protected from coronavirus disease 2019. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(3):361-362.

Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):203-206.e3.

Gaietto K, Freeman MC, DiCicco LA, Rauenswinter S, Squire JR, Aldewereld Z, et al. Asthma as a risk factor for hospitalization in children with COVID19: A nested case-control study. Pediatr Allergy Immunol. 2022 Jan;33(1):e13696.

Beken B, Ozturk GK, Aygun FD, Aydogmus C, Akar HH. Asthma and allergic diseases are not risk factors for hospitalization in children with coronavirus disease 2019. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 May;126(5):569-575.

Arsenault S, Hoofman J, Poowuttikul P, Secord E. Sustained decrease in pediatric asthma emergency visits during the first year of the COVID-19 pandemic. Allergy Asthma Proc. 2021 Sep 1;42(5):400-402.

Krivec U, Kofol Seliger A, Tursic J. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. Arch Dis Child. 2020 Aug;105(8):809-810.

Kenyon CC, Hill DA, Henrickson SE, Bryant-Stephens TC, Zorc JJ. Initial effects of the COVID-19 pandemic on pediatric asthma emergency department utilization. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Sep;8(8):2774-2776.

Cahal M, Amirav I, Diamant N, Be'er M, Besor O, Lavie M. Real-time effects of COVID-19 pandemic lockdown on pediatric respiratory patients. Pediatr Pulmonol. 2021 Jun;56(6):1401-1408.

Klouda T, Pillarisetti A, Xie A, Kabra S, Saradhi N, Katwa U. Asthma Management in the Era of the COVID-19 Pandemic. Indian J Pediatr. 2022 Feb;89(2):163-168.
Amirav I, Newhouse MT. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk. CMAJ. 2020 Mar 30;192(13):E346.

Más M, Tórtora S, Amarillo P, Dávila M, Osta L, Noya N, et al . Repercusión de la pandemia por SARS-COV-2 sobre las consultas en los Servicios de Emergencia Pediátrica en Uruguay. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2022. [Acesso em 2022 Oct 26]; 93(2): e205.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet] 2021. [Acesso em 2022 ago 10]. GINA. Disponível em: <www.ginaasthma.org>.

Jain S, Thakur C, Kumar P, Goyal JP, Singh K. Telemedicine for Asthma Follow-up in Children During COVID-19 Pandemic. Indian J Pediatr. 2021 Oct;88(10):1050.

USO E INDICAÇÕES DE ANTITROMBÓTICOS NA SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE

Lorrana Pereira Gonçalves [1]
Dr. Walter Kegham Karakhanian [2]

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e-mail: lorrana201127@hotmail.com

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: A Síndrome Antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia de etiologia autoimune, caracterizada por eventos tromboembólicos e/ou morbidade gestacional, na presença de anticorpos antifosfolípide. São marcadores sorológicos da síndrome: anticorpo antifosfolípide, anticoagulante lúpico e anticardiolipina. Objetivo: Identificar quando e quais antitrombóticos devem ser usados na Síndrome antifosfolípide com meta de profilaxia. Método: Utilizou-se bases de dados online para buscar referências de artigos. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, meta-análise e diretrizes com foco no manejo da SAF. Discussão: O controle da doença consiste principalmente no tratamento e profilaxia da trombose com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, por tratar-se de uma condição heterogênea a base do manejo deve ser centrada no paciente adaptando-se a avaliação do risco individual. Conclusão: Antiplaquetários podem reduzir o risco de um primeiro evento trombótico em pacientes que não preenchem critério para SAF mas tem perfil de alto risco. Em indivíduos com SAF trombótica recomenda-se o uso de antagonistas de vitamina K, preferencialmente a varfarina, porém ainda é controversa a duração da anticoagulação. A intensidade pode variar de acordo com vaso acometido, recorrência e resposta do paciente, podendo haver a necessidade de combinação com ácido acetilsalicílico em baixas doses. Os anticoagulantes orais diretos devem ser evitados.

Palavras-chave:Síndrome do anticorpo antifosfolípide; Recomendações; Tratamento; Anticoagulantes.

INTRODUÇÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAF) é uma doença sistêmica autoimune caracterizada por trombose arterial e venosa, morbidade gestacional e presença de níveis de anticorpo antifosfolipídeo (aPL) elevados e persistentemente positivos, podendo ser uma entidade primária ou associada a outra doença autoimune, principalmente ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)[1]. Acomete preferencialmente mulheres e seu diagnóstico é definido pela presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial, confirmados por pelo menos três vezes, propostos em 2006 na cidade de Sydney. Este último consiste na detecção dos anticorpos antifosfolípides, que são o anticoagulante lúpico (AL), o anticorpo anticardiolipina (ACL) e anticorpos dirigidos a várias proteínas, principalmente beta 2-glicoproteína 1 (ß2GP1). A presença de aPL, especialmente a presença de AL mediado por anticorpos anti-β2-GPI, confere risco aumentado de trombose.

Critérios clínicos

- Trombose vascular: um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido confirmados por Doppler ou histopatologia, que exclua vasculite; □ Morbidade gestacional:
- Uma ou mais mortes de feto morfologicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional, confirmado por ultrassom (US) ou exame do feto;
- Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfologicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou causas de insuficiência placentária;
- Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional, sem anormalidades hormonais ou anatômicas maternas, e causas cromossomiais paternas ou maternas excluídas.

Critérios laboratoriais

- An coagulante Lúpico (LA) presente no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas, detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH);

- An cardiolipinas (ACL) IgG ou IgM em tulos moderados (> 40) a altos (> 80), em duas ou mais ocasiões com intervalo de, no mínimo, 12 semanas por teste ELISA padronizado;
- An -β2-GPI IgG ou IgM presente no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas por teste ELISA padronizado.

A doença pode ocorrer em sua forma primária ou pode associar-se com outras condições clínicas, especialmente a doença autoimune, neoplásica ou infecciosa. A SAF manifesta-se comumente por trombose venosa profunda (TVP). Porém, suas manifestações não limitam-se apenas ao leito venoso, podendo ser possível a oclusão arterial aguda, resultando, por exemplo, em acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), microangiopatia trombótica ou ainda nefropatia[2].

A maioria dos componentes do sistema de coagulação parece estar envolvida na patogenicidade dos anticorpos antifosfolípides, incluindo a cascata da coagulação, a ativação e a agregação plaquetárias[3]. A interferência em qualquer um desses elementos pode ser um possível mecanismo de alteração hemostática. O anticorpo anticardiolipina uma vez ligado aos fosfolipídios da membrana celular endotelial, compete com a cascata de ativação da coagulação, diminuindo a área de contato para ligação de fatores de coagulação, tendo assim, um efeito anticoagulantes paradoxal, evidenciado pelo aumento do TC, TTPA e outros testes pertencentes ao coagulograma simples4. Portanto, a ação pró-coagulante vem do anticoagulante lúpico, que leva a não formação de segundo mensageiro por ligar-se aos fosfolipídios da membrana celular endotelial, não ocorrendo, assim a síntese de prostaciclinas.

Os riscos associados com níveis moderados ou elevados de aPL são relevantes, sendo que o risco relativo da ocorrência de trombose venosa profunda, embolismo pulmonar ou de acidente vascular isquêmico, em indivíduos com idade inferior a cinquenta anos é de sete a oito vezes maior do que na população normal[5]. Por outro lado, há poucos ensaios terapêuticos, controlados, para a SAF, e o tratamento permanece empírico, apesar de que alguns princípios tenham surgido a

partir de experiência clínica de alguns centros de referência[6]. Logo, o paciente com SAF deve ser tratado quando apresentar as repercussões clínicas da doença[7].

O tratamento adequado para os pacientes com Síndrome Antifosfolípide leva em consideração variantes das quais incluem a história prévia de eventos trombóticos, fatores de risco cardiovascular associados e positividade de anticorpos. Em vista disso, a terapêutica da SAF que é aplicada atualmente inclui: agentes antiplaquetários; heparina de baixo peso molecular e varfarina.[8].

No manejo de pacientes com medicação anticoagulante, é essencial um monitoramento rígido, tendo em vista o alcance de doses terapêuticas e que não causem efeitos adversos[9]. Existe forte correlação entre a intensidade de anticoagulação e a incidência de eventos hemorrágicos.

O objetivo do presente trabalho, portanto, é discutir o tratamento da SAF de acordo com a presença e o tipo de manifestações clínicas, o uso dos antitrombóticos e seu manejo.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica se deu através de artigos publicados junto ao banco de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO. As bases consultadas foram acessadas através da internet e procuradas com as seguintes palavras-chave: Síndrome do anticorpo antifosfolípide. Recomendações. Tratamento. Anticoagulantes.

Já com os artigos escolhidos e com os assuntos propostos pela pesquisa, foram selecionadas publicações escritas entre 2015 e 2022, escritos em língua inglesa e portuguesa, além da necessidade das plataformas de pesquisa disponibilizarem os textos de forma completa. Assim, o critério de seleção das referências para obtenção dos resultados foi de acordo com a cronicidade e relevância do trabalho.

Sendo realizada assim uma pesquisa de natureza bibliográfica e qualitativa, visando identificar o uso de antitrombóticos no acompanhamento da Síndrome do anticorpo antifosfolípide. Resultados,

Tabela 1. Principais resultados encontrados

ESTUDO	TIPO	CONCLUSÃO
Ruiz-Irastorza G, et al[20]	Revisão Sistemá ca	Pacientes com SAF, recomendamos terapia prolongada com varfarina em um INR alvo de 2,0-3,0 em pacientes com SAF com primeiros eventos venosos e >3,0 para aqueles com eventos recorrentes e/ou arteriais.
Silva, FF, et al [3]	Meta-análise	Nos indivíduos com SAF e predominância de eventos venosos, o uso de anticoagulação em moderada intensidade (RNI: 2-3) está mais indicado
Balbi GGM, et al [29]	Revisão de literatura	Não recomenda-se o uso de DOAs para pacientes com SAF
Bala MM, et al [34]	Revisão sistemá ca	As evidências iden ficadas indicam que os NOACs em comparação com os AVKs de dose padrão podem aumentar o risco de acidente vascular cerebral e não parecem alterar o risco de outros desfechos (evidência de certeza moderada).
Pengo Vitroio, et al[33]	Ensaio clínico randomizado	Rivaroxaban foi considerada inferior à varfarina, por apresentar riscos elevados em comparação aos bene cios. O estudo foi interrompido precocemente devido a eventos tromboembólicos arteriais no seguimento com a Rivaroxaban, enquanto nenhum evento desta natureza foi registrado com a u lização de varfarina.
Crowther MA, et al [19]	Coorte Prospec vo	Sugere que a varfarina com meta de INR entre 2 e 3 é apropriada para pacientes com SAF.

Cervera R, et al [31]	Ensaio clínico randomizado	A an coagulação com heparina é a base do tratamento em pacientes com SAF. Em casos recorrentes pode associar rituximab e eculizimab. É indicado o uso de an coagulação, cor coide e plasmaferese e/ou imunoglobulinas para SAF catastrófica.
Sigborelli F, et al [32]	Revisão Bibliográfica	A iden ficação de an corpos an fosfolípides poderia ajudar a estra ficar os pacientes para a escolha do tratamento profilá co
Tektonidou MG, et al[30]	Revisão Bibliográfica	AAS em baixas doses é recomendada para portadores de aPL assintomá cos, para pacientes com trombose recorrente apesar do adequado tratamento com AVK pode-se pensar em associar LDA

Discussão

A síndrome do anticorpo antifosfolípide é uma doença crônica em que o organismo passa a produzir anticorpos que afetam a coagulação sanguínea, levando à formação de coágulos que acabam obstruindo a passagem de sangue nas veias e artérias, que é a chamada trombose[10]. Caracteriza-se, principalmente, pelas manifestações clínicas e laboratoriais de trombose arterial e/ou venosa recorrentes, abortamentos de repetição e trombocitopenia, além de anemia hemolítica autoimune (AHAI), alterações cardíacas, neurológicas e cutâneas[11]. O baixo número de plaquetas (trombocitopenia) pode ser a primeira manifestação da SAF.

As manifestações clínicas são diversas e variam de acordo com o vaso acometido. Podendo ter como sinais e sintomas variando desde livedos, tromboflebites, insuficiência cardíaca, microtrombos disseminados até formas mais graves de doença conhecida como SAF catastrófica[12].

Devido a manifestações iniciais muito brandas na prática, pode ser necessário a investigação laboratorial da SAF em pacientes fazendo o uso de anticoagulantes. Não se espera que a terapia influencie nos teste de ELISA de aCL e anti-β2-GPI, mas pode haver dificuldades no diagnóstico correto do AL. Consoante as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH) recomendam realizar-se o exame de AL de 1 a 2 semanas após a descontinuação do tratamento com antagonistas da vitamina K

(AVK) ou quando a razão normalizada internacional (INR) for menor que 1,5. Outra opção, é fazer os testes na vigência do tratamento com AVK, porém apenas em um momento em que o INR esteja entre 1,5-3 e fazendo a diluição prévia do plasma do paciente em uma proporção 1:1 com pool de plasma normal. No entanto, um AL baixo pode não ser detectado já que a amostra é diluída pela metade[13].

Ao focar no tratamento das manifestações trombóticas da SAF é usado estratificações para o risco de trombose. Visto que a decisão terapêutica destes pacientes deve levar em consideração o risco de recorrência de trombose e os riscos decorrentes do tratamento anticoagulante (por exemplo, hemorragia)[14].Recomenda-se de forma geral a estratificação do risco de trombose através da identificação dos fatores de risco cardiovascular (principalmente tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, e obesidade), da presença ou não de doença autoimune associada (como o LES) e da configuração ou não de um perfil de anticorpos antifosfolipídeos de alto risco[14], que inclui: positividade do Anticoagulante Lúpico ; positividade tripla, isto é, presença concomitante de AL, aCL e anti-β2-GPI; níveis altos e persistentes de aCL em pacientes com LES. Fatores que podem aumentar o risco de complicações hemorrágicas do tratamento anticoagulante incluem o uso associado de aspirina (especialmente se > 100 mg/dia), idade > 75 anos, hemorragia grave prévia, polifarmácia, câncer e alterações de substância branca cerebral (leucoaraiose)[15].

O tratamento da SAF ainda é sujeito a controvérsias, sendo atualmente, a indicação de uso perene de anticoagulação em casos de trombose arterial, venosa ou microcirculatória é consensual, mas sua intensidade e possibilidade de interrupção ainda são discutidas16. Atualmente, o tratamento da SAF se baseia em tratamento de eventos trombóticos agudos ou profilaxias para tais.

Pacientes que sofreram um ou mais eventos trombóticos e que preenchem critérios de classificação da SAF apresentam risco de recorrência deste evento, podendo chegar a até 69% de chance de trombose recorrente em um prazo de 5 a 6 anos[17]. Posto isso, é indicado o uso de terapia anticoagulante a longo prazo, como profilaxia secundária[18]. O tratamento inicial da tromboembolia venosa em pacientes com SAF consiste na heparina não fracionada ou de baixo peso molecular por pelo menos 5 dias, sobrepostos a terapia com varfarina, visando uma meta de razão normalizada internacional (INR) entre 2 e 3 refletindo um tratamento anticoagulante de moderada intensidade, sendo o mais utilizado e indicado na literatura científica[19].

Porém, um RNI > 3, que representa um tratamento de alta intensidade, é apontado por alguns trabalhos como melhor opção, em determinados casos, na profilaxia secundária da trombose na SAF20. Podendo esses casos serem pertencentes aos eventos de trombose arterial, em que a recomendação por especialistas é o tratamento a longo prazo com Antagonistas de vitamina K com meta de INR maior que 3, ou INR de 2 a 3 em associação com antiagregação plaquetária[18,14].

Uma meta-análise realizada observou que em comparação com o placebo ou com o controle não tratado, a varfarina de intensidade moderada (INR entre 2 e 3) reduz o risco de trombose venosa recorrente em 80 a 90% independentemente da presença de anticorpos antifosfolipídeos[21]. A duração ideal da anticoagulação para a prevenção de eventos trombóticos ainda é desconhecida, não tendo trabalhos que afirmam a duração. No entanto, foi observado que o risco de recorrência parece ser mais alto no período de 6 meses imediatamente após a descontinuação da terapia anticoagulante, porém não é sabido que a continuação da anticoagulação diminuiria o risco absoluto de recidiva[22].

As decisões sobre a duração de uma anticoagulação também pode ser influenciada pelo fator de ser o primeiro evento de trombose venosa que tenha um fator desencadeante transitório identificado e um perfil de baixo risco de aPL (positividade isolada para anticoagulante lúpico ou anticorpo anticardiolipina, não persistente e em baixos títulos, portanto, critérios insuficientes para SAF), pode ser considerada a descontinuação do tratamento anticoagulante após 3 a 6 meses, tendo essa decisão subsidiada por exames de ecodopplercardiograma e dímero-D visando excluir evidências de trombose venosa residual[15].

Evidências sobre o manejo da trombose recorrente apesar do tratamento com AVK são limitadas. O painel concordou que, após avaliar outros fatores de risco para trombose (por exemplo, fatores de risco cardiovascular tradicionais, câncer, outros estados trombofílicos) e investigar a adesão ao tratamento com AVK, aumentar o INR alvo para 3-4 ou INR 2-3 com a adição de baixas doses de AAS, ou mudar para Heparina de baixo peso molecular pode ser considerado. A terapia adjuvante com antimaláricos também pode ser considerada[23-25]. O 15th International Congress on aPL Task Force on Treatment Trends sugeriu que as estatinas podem ser usadas em pacientes com SAF com alto risco de eventos cardiovasculares e naqueles com trombose recorrente apesar da anticoagulação adequada[26].

A tromboprofilaxia secundária a longo prazo com varfarina ou outros AVK apresenta vários inconvenientes, tais como a necessidade de monitoramento regular do INR, a existência de múltiplas interações medicamentosas e alimentares e, em alguns casos, dificuldade em se atingir ou manter níveis adequados e estáveis de anticoagulação. Outro problema levantado na literatura é a interação variável entre o AL e os reagentes utilizados na avaliação do tempo de ativação de protrombina (TAP), por vezes resultando em valores basais prolongados e menor confiabilidade dos valores de INR no monitoramento da intensidade da anticoagulação[27-28].

Diante do exposto, existe o questionamento se os anticoagulantes orais diretos (DOAs) podem substituir a terapia anticoagulantes com antagonistas da vitamina K.

No entanto o comitê de síndrome antifosfolípide da Sociedade Brasileira de Reumatologia em 2020 lançou uma declaração afirmando que os DOAs não devem ser usados, rotineiramente, em pacientes com SAF, principalmente aqueles com perfil de alto risco (tripla positividade para aPL, trombose arterial e eventos trombóticos recorrentes). Além disso, essa classe medicamentosa interfere no teste de AL, atendo a resultados falso-positivos em pacientes que estão investigando SAF[29]. A explicação para tal recomendação se baseia em que estudos feitos mostram que a rivaroxabana em pacientes de alto risco com SAF foi associada a um excesso de eventos em comparação com a varfarina[33].

Em pacientes com a presença de anticoagulantes lúpico ou anticardiolipina em altos títulos (>80 glp/mpl), tripla positividade ou pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico com a presença de anticorpo antifosfolipídeo, associado a uma baixa probabilidade de sangramento pelo uso do ácido acetilsalicílico (AAS), está indicada a profilaxia primária com baixas doses de AAS (100 mg/dia) segundo EULAR (Aliança Europeia de Associações de Reumatologia)[30].

Já na SAF catastrófica a abordagem terapêutica deve ser imediata e vigorosa. Devendo investigar, identificar e tratar, rapidamente, fatores precipitantes reversíveis (por exemplo, infecções). O uso uso de terapia combinada tríplice que inclui a anticoagulação plena com heparina e a corticoterapia em doses altas associadas à plasmaférese e/ou imunoglobulina intravenosa (IgIV), sendo esta última preferencial se houver infecção ativa[31]. Nos pacientes com LES ou outra doença autoimune subjacente a SAF catastrófica pode-se adicionar Hidroxicloroquina, não tendo essa

medicação evidências conclusivas de que essas medicações devam ser utilizadas de maneira rotineira na SAF, mas estudos observacionais sugerem que elas podem ser benéficas em casos de eventos recorrentes apesar da terapia adequada[32].

O principal desafio no para o entendimento manejo da SAF com os antitrombóticos em adultos foi a baixa certeza das evidências. Portanto, um número significativo de recomendações necessariamente se baseou em evidências de baixa qualidade ou opinião de especialistas. Evidências de alta qualidade são limitadas, indicando a necessidade de mais pesquisas. Além de que, uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da SAF ajudará a identificar novos alvos terapêuticos e um equilíbrio entre drogas anticoagulantes e imunomoduladoras para diferentes manifestações da SAF.

CONCLUSÃO

Fundamentados nessa revisão podemos fazer as seguintes considerações:

- Aspirina em baixas doses está recomendada para os portadores de aPL assintomáticos
- Antivitamina K nos pacientes com episódios iniciais de tromboses venosa ou arterial, projetando um INR de 2-3, podendo nas arteriais elevar esse valor para 3-4 avaliando o risco de sangramento/trombose
- Associação de antivitamina K com aspirina em doses baixas para indivíduos com tromboses recorrentes embora com o tratamento adequado. Neles o valor projetado para o INR deve ser de 3-4 e a mudança para heparina de baixo peso molecular pode ser avaliada
- Os novos anticoagulantes orais devem ser evitados nos pacientes com SAF com tripla positividade para o aPL

As recomendações aqui apresentadas,visam orientar o tratamento em adultos com SAF, todavia, evidências mais robustas são necessárias.

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal desafio no para o entendimento manejo da SAF com os antitrombóticos em adultos foi a baixa certeza das evidências. Portanto, um número significativo de recomendações necessariamente se baseou em evidências de baixa qualidade ou opinião de especialistas. Porém, concluiu-se que a aspirina em baixa dose é recomendada para portadores de aPL assintomáticos, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico sem SAF trombótica ou obstétrica prévia e mulheres não grávidas com histórico de SAF obstétrica apenas, todos com perfis de aPL de alto risco. Pacientes com SAF e primeira trombose venosa não provocada devem receber tratamento de longo prazo com antagonistas da vitamina K com uma razão normalizada internacional de 2-3. Em pacientes com SAF com primeira trombose arterial, recomenda-se o tratamento com AVK com INR 2-3 ou INR 3-4, considerando o risco de sangramento/trombose do indivíduo. A rivaroxabana não deve ser usada em pacientes com SAF com tripla positividade para aPL. Para pacientes com trombose arterial ou venosa recorrente apesar do tratamento adequado, pode-se considerar a adição de baixas doses de AAS, o aumento da meta de INR para 34 ou a mudança para heparina de baixo peso molecular. Essas recomendações visam orientar o tratamento em adultos com SAF. Evidências de alta qualidade são limitadas, indicando a necessidade de mais pesquisas.

A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da SAF ajudará a identificar novos alvos terapêuticos e um equilíbrio entre drogas anticoagulantes e imunomoduladoras para diferentes manifestações da SAF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update to the classification for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4:295-306.

Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(2):397. PMid:24357443.

Silva FF, Carvalho JF. Intensidade da anticoagulação no tratamento da trombose na síndrome antifosfolípide: meta análise. Rev Bras reumatologia. 2015.

Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. Ann Rheum Dis. 2009.

Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. Lupus. 2010;19(1):58-64.

Bergrem A, Jacobsen EM, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, Skogstad M, Sandset PM. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis – a population based case-control study. Thromb Res. 2010;125(5):222-7.

Louzada Jr P, Simon SM, Voltarelli JC, Donadi EA. Síndrome do anticorpo antifosfolípide. Medicina Ribeirão Preto. 31:305315, 2008.

Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome): 10 clinical topics. Lupus. 2010.

Lourenço DM, Lopes LH, Vignal CV, Morelli VM. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. Arq Bras Cardiol. 1997.

D'Ippolito S.Meroni PL, Veglia M, Scambia G, Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. Autoimmun Rev.2014.

Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2012.

Erkan D, Harrison MJ, Levy RA, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibodypositive individuals. Arthritis Rheum. 2007;56(7):2382-91.)

Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2009;7(10):1737-40. PMid:19624461.

Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus. 2011

Funke, Andreas et al. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular. Jornal Vascular Brasileiro. 2017).

Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, Caron C, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. Lupus. 2008;17(1):111-5.

Rosove MH, Cervejeiro PM. Trombose antifosfolípide: evolução clínica após o primeiro evento trombótico.

Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolipídeo. Rev Bras Reumatol. 2013;53(2):184-92. PMid:23856795).

Crowther M, Crowther MA. Intensity of warfarin coagulation in the antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2010.

Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashita MA. A systematic review of secundary thromboprophylaxis in patients with the antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2007

Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Feín A. Duração da anticoagulação após tromboembolismo venoso: uma meta-análise.JAMA. 2005.

Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Systematic Review. JAMA. 2006.

Uthman I, Noureldina MHA, Ruiz-Irastorza G , et al. Manejo da síndrome antifosfolípide. Ann Rheum Dis 2019

Erkan D , Unlu O , Sciascia S , et al. Hidroxicloroquina na profilaxia de trombose primária de pacientes positivos para anticorpos antifosfolípides sem doença autoimune sistêmica . 2018

Andrade D , Tektonidou M. Terapias emergentes na síndrome antifosfolípide . Curr Rheumatol Rep 2016.

Andrade D , Cervera R , Cohen H , et al . 15º Congresso Internacional sobre Anticorpos Antifosfolípides Relatório de Tendências do Tratamento da Síndrome Antifosfolípide . Síndrome antifosfolípide : Springer , 2017)

Rosborough TK, Jacobsen JM, Shepherd MF. Factor X and factor II activity levels do not always agree in warfarin-treated lupus anticoagulant patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010

Savino S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. Blood
Coagul Fibrinolysis. 2015

Balbi GGM, Pacheco MS, Monticielo OA, Funke A, Danowski A, Santiago MB, Staub HL, Rêgo J, de Andrade DCO. Antiphospholipid Syndrome Committee of the Brazilian Society of Rheumatology position statement on the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in antiphospholipid syndrome (APS). Adv Rheumatol. 2020 May 27;

Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Svenungsson E, Wahl D, Tincani A, Ward MM. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 Oct.

Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Autoimmun Rev. 2014

Signorelli F, Balbi GGM, Domingues V, et al. New and upcoming treatments in antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. Pharmacol Res 2018).

Pengo V,Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxabana vs varfarina em pacientes de alto risco com síndrome antifosfolípide. Sangue 2018 ; 132 : 1365 71

Legenda Tabela 1

SAF: Síndrome Antifosfolípide; INR: Razão Normalizada Internacional; DOAs: Anticoagulantes orais diretos; AAS: Ácido acetilsalicílico; aPL: anticorpo antifosfolípido; AVK: Antagonistas da vitamina K; LDA: Ácido acetilsalicílico em baixas doses

O IMPACTO DO COVID 19 PARA A CIRURGIA REPARADORA NO BRASIL

Luana Covatti[1]

Dra. Juana Portales Marcos[2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.

e-mail: luanacovatti@gmail.com;

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma infecção respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, um coronavírus identificado pela primeira vez em 2019 na cidade de Wuhan, China. Com a pandemia de COVID-19, muitas mudanças tiveram que ser instauradas, principalmente no âmbito hospitalar, sendo assim, houve um impacto diretamente a realização de cirurgias. Com a instalação da pandemia de COVID-19, todas as cirurgias eletivas foram canceladas, muitas das quais incluíam as cirurgias reparadoras. **Objetivo:** Analisar os impactos do covid-19 para as cirurgias reparadoras no Brasil. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa. A busca por artigos será realizada na Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciênciais da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). **Resultados:** descreveu-se relatos do que foi encontrado durante a pandemia, ou seja, a suspensão das cirurgias eletivas, e o gradativo retorno ao que é considerado normal, a realização dos procedimentos quando há a necessidade e que sejam o mais rápido possível. **Conclusão:** observou-se que as cirurgias plásticas sofreram reduções drásticas durante o período de pandemia, principalmente as cirurgias estéticas, porém as cirurgias reparadoras de lesões por pressão tiveram um aumento significativo, trazendo para esses profissionais um novo nicho de atuação. Em relação as cirurgias reparadoras oncológicas, nem todas elas puderam ser realizadas devido ao alto risco de contagio para os pacientes, porém conforme recomendação, as cirurgias que implicavam iminente risco de vida ao paciente eram permitidas.

Palavras-chave: Cirurgia Eletiva, Cirurgia Reparadora, Covid-19, Adiamento e Remanejamento de Cirurgias Reparadoras.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, um coronavírus identificado pela primeira vez em 2019 na cidade de Wuhan, China. Este vírus é transmitido por inalação ou contato direto com gotículas infectadas e o período de incubação pode ser de até 14 dias. A rápida propagação da doença a nível mundial levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a infecção de COVID-19 uma pandemia, ou seja, uma infecção ocorrendo ao mesmo tempo, na data de 11 de março de 2020 (ESTEVÃO, 2020).

Com a pandemia de COVID-19, muitas mudanças tiveram que ser instauradas, principalmente no âmbito hospitalar, sendo assim, impactou diretamente a realização de cirurgias. Somente cirurgias não eletivas e de emergência estavam sendo realizadas, além de protocolos que foram instituídos nas salas cirúrgicas, como os equipamentos de proteção individual e a preparação das instalações (BENÍTEZ et al, 2020). A possibilidade de contaminação nos centros cirúrgicos é alta, devido à grande manipulação das vias aéreas, procedimentos anestésicos e dificuldade de comunicação entre os membros da equipe cirúrgica.

O impacto da pandemia de COVID-19 foi grande, sendo que a suspensão das cirurgias eletivas objetivou a reserva de leitos para pacientes com infecção respiratória, principalmente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (OLIVEIRA; GONÇALVES; LIMA, 2020). Muitos profissionais que atuam no enfrentamento direto da pandemia, principalmente médicos e enfermeiros, foram afastados ou mortos pela doença, assim causando um desequilíbrio no sistema de saúde, juntamente com outros fatores. Foram elaboradas recomendações para evitar a contaminação destes profissionais (TREVILATO et al, 2020).

As equipes de centro cirúrgico tiveram que contornar situações desafiadoras, pois precisavam visar a qualidade da assistência prestada e prevenção de eventos adversos, precauções de infecções respiratórias, em pacientes suspeitos e confirmados com COVID-19. Métodos de otimização foram incluídos aos centros cirúrgicos, evitando o desperdício de insumos, a otimização da equipe e a prevenção da contaminação, tanto de pacientes como da equipe (OLIVEIRA; GONÇALVES; LIMA, 2020).

Nesta nova configuração hospitalar durante a pandemia as cirurgias consideradas eletivas foram suspensas, contudo os pacientes que necessitam de tratamento cirúrgico nesta categoria não podiam aguardar a situação de saúde voltar ao controle, sob o risco de agravamento da doença. Para a retomada das cirurgias

eletivas, foi instituído um protocolo de testagem para COVID-19 nos pacientes que fossem realizar os procedimentos cirúrgicos, mantendo todos os cuidados de prevenção à infecção, pois ainda sim existia a possibilidade de falso negativo do paciente submetido ao teste, com risco de contaminação a outros pacientes e funcionários da instituição (SILVA et al, 2020).

Algumas recomendações foram realizadas para a retomada das cirurgias eletivas em hospitais, sendo elas a redução sustentada de novos casos de COVID-19, autorização pelas autoridades sanitárias locais, capacidade de tratar com eficiência todos os pacientes internados, números adequados de leitos, disponibilização de equipamentos de proteção individual suficientes para os profissionais envolvidos, previsão e abastecimento de medicações e suprimentos necessários e número adequado de funcionários sem o comprometimento da segurança (TREVILATO et al, 2020).

Entre as cirurgias consideradas eletivas estão as plásticas, que são divididas em dois grupos, as cirurgias reparadoras e estéticas. A primeira é definida como aquela que tem a finalidade de reparar a função ou restabelecer a forma de algo lesado, mutilado por alguma doença ou acidente. Já a segunda tem objetivo estritamente estético (GOETZ; GENTIL, 2022). Um exemplo de cirurgia reparadora é a reconstrução das mamas pós cirurgia de mastectomia por conta do câncer, sendo este um direito de todas as mulheres que passaram pela cirurgia. Envolvendo bem-estar emocional e físico das pacientes, é um procedimento muito realizado (BRANDÃO et al, 2021).

Outro exemplo de cirurgia reparadora ocorre após a realização de cirurgias bariátricas, onde o paciente apresenta excesso de pele por conta da redução de 80% da massa corporal do paciente. O excesso de pele pode ser resultante também do emagrecimento sem a utilização de cirurgias complementares. Esta cirurgia é considerada reparadora e não estética por conta das deformidades que podem aparecer, como excesso cutâneo na região do abdome, com hérnias frequentes, flacidez e atrofia das mamas, flacidez nas regiões dos braços, pernas, dorso, entre outras (MORAIS, 2020).

Diversos tipos de câncer também podem causar lesões no corpo passíveis de cirurgias reparadoras, como é o caso de ressecção de massa tumoral no nariz, onde o paciente perde parte da anatomia do nariz. Ressecções realizadas na face, muitas vezes causam prejuízos para a qualidade de vida dos pacientes submetidos à este tipo de procedimento, sendo assim, é fundamental a realização da cirurgia reparadora (ELIAS et al, 2022). Com a instalação da pandemia de COVID-19, todas as cirurgias

eletivas foram canceladas, muitas das quais incluíam as cirurgias reparadoras. Os pacientes internados para a realização de cirurgia estão mais suscetíveis à contraírem infecções secundárias, como é o caso da COVID-19. As cirurgias plásticas também estão incluídas, uma vez que os tratamentos realizados envolvem feridas complexas (SILVEIRA et al, 2020).

Outra complicação das cirurgias plásticas reconstrutivas no âmbito da pandemia, é que muitas vezes os pacientes que necessitam deste tipo de intervenção podem possuir múltiplas comorbidades e podem necessitar de um tempo prolongado de internação, aumentando os riscos de infecções secundárias (SILVEIRA et al, 2020). Uma opção para o acompanhamento de pacientes que necessitam de cirurgias reparadoras durante a pandemia de COVID-19 é a utilização da telemedicina, pois dessa maneira não há a necessidade de interação pessoal entre o paciente e o médico, diminuindo os riscos de infecção (BORGES et al, 2021). A telemedicina possui algumas limitações e nada substitui a interação pessoal entre o médico e o paciente, porém é uma opção para a atual situação, sendo necessário um acompanhamento dos pacientes enquanto não há a possibilidade de realização das cirurgias eletivas (BORGES et al, 2021).

Como justificativa, ressalta-se que a pandemia de COVID-19 é um problema mundial, que necessita de cuidados especiais na tentativa de se limitar a disseminação da doença e consequentemente o número de mortes seja controlado. Neste contexto, muitas medidas foram tomadas, inclusive dentro de hospitais, uma delas sendo o cancelamento de todas as cirurgias eletivas, sendo realizadas apenas aquelas de urgência e emergência, para diminuir a possibilidade de infecção dos pacientes internados e garantir uma maior quantidade de leitos para os pacientes que apresentarem condições respiratórias graves relacionadas à COVID-19.

As cirurgias plásticas reparadoras são consideradas eletivas, porém muitas necessitam da realização com prioridade, assim deve-se pensar, também, na presença de comorbidades que os pacientes que necessitam destes procedimentos possam apresentam, tornando assim, a realização destas cirurgias e internações, cada vez mais complicadas. Desta forma, o estudo se justifica pela relevância social, acadêmica e profissional sobre o assunto, servindo como pesquisa para futuros estudos.

Portanto, o objetivo geral do estudo é analisar os impactos do covid-19 para as cirurgias reparadoras no Brasil. Enquanto os objetivos específicos são: explicar sobre os impactos do covid-19 para o sistema de saúde do Brasil, e consequentemente na área cirúrgica; demonstrar as principais cirurgias eletivas reparadoras que foram

adiadas ou remanejadas durante a pandemia e o seu andamento no período pós-pandemia; investigar os impactos ocasionados pelo adiamento e remanejamento das cirurgias reparadoras durante a pandemia.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa. A revisão integrativa é definida como método de pesquisa de dados secundários, na qual os estudos relacionados a um determinado assunto são sumarizados, permitindo-se obter conclusões gerais devido à reunião de vários estudos.

A busca por artigos será realizada na Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciênciais da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Os descritores utilizados para definir a amostra dos artigos serão: “cirurgia eletiva”, “cirurgia reparadora”, “covid-19”, “adiamento de cirurgias”, “impactos no sistema de saúde”.

Estes foram registrados em português, bem como seus respectivos sinônimos em inglês e espanhol. Para auxiliar na busca, será utilizado alguns recursos nas bases de maneira a garantir a precisão da busca, dentre eles: elementos de trucagem e o uso de operadores booleanos, para assegurar a intersecção, união e exclusão dos termos, respectivamente.

Serão incluídas publicações no período de 2019 a 2022 e serão considerados elegíveis materiais de cunho científico, em português, inglês e espanhol, disponíveis no formato online, completos, gratuitos, e que respondam aos objetivos da pesquisa. Serão excluídas publicações anteriores à 2019 e serão desconsiderados materiais sem cunho científico, em língua diferente do português, inglês ou espanhol, indisponíveis no formato online, incompletos, onerosos, duplicados, e que não respondam aos objetivos da pesquisa.

Depois de identificados e selecionados os artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, estes serão analisados pela pesquisadora, de modo que serão mantidos aqueles que atendam ao objetivo do presente estudo, sendo incluídos no roteiro para posterior análise e discussão dos resultados. Os artigos selecionados serão distribuídos em uma tabela pelo número de artigos encontrados em cada periódico e posteriormente serão ordenados em um quadro, pelos seguintes dados: autor/ano da publicação, método, objetivo e considerações, pontos convergentes e

divergentes, para ao final identificar o consenso dos autores sobre a temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da metodologia descrita, foram selecionados 11 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos e com os objetivos do presente estudo. Na tabela 1, demonstra os artigos encontrados na pesquisa ampla, excluídos considerando os critérios de exclusão, e os artigos selecionados de cada base de dados pesquisada.

Tabela 1: Distribuição das referências indexadas encontradas, excluídas e selecionadas nas bases eletrônicas de dados

Base de dados pesquisada	N° de artigos pesquisados	N° de artigos excluídos	N° de artigos selecionados
SCIELO	32	28	4
LILACS	125	119	6
MEDLINE	35	34	1
TOTAL	162	151	11

Fonte: Elaboração própria, 2022.

Dentre as bases de dados pesquisadas, os documentos selecionados em LILACS, representam 55% dos achados, já os documentos selecionados em SCIELO e Medline, representam 36% e 9% respectivamente, conforme mostra o gráfico 1.

Gráfico 1: Distribuição dos artigos pesquisados de acordo com a base de dados

Fonte: Elaboração própria, 2022.

A tabela 2 apresenta a síntese dos artigos selecionados, na qual foram analisados o autor, ano de publicação, objetivos, metodologia e principais resultados.

Tabela 2: Síntese dos artigos selecionados

Autor / Ano de Publicação	Objetivos	Metodologia	Principais Resultados
Brito et al. (2020)	Compilar aspectos teóricos e práticos referentes à pandemia COVID-19 e seu impacto na rotina da atividade da cirurgia plástica	Revisão Sistemática	A suspensão de cirurgias em massa, como ocorre no mundo todo, gerou consequências ainda imensuráveis, tanto de saúde como econômicas, inclusive piorando a condição cirúrgica do paciente

			por causa do confinamento.
Cunha (2021)	Analisar o perfil demográfico do público alvo na área clínica de cirurgia plástica, assim como suas necessidades e valores antes e depois da pandemia.	Revisão documental e estudo de caso com pacientes com intenção de fazer cirurgia plástica no período pré-pandemico e pós-pandêmico.	O perfil demográfico antes da pandemia foi delineado e mostrou que o sexo masculino prevalece para as cirurgias reparadoras, o sexo feminino para as cirurgias estéticas, adultos jovens, hábitos saudáveis e renda média de até 10mil reais. A pandemia levou à redução importante do número de cirurgias plásticas com ênfase nas eletivas e estéticas, ao passo que foi observado um aumento das cirurgias reparadoras
Filho et al. (2022)	Avaliar a mudança no perfil dos mecanismos de trauma e tipos de lesões dos pacientes atendidos pelo setor de Cirurgia Plástica em um	Estudo retrospectivo com casos de trauma atendimento pela equipe de Cirurgia Plástica em um centro especializado em Curitiba (PR) e comparado com o período pré-pandemia e pós-pandemia.	Não foi identificada variação estatística no número, faixa etária ou gênero de pacientes operados. Na pandemia, houve um aumento na frequência de agressões (5,7%), fraturas de face (9,8%) e lesões por pressão

	hospital de referência em Curitiba (PR).		(1,9%). Em contra partida, houve redução de traumas diretos (9,7%) e traumas de membros inferiores (10%).
Jorge et al. (2022)	Averiguar quais os impactos que a pandemia da COVID-19 teve sobre as cirurgias eletivas, uma vez que, foram desmarcadas em virtude do avanço e disseminação do vírus	Revisão Sistemática.	Os pacientes que não foram acometidos pela COVID-19 sofreram bastante impacto pelos cancelamentos das cirurgias eletivas. É importante salientar que esse retorno gradual coloca a frente sempre aqueles pacientes que apresentam maiores necessidades, bem como que tem graus de complexidade maior para que a cirurgia seja realizada. Como foi observado, as cirurgias eletivas para que possam acontecer, é necessário que exista uma equipe, EPIs adequado e em quantidades suficientes, bem como todo o material necessário

			para que seja realizada a cirurgia, entre outros protocolos
Luizete et al (2021)	Avaliar o impacto da pandemia na prática de procedimentos cirúrgicos no Brasil.	Estudo descritivo, com dados sobre hospitalizações por procedimentos cirúrgicos no Brasil entre 2016 e 2020, coletados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS	Houve uma queda de 14,88% [IC 95% - 14,82-14,93] nas hospitalizações por procedimentos cirúrgicos em 2020, comparando com a média entre 2016 e 2019. As taxas de redução foram 34,82% [IC 95% - 34,73- 34,90] para procedimentos eletivos e 1,11% [IC 95% - 1,07-1,13] para procedimentos de urgência.
Matias et al. (2022)	Analisar o impacto da pandemia de COVID 19 sobre a incidência de cirurgias plásticas reparadoras, visto que o procedimento é	Estudo documental a partir do DATASUS.	No período de abril de 2016 a abril de 2020, foram realizadas em todo o país 41.727 mastectomias com linfadenectomias para tratamento oncológico, no mesmo período avaliado o número total de cirurgias plásticas

	essencial para a recuperação da auto-estima e bem estar de mulheres submetidas a mastectomias		reparadoras foi de 14.981, revelando que cerca de 35% das pacientes submetidas a mastectomias radicais não realiza cirurgia reconstrutiva logo após a mastectomia. No mês de abril de 2016 foram realizadas 856 mastectomias radicais com linfadenectomia em oncologia, já em abril de 2020 (período de pandemia), o número de mastectomias caíram para 825. Quanto a cirurgias plásticas reparadoras com implante de prótese em abril de 2016 eram realizadas 276 cirurgias já em março de 2020 este número caiu para 217 cirurgias sofrendo uma redução de 15% com relação ao mesmo período em 2016.
Silva et al. (2020).	Formular soluções para uma hipótese relativa a pacientes	Revisão bibliográfica.	A concordância entre o prestador de cuidados de saúde e o paciente é obrigatória, com informações corretas

	cirúrgicos eletivos nesse período de retomada ao “novo normal”, para que se pudesse responder à necessidade de testar sistematicamente todos os pacientes candidatos a cirurgias eletivas		sobre os testes diagnósticos SARS-CoV-2. No entanto, em situações específicas, dependendo dos protocolos locais, pode-se utilizar a sorologia IgA/IgM, levando em consideração que não são capazes de indicar se uma pessoa tem COVID-19 ou está transmitindo o vírus, devido às limitações do teste.
Silva; Moroço; Carneiro (2021)	Avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 em volume de atendimentos em um hospital terciário e centro de referência da COVID-19	Estudo descritivo a partir do volume de atendimentos ambulatoriais em um hospital terciário e centro de referência da covid-19.	Foi observado declínio significativo no número de atendimentos eletivos no hospital no período da pandemia da COVID-19. Entretanto, o hospital se tornou polo de atendimento COVID-19 da região de Ribeirão Preto, sendo necessária a reorganização de estrutura de leitos, fluxos nos processos de atendimento, alocação de equipamentos e mão de obra para assistir os pacientes com COVID-

			19, o que favoreceu a priorização do atendimento de casos do coronavírus e prolongou a retomada das atividades convencionais.
Silveira et al. (2020)	Analisar o prontuário de um paciente que provavelmente contraiu o novo coronavírus dentro do próprio hospital para uma cirurgia eletiva.	Relato de Caso	Pacientes internados para cirurgias eletivas estão susceptíveis à infecção pelo novo coronavírus e podem configurar grupo de maior de risco, uma vez que muitos deles já se encontram debilitados.
Ribeiro et al. (2022)	Dimensionar o impacto da interrupção dos procedimentos cirúrgicos não urgentes e as condições socioeconômicas dos especialistas de cirurgia plástica.	Estudo de caso através de questionário on-line, endereçado aos associados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica.	A maioria dos entrevistados relatou restrições operacionais à realização de procedimentos e redução da renda, sobretudo nas regiões severamente afetadas pela pandemia. Cirurgiões plásticos com mais de 10 anos de formação foram os mais prejudicados. Elevada taxa de contaminação, sobrecarga mental,

			diminuição na prática de atividades físicas e uso de medicações psiquiátricas também foram relatados.
Zanella; Valente; Valente (2021)	Avaliar o papel do teste rápido de anticorpos COVID-19 como triagem em pacientes ambulatoriais em cirurgia plástica estética.	Revisão Sistemática.	Os testes de diagnóstico rápido COVID-19 IgM/IgG podem ser imprecisos. Não encontramos nenhuma evidência para apoiar o teste rápido de anticorpos COVID-19 ou SARS-CoV-2 para pacientes ambulatoriais em cirurgia plástica estética.

Fonte: Elaboração própria, 2022.

A realização de cirurgias eletivas foi suspensa em decorrência da recomendação da Organização Mundial da Saúde, visando a diminuição e controle das infecções por COVID-19 nos hospitais, além de priorizar os leitos para pacientes com complicações respiratórias. As cirurgias plásticas reconstrutivas também foram paralisadas por serem consideradas eletivas e também pelo risco dos pacientes, pois muitos possuem comorbidades relacionadas ao motivo da cirurgia, como câncer, obesidade, entre outros.

Em relação aos impactos da Covid-19 nas cirurgias eletivas, todos os artigos foram categóricos em dizer que a redução do número de cirurgias devido ao alto risco de contágio pelo novo vírus afetou muito a vida de pacientes e profissionais. Todos os artigos analisados citaram a recomendação das autoridades sanitárias da redução do número de cirurgias era a melhor solução para diminuir o risco de contagio pelo novo Coronavírus dentro das instituições hospitalares.

As recomendações foram bem claras em relação ao tipo de cirurgias que podiam ser mantidas, apenas as cirurgias de urgência, as oncológicas extremamente necessárias a manutenção da vida do paciente, a fim de evitar maior risco de contagio para esse paciente e também para os profissionais de saúde. As cirurgias reparadoras / plásticas foram as mais afetadas, um percentual bem pequeno de estudos analisa esses casos, de todos os estudos analisados apenas 27% dos estudos abordaram a relação entre a pandemia e as cirurgias reparadoras ou plásticas, e de que maneira esses procedimentos foram afetados.

A maioria dos hospitais se disponibilizou a tratar os pacientes com Covid-19, e isso limitou seus atendimentos, principalmente no que se trata de cirurgias eletivas, priorizando assim o atendimento a apenas procedimentos emergenciais. No Brasil, a distribuição não homogenia da pandemia expos contrastes acentuados do uso de recursos medico hospitalares, deixando evidenciada a fragilidade do sistema público de saúde brasileiro. (SILVA et al, 2020).

Para Silveira et a (2020) a pandemia revelou o despreparo do mundo para esse tipo de crise, uma vez que foram reveladas diversas rachaduras no sistema como a escassez de insumos necessários, estrutura sanitária adequada (falta de leitos) e recursos humanos treinados para atender a grande demanda e se originou diante desse cenário. Nesse sentido a pandemia se revelou uma crise sanitária de proporções inimagináveis e trouxe consigo diversos desafios, dentre eles para a cirurgia plástica de como lidar com os pacientes que necessitam de procedimentos cirúrgicos diante desse cenário de contagio.

Segundo as recomendações das autoridades sanitárias foram necessárias suspender as cirurgias programadas ou eletivas como chamamos, devido ao elevado número de contagio dos pacientes. Durante a pandemia e devido as suas condições extraordinárias, as estratégias ideais para tratar pacientes estéticos de maneira individualizada ainda são desconhecidas. O único consenso é de que todos os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas e testados antes da realização do procedimento. (ZANELLA et al, 2021).

Luizeti et al (2021) relata que a decisão de realizar um procedimento cirúrgico durante a pandemia requer uma avaliação completa para estabelecer prioridades e definir precisamente em que casos os benefícios são maiores que os riscos e que é realmente necessário a realização do procedimento cirúrgico. No Brasil essa redução não foi diferente, porém alguns casos como cirurgias oncológicas não podem ser

adiados, por isso a redução do número de procedimentos desses casos não teve uma redução significativa, assim como as cirurgias torácicas em comparação com outros procedimentos que poderiam ser facilmente adiados como as cirurgias endócrinas. Já em relação as cirurgias plásticas, as reconstruções e revisões mamarias, foram as que sofreram reduções, uma vez que as orientações para adiamento dessas cirurgias eram recomendáveis como medida de segurança. Outros procedimentos como reparação de lesões de pele também sofreram reduções.

Em Cunha (2021) afirma em seu estudo que houve uma redução de quase 70% no número total de cirurgias e que as cirurgias reparadoras foram incrementadas em relação as cirurgias estéticas durante período de pandemia, onde pode-se observar uma redução no número de cirurgias estéticas e um aumento nas cirurgias reparadoras, uma vez que houve um aumento de novas demandas como as ulceras por pressão para pacientes portadores de Covid-19, tendo como as principais patologias durante o período de pandemia, as cirurgias oncológicas de cabeça e pescoço, mamas, melanomas e sarcomas e do trato digestivo.

Conforme Matias et al (2022) foram realizadas cerca de pouco mais de 41 mil cirurgias de mastectomia (retirada da mama) para tratamento oncológico, no Brasil, no período de abril de 2016 a abril de 2020, porem o número de cirurgias reparadoras realizadas nesse mesmo período foi muito inferior a 15 mil, o que demonstra que cerca de 35% das pacientes que fazem essa cirurgia, não realizam a cirurgia reparadora em seguida, e durante o período de pandemia esse contraste foi ainda maior devido redução das cirurgias conforme as recomendações sanitárias.

Em Ribeiro et al (2022) destaca-se a maneia como os cirurgiões plásticos foram afetados durante a pandemia, revelando que estes profissionais tiveram uma participação relativamente pequena na atuação diante do Covid-19 em todo país, com exceção da Região Norte, onde esses profissionais tiveram uma participação maior, isso se deve a escassez de profissionais médicos nessa região, fazendo com que esses profissionais fossem remanejados para outras áreas além de sua formação principal. Mas a cirurgia plástica também desempenhou papel importante diante dos pacientes acometidos por Covid-19, com a realização de cirurgias reparadoras nesses pacientes e também de cirurgias oncológicas.

O manejo das lesões por pressão foi uma importante área de atuação diante do contexto da pandemia, uma vez que esse problema cresceu de maneira muito rápida, devido ao manejo desses pacientes com Covid-19 dentro da Unidade de

Terapia Intensiva (UTI), fazendo com que alguns centros reorganizassem suas equipes de cirurgiões plásticos para atuar de maneira exclusiva nesse seguimento. Uma importante observação realizada ainda, foi que a participação dos cirurgiões plásticos na atuação durante a pandemia foi maior nos serviços públicos do que nos serviços privados, demonstrando a importância do setor público no cuidado a saúde do paciente, mas também reafirma o protagonismo do SUS na garantia do direito ao acesso a saúde.

Em seu estudo, Filho et al (2022) analisou a mudança de perfil nos mecanismos de trauma e tipos de lesões dos pacientes que foram atendidos e necessitaram de abordagem cirúrgica no setor de cirurgia plástica de um Hospital de referência em trauma na cidade de Curitiba. Nesse estudo foi comparado os pacientes atendidos em diferentes períodos, antes da pandemia e durante a pandemia, e pode-se observar um perfil muito similar entre os períodos analisados, porem houve um aumento no número de pacientes do sexo feminino no ano de 2019 em relação ao ano de 2018, e também um aumento no número de atendimentos por agressões e lesão por pressão, já os casos de trauma direto tiveram uma redução significativa.

Por fim, Jorge et al (2022) concluiu que algumas cirurgias que foram adiadas tiveram seus procedimentos pré-cirurgicos retomados, com algumas condições, como a redução sustentada de novos casos de COVID-19, autorização pelas autoridades sanitárias locais, capacidade de tratar com eficiência todos os pacientes internados, números adequados de leitos, disponibilização de equipamentos de proteção individual suficientes para os profissionais envolvidos, previsão e abastecimento de medicações e suprimentos necessários e número adequado de funcionários sem o comprometimento da segurança. Além da testagem dos pacientes anteriormente à internação.

CONCLUSÃO

Conclui-se no presente artigo que as cirurgias plásticas sofreram reduções drásticas durante o período de pandemia, principalmente as cirurgias estéticas, porém as cirurgias reparadoras de lesões por pressão tiveram um aumento significativo, trazendo para esses profissionais um novo nicho de atuação. Em relação as cirurgias reparadoras oncológicas, nem todas elas puderam ser realizadas devido ao alto risco

de contagio para os pacientes, porém conforme recomendação, as cirurgias que implicavam iminente risco de vida ao paciente eram permitidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENÍTEZ, C. Y. *et al*. Adaptação a um cenário sem precedente: cirurgia durante o surto de COVID-19. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 47, 2020.

BORGES, K. S. *et al*. A telemedicina aplicada à cirurgia plástica: uma revisão integrativa. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, v. 36, n. 2, p.188-195, 2021.

BRANDÃO, B. L. *et al*. Importância da cirurgia plástica para mulheres mastectomizadas e o papel do Sistema Único de Saúde: revisão integrativa. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, v. 36, n. 4, p. 457-465, 2021.

BRITO, Beatriz Lassance; et al. COVID-19: como proceder na prática da cirurgia plástica no Brasil. O que sabemos até agora? **Rev. Bras. Cir. Plást**. 2020.

CUNHA, Marcelo Sacramento. **Perfil demográfico de clínica de cirurgia plástica e impacto da pandemia por covid-19**. Artigo apresentado a Faculdade Atualiza como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Gestão em Saúde (MBA), sob a orientação da professora Lorena Cerqueira. Salvador, 12 de Junho de 2021.

DIOGO, Nuno; et al. Como Retomar a Atividade Cirúrgica Eletiva em Ortopedia durante a Pandemia COVID-19? Revista Científica da Ordem dos Médicos. **Acta Med Port** 2021

ELIAS, C. T. *et al*. Reconstruções Auriculares Pós Traumáticas: Opções Terapêuticas Simples e Satisfatórias. **Arq. Catarin. Med.**, v. 51, n. 1, p. 222 – 227, 2022.

ESTEVÃO, A. COVID -19. **Acta Radiológica Portuguesa**, v. 32, n. 1, p. 5-6, 2020.

FILHO, Antoninho José Tonatto; et al. Mudança no perfil das cirurgias plásticas em um centro de trauma em época de pandemia covid-19. **Arq. Catarin. Med**. 2022jan-mar.

GOETZ, E. R.; GENTIL, C. G. Corpo Líquido: Problematizações Sobre Cirurgias Estéticas na Modernidade e Avaliações Psicológicas. In SILVA, E.; SANTOS, R. L. **Ciências da Saúde: Oferta, Acesso e Utilização 2**. Ponta Grossa: Atena, 2022.

JORGE, Azize Capucho; et al. Impactos que a pandemia acarretou no processo de cirurgia eletiva: uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, 2022.

LIMA, Alessandra; VIEIRA, Luciana. **Cirurgias eletivas e a pandemia covid-19.** Subsecretaria de Saúde Núcleo de Evidências. Goiás, GO – 25 de maio de 2020.

LUIZETI, Bárbara Okabaiasse; et al. Impact of the covid-19 pandemic on surgical procedures in brazil: a descriptive study. **Iniciação Científica CESUMAR** - jul./dez. 2021, v. 23, n. 2, p. 139.

MATIAS, C.M.C. et al. IMPACTO DA PANDEMIA NA CIRURGIA PLÁSTICA REPARADORA: O QUE A PANDEMIA NOS DEIXOU. **Revista Multidisciplinar Em Saúde**, 2(4), 331, 2022.

MORAIS, I. M. **Judicialização do Direito à Saúde nos Casos Privados de Cirurgia Reparadora Pós-Bariátrica**. 2020. Monografia (Bacharelado em Direito), Faculdade de Ciências Jurídicas e Sociais do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.

OLIVEIRA, T. C.; GONÇALVES, P. A.; LIMA, T. A. C. Adaptação da Lista de Verificação de Cirurgia Segura para o Contexto da COVID-19. **Enferm. Foco**, v. 11, n. 2, p. 114-120, 2020.

RIBEIRO, Renan Diego Américo; et al. Impacto socioeconômico da pandemia da COVID-19 entre cirurgiões plásticos do Brasil. **Rev. Bras. Cir. Plást**. 2022.

SANTOS, José Luís Guedes dos; et al. Como os hospitais universitários estão enfrentando a pandemia de COVID-19 no Brasil? **Acta Paul Enferm**. 2020.

SILVA, Leonardo Emilio; et al. Cirurgias eletivas no “novo normal” pós-pandemia da COVID-19: testar ou não testar? **Rev Col Bras Cir** 2020.

SILVA, Nayara Camila Alves; MOROÇO, Diego Marques; CARNEIRO, Pedro Silveira. O impacto da pandemia de COVID-19 no atendimento eletivo: experiência de um Hospital de nível terciário e Centro de Referência para a doença. **Revista Qualidade HC**, FMRP-USP, Ribeirão Preto, 2021.

SILVEIRA, Vinícius Gomes da; et al. Cirurgia reparadora no contexto da Covid-19: complicações evolutivas no tratamento de ferida complexa inguinal. **Rev. Bras. Cir. Plást**. 2020.

TREVILATO, D. D. *et al*. Centro Cirúrgico: Recomendações para o Atendimento de Pacientes com Suspeita ou Portadores de COVID-19. **Rev. Sobecc**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 187-193, 2020.

VILELA FILHO, A. S. *et al*. Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.1, p.1880-1901, 2022.

ZANELLA, Rafaela Koehler; VALENTE, Sibelie Souto; VALENTE, Denis Souto. Qual o papel dos testes rápidos de diagnóstico de COVID-19 IgM/IgG no pré-operatório de cirurgia plástica estética? **Rev. Bras. Cir. Plást**. 2021.

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS IMPACTOS DA COVID-19 NA SAÚDE MENTAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

Luiza Orrico Munhoz[1]

Dra. Marcela Loufti Amaro[2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: luizaamunhoz@hotmail.com

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

INTRODUÇÃO: A COVID-19, exigiu diversas medidas de restrição social, como o fechamento de creches e escolas, afetando diretamente a saúde mental de crianças e adolescentes, aumentando o número de pacientes com sintomas de ansiedade, depressão, estresse pós-traumático, mudança de comportamento, e outros. **OBJETIVOS:** Entender os impactos causados pela COVID-19 na saúde mental de crianças e adolescentes, especificar os principais transtornos psiquiátricos causados pela repercussão da pandemia nesses e os principais fatores que levaram ao desenvolvimento de sintomas psicopatológicos. **METÓDOS:** Trata-se de um estudo do tipo revisão bibliográfica, que incluiu artigos de 2019 a 2022 escritos em português, inglês e espanhol relacionados aos impactos da COVID-19 na saúde mental de crianças e adolescentes (6-18 anos). A busca desses foi realizada utilizando base de dados eletrônicas como MEDLINE e LILACS, por meio dos seguintes descritores: mental health, children, adolescents e COVID-19. **RESULTADOS:** Nessa pesquisa encontraram-se 23 artigos de revisão sistemática e após exclusão de artigos em duplicidade foram selecionadas as publicações mais relevantes, restando apenas os 11 artigos utilizados nesta revisão. Destaca-se o aumento e a variabilidade da prevalência de transtornos de saúde mental sendo essas: ansiedade (17,6% a 43,7%), depressão (6,3 a 71%), estresse pós-traumático (7-25%) e idealização suicida (29,7 a 31,3%). Alguns aspectos como solidão, perda de interação com colegas e mentores, amplificação do acesso a telas, dificuldades escolares e diminuição de atividade física são considerados desencadeantes. Já outros fatores como gênero feminino, morador de área rural e baixa renda são de risco. Não foram encontrados trabalhos intervencionistas relevantes para recuperação da saúde mental que possam ser aplicados em larga escala com eficácia para curto e longo prazo. **CONCLUSÃO:** É

essencial entender os efeitos da COVID-19 na saúde mental de crianças e adolescentes para que haja a implementação de medidas de recuperação para jovens afetados e prevenção para futuras pandemias.

Palavras chave: mental health, children, adolescents, COVID-19

1.INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2 (coronavírus), a qual deu início a uma pandemia em dezembro de 2019, em Wuhan, China. Devido à alta transmissibilidade dessa doença e aumento do número de mortes, foram impostas medidas de distanciamento e isolamento social em todo o mundo. Com isso, instituições educacionais, como creches e escolas foram fechadas, socialização e atividades de convívio diário passaram a ser virtuais, impactando tanto o aspecto físico, como psicossocial de todos, principalmente de crianças e adolescentes, interferindo no seu processo holístico de desenvolvimento[1].

Elharake, Jad A et al demonstraram que a brusca transição para um período de reclusão impactou negativamente na saúde mental de jovens, com o aumento no índice de depressão, ansiedade, estresse pós-traumático e idealização suicida.

Além do menor convívio social, a conversão do sistema educacional presencial para o virtual amplificou o acesso a telas[3], o que contribuiu ainda mais para uma mudança da rotina, alterando padrão de sono, aumentando irritabilidade, fadiga e insônia. O maior tempo livre e o fácil acesso aos equipamentos eletrônicos agravaram ataques de bullying virtual e conexão com sites inapropriados[4].

Ainda, resultado de estudos como o dos autores Oliveira, Júlia Meller Dias de et al, e Elharake, Jad A et al mostraram que fatores como: gênero feminino, baixa classe econômica, moradores de área rural, foram os que mais influenciaram na formação de sintomas psiquiátricos[1]. Outros fatores como a diminuição de atividade física, do rendimento escolar, e o medo de individuo ou familiar contraírem a doença foram determinantes para o desenvolvimento de estresse pós traumático e de sintomas de transtorno obsessivo compulsivo[5].

Apesar da extrema importância desse assunto para a qualidade de vida dos jovens, há uma escassez de estudos brasileiros e de estudos intervencionistas. Isso mostra uma lacuna no entendimento do impacto da saúde mental e reflete na importância de realização de novos trabalhos, principalmente se considerarmos que os danos causados serão duradouros. Entender os efeitos da pandemia na saúde mental de crianças e adolescentes é indispensável para que uma melhor qualidade de vida seja dada, com acompanhamento multiprofissional adequado[1].

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão bibliográfica, que incluiu artigos de 2019 a 2022 escritos em português, inglês e espanhol, que explanassem sobre os impactos da COVID-19 na saúde mental de crianças e adolescentes de 6-18 anos. Foram excluídos artigos que avaliem pacientes com doenças mentais previas e/ou que objetivem a saúde mental dos pais. A busca foi realizada utilizando base de dados eletrônicas MEDLINE e LILACS, por meio dos seguintes descritores: mental health, children, adolescents e COVID-19.

3.RESULTADOS

Nessa pesquisa encontraram-se 23 artigos de revisão sistemática nas seguintes bases de dados LILACS (n = 10) e MEDLINE (n = 13). Após a utilização dos critérios de exclusão, a leitura integral dos textos, e desconsiderando a ocorrência de duplicidades, obtiveram-se 13 artigos. Destes, foram selecionadas as publicações mais relevantes, restando apenas os 11 artigos utilizados nesta revisão de literatura.

Nos estudos constatamos que houve uma grande variação entre as prevalências das doenças de saúde mental, que afetaram crianças e adolescentes na pandemia, sendo essas: ansiedade (17,6% a 43,7%), depressão (6,3 a 71%), estresse pós-traumático (7-25%) e idealização suicida (29,7 a 31,3%). Essa variabilidade é explicada pela grande amostragem de estudos de regiões diversas e por diferentes definições de saúde mental utilizados. Outros sintomas relatados com frequência: insônia, medo e preocupação.

É notável, um padrão de fatores desencadeantes desses transtornos gerados por solidão, perda de interação com colegas e mentores, amplificação do acesso a telas, dificuldades escolares e diminuição de atividade física. Além disso concluímos que aspectos como gênero feminino, morador de área rural, e baixa renda, podem ser considerados fatores de risco para desenvolvimento de manifestações psicológicas.

Assim explicita-se a importância de estudos sobre esse tema para construção de medidas de prevenção e recuperação da saúde mental dessa população. A cerca disso, alguns poucos projetos experimentais foram colocados em práticas, porém não

houve confirmação da eficácia da aplicação em massa dos mesmos, evidenciando-se assim, a escassez de trabalhos intervencionistas com essa finalidade.

4.DISCUSSÃO

O avanço da pandemia causada pelo coronavírus iniciada em 2019 levou a um inesperado e forçado isolamento e interrupção de atividades essenciais presenciais, como o fechamento de creches e escolas[2]. Com isso, o senso de rotina de crianças e adolescentes foi afetado interferindo no aspecto físico e mental desses indivíduos os quais começaram apresentar sinais de prejuízo na saúde mental e no desenvolvimento[1].

Nesse estudo constatamos que além de relatos de sintomas mais brandos, já esperados, como insônia, preocupação e medo, observamos, principalmente, prevalência de transtornos mais graves como, ansiedade, depressão, estresse pós-traumático e idealização suicida.[6] Esses variaram sua proporção de 17,6% a 43,7%, 6,3 a 71%, 7-25% e 29,7 a 31,3 %, respectivamente. Essa variabilidade é explicada pela grande variação de amostras de estudos e de definições de saúde mental utilizados[1].

Um dos principais fatores para o aumento desses índices de declínio na saúde mental da população jovem, é o sentimento de solidão explicado pelas medidas de isolamento[2]. Um estudo mostrou que crianças e adolescentes estavam insatisfeitas com o nível de interação com os companheiros do dia a dia, resultando em uma sensação de volatilidade de relacionamentos com os colegas, e causando ansiedade[7]. Além disso, as interações com professores, mentores e parceiros são formas essenciais de jovens lidarem com situações estressantes, e, com o fechamento das instituições esse mecanismo foi impossibilitado levando a somatização de sintomas[3]

Ainda, a virtualização dos sistemas educacionais, a amplificação do acesso a telas e a internet causaram mudança no padrão de sono, e, indisposição para realização de atividades físicas levando a instabilidade química hormonal, o que acarretou em insônia e deterioração de humor.[5] Também foi associada a baixa habilidade em linguagens, performance escolar, social e emocional, impactando o bem estar psicológico.[9] A maior disponibilidade a internet também culminou em um

maior acesso a sites inapropriados e ao bullying online, exacerbando a vulnerabilidade mental dessa população.[4]

Além disso a insônia, a ansiedade de separação e a contaminação de pais foram as principais causas de transtorno do estresse pós-traumático (TSPT), nessa e em pandemias passadas[4]. Um estudo de Spring e Silman evidenciou que em situações de quarentena o estresse pós-traumático aumenta em 30 % em crianças, o qual foi manifestado por pesadelos, comportamento de esquiva e reações exageradas.[8] Ainda, o mesmo foi agravado pelo maior consumo de mídias e notícias sobre a pandemia, sendo que, quanto maior o consumo desse conteúdo, maior foi o nível de TSPT e depressão[7.]

Contudo, crianças e adolescentes associadas a algum fator como gênero feminino, baixa renda e moradia rural estão ainda mais susceptíveis a manifestarem prejuízo na saúde mental. [2] Segundo Júlia Meller Dias de et al, meninas foram mais afetadas durante a pandemia principalmente quando associada ao baixo desempenho escolar. A explicação para isso é que essas estariam mais vulneráveis aos eventos estressantes da vida.

Também, estudantes de área rural estariam mais propensos a terem maiores níveis de ansiedade e depressão por terem menor acesso a informações sobre saúde mental e a tecnologia. Da mesma forma, estudantes de baixa renda possuem recursos limitados para acompanhar a educação virtual intensificando a pressão sobre esses. Além de que, muitos desses dependiam da alimentação escolar, e com o fechamento das escolas, a incerteza de uma refeição reforçou a ansiedade. [2]

A associação de todos esses fatores posteriormente levou, ainda, ao aumento de idealização suicida e ao abuso de substâncias. Isso se deve a uma tentativa de lidarem com situações e emoções dolorosas, porém a concretização desses atos é extremamente perigosa, já que o cérebro ainda está em desenvolvimento podendo resultar em injuria física e em dependência química.[8]

Ademais, os estudos referiram que os sintomas de piora na saúde mental aumentam conforme a idade também aumenta, indicando que adultos sofreram maiores prejuízos devido a pandemia. No entanto, enquanto esses tendem a ter consequências a curto prazo, crianças e adolescentes tendem a ter, a longo prazo, e com maior intensidade. Isso ocorre, pois, essa última população enfrenta constante

evolução física e mental através de hábitos físicos, alimentares e capacitantes, e o estresse, extremamente tóxico ao ser, interrompe e distorce esse crescimento, levando a transtornos mentais, vícios e déficts.[8]

Com isso, algumas pesquisas desenvolveram programas com a finalidade de intervir na progressão dessas desordens, como o COPE (The Creating Opportunities for Personal Empowerment) o qual utiliza conceitos de terapia comportamental cognitiva para ser aplicado por professores, enfermeiros, e outros profissionais.[1] Outra organização vinculada a UNICEF desenvolveu ferramentas online para auxiliar na saúde mental via mensagem de texto. Porém não há informações se esses e outros projetos foram bem avaliadas, ou se foram efetivos.[8]

Enquanto não houverem pesquisas intervencionistas com resultados realmente satisfatórios para serem aplicados em larga escala por instituições, governos e organizações, podemos utilizar de práticas já conhecidas para suavizar impactos a longo prazo,, como, terapias cognitivas, yoga e a meditação[9,]Além disso está esclarecido que desordens do ciclo circadiano são precedentes para doenças mentais, assim, a disseminação sobre higiene do sono e atividade física são indispensáveis para regulação emocional[11.]

5.CONCLUSÃO

Conforme relatado ao longo desse artigo, a pandemia por COVID 19 levou ao fechamento de serviços essenciais como instituições acadêmicas culminando em isolamento social de crianças e adolescentes. Esse ato desencadeou uma série de condições como solidão, perda de interação com colegas e mentores, amplificação do acesso a telas, dificuldades escolares e diminuição de atividade física, culminando em aumento de doenças de saúde mental nessa população.

Desde os transtornos mais brandos como medo, preocupação e insônia, até os mais desafiadores, como depressão, ansiedade, estresse pós traumático, todos impactam a vida e o processo holístico de desenvolvimento de menores, podendo levar a prejuízos severos a curto e longo prazo, como idealização suicida e a dependência de substâncias químicas.

Por fim, é essencial entender os efeitos da COVID-19 na saúde mental de crianças e adolescentes para que haja a implementação de medidas preventivas e de recuperação da saúde mental desses indivíduos afetados. Essa intervenção deve ser eficaz e específica para faixa etária e focada em consequências da pandemia, a fim de prevenir a progressão de distúrbios emocionais e de personalidade já que essa é a fase crítica desses acontecimentos.

REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Oliveira, Júlia Meller Dias de et al. “Mental health effects prevalence in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review.” Worldviews on evidence-based nursing vol. 19,2 (2022): 130-137. doi:10.1111/wvn.12566

Elharake, Jad A et al. “Mental Health Impact of COVID-19 among Children and College Students: A Systematic Review.” Child psychiatry and human development, 1–13. 11 Jan. 2022, doi:10.1007/s10578-021-01297-1

Nearchou F, Flinn C, Niland R, Subramaniam SS, Hennessy E. Exploring the Impact of COVID-19 on Mental Health Outcomes in Children and Adolescents: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(22):8479. Published 2020 Nov 16. doi:10.3390/ijerph17228479

Marques de Miranda, Debora et al. “How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents?.” International journal of disaster risk reduction : IJDRR vol. 51 (2020): 101845. doi:10.1016/j.ijdrr.2020.101845

Okuyama J, Seto S, Fukuda Y, et al. Mental Health and Physical Activity among Children and Adolescents during the COVID-19 Pandemic. Tohoku J Exp Med. 2021;253(3):203-215. doi:10.1620/tjem.253.203

Viner R, Russell S, Saulle R, et al. School Closures During Social Lockdown and Mental Health, Health Behaviors, and Well-being Among Children and Adolescents During the First COVID-19 Wave: A Systematic Review. JAMA Pediatr. 2022;176(4):400-409. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5840

Samji H, Wu J, Ladak A, Vossen C, Stewart E, Dove N, Long D, Snell G. Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth - a systematic review. Child Adolesc Ment Health. 2022 May;27(2):173-189.

Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, Abdul Rahim K, Das JK, Salam RA, Lassi ZS. Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 26;18(7):3432.

Marchi J, Johansson N, Sarkadi A, Warner G. The Impact of the COVID-19 Pandemic and Societal Infection Control Measures on Children and Adolescents' Mental Health: A Scoping Review. Front Psychiatry. 2021 Sep 6;12:711791.

Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, Linney C, McManus MN, Borwick C, Crawley E. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2020 Nov;59(11):1218-1239.e3.

L. Ma, M. Mazidi, K. Li, Y. Li, S. Chen, R. Kirwan, H. Zhou, N. Yan, A. Rahman, W. Wang, Y. Wang Prevalence of mental health problems among children and adolescents during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis J. Affect. Disord., 293 (2021), pp. 78-89

NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Maria Helena Mendonça Guimarães[1]
Dr. Marcelo Luiz Abramczyk[2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: mahelenamg@hotmail.com.br;

[2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: pacientes em tratamento de neoplasias malignas são frequentemente submetidos a diversas sessões de quimioterapia, que levam a períodos transitórios de imunossupressão medular. A neutropenia torna os pacientes muito mais susceptíveis a quadros infecciosos potencialmente graves, que são a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população. Sendo assim, é de extrema importância que o diagnóstico e a intervenção correta sejam realizados precocemente. **Objetivo:** esse estudo tem como objetivo compreender melhor o manejo terapêutico aplicado em pacientes pediátricos em tratamento oncológico que apresentam Neutropenia Febril. **Método:** por intermédio de uma revisão de literatura realizada nas bases de dados: DEDALUS, SciELO, MEDLINE, LILACS, no período de 2012-2020. **Resultado:** obtivemos 07 artigos no total que correspondiam aos critérios de inclusão/exclusão já previamente estabelecidos. **Conclusão:** diante dos resultados desta pesquisa conclui-se que a Neutropenia Febril em pacientes pediátricos em tratamento oncológico é uma situação grave que deve ser avaliada com a devida atenção e cuidado.

Palavras-chave: Neutropenia, Febre, Quimioterapia, Infecção, Criança

INTRODUÇÃO

Robinson (2016) relata que a febre, em pacientes acometidos de câncer, deve ser definida como temperatura maior do que 38 graus em uma medida, ou temperatura acima de 37,8 graus mantida por uma hora. Para o autor a neutropenia, por sua vez, nesse contexto é definida por uma contagem de neutrófilos inferior a 500/mm³ ou entre 500-1.000/mm³ e com tendência a queda nas próximas 48 horas.

Dubos (2012), em seus estudos, descreve que os pacientes em tratamento de câncer são submetidos a diversas sessões de quimioterapia, o que ocasionam períodos de imunossupressão medular, sendo esses episódios geralmente transitórios, essa condição se inicia entre o décimo e o décimo quarto dia após a realização do tratamento quimioterápico, tendo como principais características a presença de anemia, plaquetopenia e leucopenia, que ocorre, principalmente, devido à queda importante do número de neutrófilos, os quais são fundamentais no mecanismo de defesa inata do organismo humano, na resposta aos processos inflamatórios e infecciosos.

Nesse contexto, é importante ressaltar que a neutropenia, torna os pacientes mais susceptíveis a infecções bacterianas e oportunistas, pois as células de defesa do organismo estão em níveis extremamente baixos. Esses quadros infecciosos são a principal causa de morbidade e mortalidade de crianças com câncer em tratamento quimioterápico.

Ainda citado Dubos (2012), a neutropenia deve ser classificada em níveis de complexidade do caso, devendo ser considerado o número absoluto de neutrófilos: sendo considerada leve, se o número de neutrófilos se encontra entre 1.000 e 1.500/mm³; moderada, se número de neutrófilos entre 500 e 1.000/ mm³; e grave, se número de neutrófilos abaixo de 500/mm³.

Assim, o paciente pediátrico neutropênico com maior risco de apresentar infecções são os que apresentam neutropenia grave ou moderada, com prognóstico de piora prevista para os próximos dois dias. Essa condição acontece devido ao tratamento quimioterápico em que o paciente está submetido.

Basu (2005), relata que cerca de um terço dos pacientes pediátricos, em tratamento oncológico, desenvolvem neutropenia apresentando um quadro febril, para os autores essa condição se caracteriza como a síndrome de neutropenia febril.

Como as infecções bacterianas e oportunistas são as principais responsáveis pela piora e consequentemente o óbito dos pacientes pediátricos acometidos de câncer, a neutropenia febril deve ser considerada uma emergência pediátrica e oncológica, sendo primordial que o diagnóstico e início da terapêutica sejam realizados precocemente.

Sabendo-se que a neutropenia febril em pacientes pediátricos em tratamento oncológico é um evento grave que pode levar à morte, a intervenção correta e adequada pode reverter esse quadro proporcionando ao paciente uma maior sobrevida.

Essa pesquisa visa contribuir para o aprimoramento de acadêmicos do curso de Medicina e profissionais da área da saúde, na assistência ao paciente em tratamento oncológico que apresente quadros de neutropenia febril, tendo como objetivo analisar o atendimento e conduta terapêutica aplicada em pacientes pediátricos em tratamento oncológico, que apresentam neutropenia febril, descrevendo a conduta terapêutica aplicada e identificando o adequado manejo terapêutico, visando uma melhor compreensão das dificuldades enfrentadas na correta aplicação da conduta terapêutica preconizada. Além de discutir as principais mudanças recentes no padrão etiológico das infecções em crianças neutropênicas febris.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, descritivo, do tipo revisão bibliográfica narrativa, de abordagem qualitativa, por meio da identificação, leitura e síntese dos resultados de artigos científicos.

A busca desses artigos foi realizada entre os meses de abril a julho de 2022 por meio das fontes de busca constituídas pelos recursos eletrônicos nas bases de dados: Biblioteca Digital da USP (DEDALUS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando-se os descritores: Neutropenia; Febre; Quimioterapia; Infecção; Criança.

Depois dos artigos terem sido identificados, estes foram analisados criticamente, com base nos critérios de inclusão: estudos que abordassem especificamente a temática proposta; artigos disponíveis na íntegra nas bases de

dados selecionadas; em língua portuguesa; e publicados nos últimos dez anos (2012-2022).

Os critérios de exclusão foram: publicações veiculadas apenas em seu resumo; além dos artigos duplicados nas bases citadas; e publicações do tipo editoriais, notas ao editor, ou a ausência do artigo na íntegra *on line* assim como a completa ausência dos descritores citados anteriormente.

Após leitura dos títulos, resumos, palavras-chave, excluindo-se os artigos repetidos, chegou-se a um número de 07 (sete) artigos que atendiam aos critérios de inclusão/exclusão estabelecidos.

Foram elencados os artigos que são parte da amostra, estes foram registrados em ficha própria contendo dados do periódico, base de dados, idioma, ano de publicação, objetivos, resultados e conclusões.

Os resultados estão apresentados por meio de tabela que contemplou as principais características dos artigos utilizados na pesquisa, e que estão a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 3 artigos na base de dados SCIELO, 2 artigos na base de dados LILACS, 1 artigos na base de dados DEDALUS e 1 artigos na base de dados MEDLINE que responderam ao objetivo, totalizando 07 artigos que estão descritos no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1 – Artigos científicos que versam sobre neutropenia febril em pacientes pediátricos em tratamento oncológico

Autor	Ano	Objetivo
Tatiane Bertella; Siomara Regina Hahn.	2020	Identificar estudos clínicos randomizados que comparam diferentes tratamentos para NF em pacientes oncológicos pediátricos.
Rafaela Almeida Silva; Yasmim Talita de Moraes Ramos; Maria Rayane da	2020	Avaliar o conhecimento dos enfermeiros diante da neutropenia febril em pacientes pediátricos com diagnóstico de neoplasia maligna.

Silva Santiago; Maria Theresa Camilo de Lima; Nauã Rodrigues de Souza; Mariana Boulitreau Siqueira Campos Barros; Magaly Bushatsky		
Ana Luiza Tainski de Azevedo; Leticia Machado Acosta; Juliana Batistelo; Mateus Lusa Bordin; Luiz Telmo Romor Vargas.	2018	Evidenciar que o diagnóstico da neutropenia febril auxilia na determinação da etiologia provável e na escolha da terapia antimicrobiana mais adequada.
Letícia Maria Acioli Marques; Adriana Maria P. Sousa Silva; Priscila C. Pimentel Germano; Ana Paula Cordeiro Lima; Fabianne Carlesse.	2018	Analisar os episódios de NF em pacientes pediátricos oncológicos quanto à classificação de risco infeccioso e adequação da primeira dose de antimicrobiano, classificação do episódio febril de acordo com o protocolo institucional e a mortalidade.
Aline da Silvia Moraes de Souza; Edith Pimentel Cordeiro De Almeida; Graziela Andrade	2015	Evidencia a importância do papel da equipe de reduzir os riscos de infecção por microrganismos no paciente neutropênico, evidenciando que a equipe bem preparada pode-se prestar um atendimento de qualidade, minimizando riscos à saúde do paciente durante a internação hospitalar.

Erika Gonçalves Leitão; Renata de Sá Barreto Pontes.	2019	Analisar o manejo terapêutico em pacientes oncológicos pediátricos internados com neutropenia febril.
Paula Andrade Alvarez; Eitan Naaman Berezin; Marcelo Jenné Mimica.	2014	Evidenciar que a neutropenia torna os pacientes muito mais susceptíveis a quadros infecciosos potencialmente graves, que são a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população.

No que se refere aos estudos que abordaram a neutropenia em pacientes oncológicos pediátricos o estudo de Silva *et. al.* (2020), relata que a ocorrência da neutropenia febril requer a presença de profissionais de saúde altamente qualificados e detentores do melhor conhecimento tanto prático, quanto teórico, baseado em evidências científicas.

Ideia corroborada por Azevedo *et. al.* (2018) que enfatiza que os episódios de neutropenia febril são condições que caracterizam emergência médica, devendo ser avaliados criteriosamente em todo paciente oncológico em tratamento quimioterápico. Anamnese e exame físico minuciosos são imprescindíveis na sua investigação, e para um melhor tratamento e, consequentemente, para uma melhora no quadro de saúde do paciente.

Assim, Alvarez, Berezin e Mimica (2014), descrevem que a neutropenia pós-quimioterapia está associada a infecções potencialmente graves em pacientes com câncer, com alta probabilidade de evolução desfavorável caso a intervenção médica não seja realizada o mais rapidamente possível.

Souza, Almeida e Andrade (2015) ressaltam que durante o período de quimioterapia o paciente encontra-se fragilizado, com saúde debilitada, pois utiliza-se de uma droga que atinge não somente as células neoplásicas, mas também as demais células do corpo o que torna o paciente susceptível as infecções recorrentes e com efeitos diretos na qualidade de vida da criança, com alterações de sua rotina e necessidade de internações prolongadas.

Nesse contexto Marques *et. al.* (2018) descrevem em seus estudos que a administração do antibiótico, avaliando-se o risco da criança, em até uma hora da

identificação da febre nos casos de neutropenia em pacientes oncológicos pediátricos, possui um impacto positivo, possibilitando um melhor prognóstico.

Ademais, Leitão e Pontes (2019) defendem que o principal esquema terapêutico empírico utilizado no tratamento de neutropenia febril em pacientes oncológicos pediátricos seria Piperaciclina/Tazobactam em monoterapia, mostrando-se um esquema seguro e eficaz. Porém as autoras relatam que é de suma importância que sejam realizados mais estudos, em especial no Brasil, para avaliar o manejo terapêutico mais adequado dessa enfermidade.

Bertella e Hahn (2020), argumentam que o antimicrobiano mais frequentemente utilizado no tratamento da neutropenia febril foi Piperaciclina/Tazobactam, seguido de Amoxacilina/Clavulanato. As autoras alertam que não houve diferença significativas na evolução no quadro de saúde dos pacientes, porém é necessário que seja observado o tempo de internação, contagem absoluta de neutrófilos, presença de febre e outras condições clínicas para a escolha mais adequada do antimicrobiano, devendo ser evitado o uso irracional de qualquer antimicrobiano.

CONCLUSÃO

O quadro neutropênico pode estar associado a picos febris e exigir atendimento médico em caráter de urgência, sendo que a febre pode ser de etiologia bacteriana ou resultante de outros patógenos, no presente estudo evidenciou-se que a neutropenia febril pós-quimioterapia é uma condição de saúde grave, estando geralmente associada a infecções oportunistas, levando os pacientes a um quadro clínico grave.

Os autores relatam que o reconhecimento da neutropenia febril, nas primeiras horas de febre, proporciona uma melhora significativa no quadro clínico do paciente, sendo importante a identificação dessa condição clínica rapidamente, sendo que as infecções virais e fúngicas devem ser consideradas para a determinação do tratamento com a classe de medicamentos correta.

Assim, é necessário que sejam colhidos os relatos clínicos completos do paciente em sua admissão, devendo este incluir as características da febre, sintomas associados, presença ou não de cateteres, comorbidades, cirurgias realizadas e principalmente informações sobre o último ciclo de quimioterapia recebido, durante o

tratamento é necessário que o médico realize o exame físico diariamente, monitoramento dos exames laboratoriais e checagem das culturas.

Ademais, a neutropenia febril é uma das principais causas de óbito em pacientes oncológicos, sendo a taxa de mortalidade estando entre 2 a 3% em pacientes que recebem tratamento antimicrobiano, e de até 50% em pacientes que não receberam antibióticos nas primeiras 48 horas.

Diante disso conclui-se que a neutropenia febril em pacientes oncológicos pediátricos é uma condição grave que deve ser considerada em qualquer episódio de febre, devendo o médico, bem como a equipe, realizar o correto diagnóstico e intervenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ, P. A.; BEREZIN, E. N.; MIMICA, M. J. **Etiologia das infecções em crianças com neutropenia febril pós-quimioterapia**. Disponível em: https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/177. Acesso em: 15 mai. 2022.

AZEVEDO. A. L. T.; ACOSTA, L. M.; BATISTELO, J.; BORDIN, M. L. VARGAS, L. T. R. **Neutropenia febril em pacientes pediátricos com câncer**. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881074/neutropenia-febril-em-pacientes-pediatricos-com-cancer.pdf#:~:text=A%20neutropenia%20febril%20%C3%A9%20uma,sendo%20classificada%20como%20emerg%C3%AAncia%20m%C3%A9dica. Acesso em: 11 abr. 2022.

BASU S.K.; FERNANDEZ I.D.; FISHER S.G; ASSELIN B.L; LYMAN G.H; **Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer**. J Clin Oncol. 2005; 23:7958-66.

BERTELLA, T. HAHN, R. **Manejo de neutropenia febril em pacientes onco-hematológicos pediátricos: uma revisão sistemática**. Disponível em: https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/14581. Acesso em: 18 abr. 2022.

CAVALCANTE, M.C.; ROSA, I.S.R.; TORRES, F.; **leucemia linfoide aguda e seus principais conceitos**. Rev.Cient. FAEMA, v. 8, n. 2, jul./dez., 2017. ISSN: 21794200. Available in: http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v8i2.578. Acesso em 25 mai. 2022.

DELEBARRE M, MACHER E, MAZINGUE F, MARTINOT A, DUBOS F. **Which decision rules meet methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic review and analysis. Pediatr Blood Cancer**. 2014;61(10):1786-91.

DUBOS F, DELEBARRE M, MARTINOT A. **Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia**. Curr. Opin Hematol. 2012;

LEITÃO, E. G.; PONTES, R. S. B. **Análise da antibioticoterapia em pacientes oncológicos pediátricos com neutropenia febril: revisão integrativa**. Disponível em: https://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/handle/set/2738?show=full. Acesso em: 15 mai. 2022.

MARQUES, L. M. A.; SOUZA, A. M. P.; GERMANO, P. C. P.; LIMA, A. P. C. CARLESSE, F. **Análise dos episódios de neutropenia febril em um centro de referência em oncologia pediátrica**. Disponível em: https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/177. Acesso em: 18 mai. 2022.

MENDES AV, SAPOLNIK R, MENDONÇA N. **Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepse em oncologia pediátrica**. J Pediatr (Rio J). 2007;83(2) Suppl:S54-63.

PEDROSA, F.; LINS, M.. **Leucemia linfóide aguda: uma doença curável**. Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife , v. 2, n. 1, p. 63-68, Apr. 2002 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292002000100010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 mai. 2022.

ROBINSON, P.D. et al.; **Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials**. J Clin Oncol. 2016 Jun 10;34(17):2054-60. Available in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022114. Access in 20 mai. 2022.

SILVA, R. A.; RAMOS, Y. T. M.; SANTIAGO, M, R, S.; LIMA, M. T. C.; SOUZA, N. R.; BARROS, M. B. S. C.; BUSHATSKY, M. **Avaliação do Conhecimento dos Enfermeiros sobre neutropenia febril em crianças com câncer**. Disponível em:

https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/52839. Acesso 21 abr. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; **Atuação do pediatra: epidemiologia e diagnóstico precoce do câncer pediátrico**. Soc. Bras. Pediatria. Rio de Janeiro, Doc. Cient., 2017. Available in https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/publicacoes/C-DocCientificoOncologia-Epidemiol-30-mar-17.pdf. Acesso em: 27 mai. 2022.

_____; **Diretrizes para o manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes com câncer**. Soc. Bras. Pediatria. Rio de Janeiro, Doc. Cient., 2018. Available in: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Oncologia____20942dDiretrizes_manejo_inicial_neutropenia_febril_pos_quimio__003_.pdf. Acesso em: 27 mai. 2022.

SOUZA, A. S. M. ; ALMEIDA, E. P. C.; ANDRADE, G. **Cuidados de enfermagem nos pacientes neutropenico febril em unidade de oncologia pediátrica**. Disponível em: http://bibliotecaatualiza.com.br/arquivotcc/EPN/EPN14/SOUZA-aline-ALMEIDA-edith-ANDRADE-graziela.pdf. Acesso em 20 mai. 2022.

IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS PALIATIVOS EM NEONATOLOGIA

Maria Luiza Rodrigues Nascimento [1]

Prof. Dra. Claudia Malisano Barreto [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: malurodriguesn1998@gmail.com.br; [2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: Crianças necessitam de Cuidados Paliativos todos os anos, e requerem uma equipe multidisciplinar, treinada e capacitada a cuidar de aspectos físicos, psicológicos e espirituais. Em Pediatria e Neonatologia, esse cuidado deve ser estendido para seus familiares e cuidadores, uma vez que esses estão fortemente envolvidos na tomada de decisões, no sofrimento, no processo da doença e no seu desfecho, porém sua implementação enfrenta resistências devido à falta de treinamento e conhecimento dos profissionais de saúde sobre o tema, falha na comunicação destes com as famílias e mesmo entre si. **Objetivos e metas:** Revisão da literatura sobre a importância e impacto do Cuidado Paliativo em Neonatologia, avaliando a necessidade da ampliação do cuidado, o papel da família e de uma equipe especializada. **Metodologia:** Revisão Integrativa da Literatura com buscas nas bases de dados PubMed, Scielo e site da Residência Pediátrica e Documentos da Sociedade Brasileira de Pediatria, utilizando os descritores: neonatology, palliative care, newborn, children. Os critérios de inclusão foram artigos na íntegra de 2002 a 2022, em inglês e português, resultantes da pesquisa utilizando os filtros descritores. **Resultados:** Dentre todos os artigos encontrados, 9 foram selecionados, sendo os mais relevantes com foco em neonatologia, e ainda o Manual de Cuidados Paliativos da Academia Nacional de CP, Código de Ética Médica, Atlas Global de Cuidados Paliativos da OMS e Livro do Cremesp. **Conclusão:** Para atingir padrões ideais de Cuidados Paliativos Neonatais, o treinamento, a melhora na comunicação, tanto entre a equipe multiprofissional, quanto com a família, o manejo da dor e das complicações desses pacientes são essenciais. Mesmo com uma crescente de estudos e da tecnologia nos últimos anos, ainda há muito o que ser aprofundado sobre o tema e assim, aprimorar

os cuidados para os que hoje são negligenciados no mundo paliativo, os Recém Nascidos e suas famílias.

Palavras-chave: cuidado paliativo; neonatologia; recém-nascido; criança

INTRODUÇÃO

A definição de Cuidados Paliativos (CP) tem se modificado ao longo dos anos, sendo publicada a sua primeira definição em 1990 pelo Comitê de Câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS), embora uma definição destinada apenas para pacientes no fim da vida (MATSUMOTO, 2012). Essa, foi revisada em 2002 e substituída pela atual (CONNOR et al, 2020)

No Brasil, os cuidados paliativos foram normatizados a partir da Portaria 3535, de 2 de setembro de 1998, que realizou o cadastramento de todas as instituições que trabalhavam com cuidados paliativos em oncologia. Depois dela, a portaria nº 19, de 3 de janeiro de 2002, inseriu no Sistema Único de Saúde (SUS) o Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos (IGLESIAS et al, 2016). O documento de 2018 da Academia Nacional de Cuidados Paliativos, mostra que mais de 50% dos serviços de CP do Brasil iniciaram suas atividades no ano de 2010, e apenas 21% de todos os 177 serviços cadastrados atendem à pediatria. (ACADEMIA NACIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS, 2018)

Em todo o mundo, estima-se que mais de 56,8 milhões de pessoas necessitem de cuidados paliativos todos os anos, e pelo menos 7% são crianças. Crianças com HIV/Aids e malformações congênitas representam quase 46% dessa necessidade, seguido por crianças com prematuridade extrema e trauma de nascimento (18%). (KNAUL et al, 2020). Se tratando da morte na faixa etária pediátrica, mais de 50% ocorrem no período neonatal, e no 1º ano de vida, e uma lista de diagnósticos graves propostos na literatura científica atual pode ser ponto de disparo da entrada de Cuidados Paliativos, mas ainda carecem de protocolos que dêem início e norteiam ações das equipes no sentido desses cuidados (SANTANA et al, 2019).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é avaliar o impacto e a importância dos Cuidados Paliativos na Neonatologia, compreendendo as dificuldades, resistências e necessidades das famílias durante o curso da doença e no luto, e da necessidade de treinamento dos profissionais de saúde e da propagação do assunto para quebra de paradigmas.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente artigo consiste em um estudo de Revisão Integrativa da Literatura, seguindo cinco etapas sendo elas: (1) Investigação do tema e levantamento das perguntas norteadoras; (2) Identificação do material e seleção dos textos de interesse; (3) Compilação do material selecionado; (4) Síntese e análise dos dados; (5) Redação da revisão bibliográfica.

A pergunta norteadora do estudo foi: Onde estamos nos Cuidados Paliativos em Neonatologia e o que podemos melhorar?

Os dados foram coletados a partir de artigos disponíveis nas bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), PubMed e *site* da Residência Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Adicionalmente, foram analisados o Atlas da Organização Mundial da Saúde (OMS), da Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP) e o Código de Ética Médica (CEM).

Os descritores utilizados nas plataformas de pesquisa foram: palliative care, neonatology, newborn, children utilizando o operador boleanos AND para cruzar os descritores da seguinte forma: “palliative care” AND “neonatology”, “palliative care” AND “newborn”, ”palliative care” AND ”children”

Os critérios de inclusão propostos foram: publicações resultantes de pesquisa utilizando os filtros descritores, em bases de dados nacionais e internacionais, publicados em português e inglês, nos anos de 2002 até 2022 e disponíveis na íntegra, sendo os critérios de exclusão: documentos que não estavam de acordo com os objetivos deste trabalho, anteriores ao ano de 2002 e duplicados nas bases de dados.

RESULTADOS

Após pesquisas de artigos nas bases de dados, com os descritores e a partir de 2002, foram obtidos os resultados e identificados os artigos mais relevantes com base nos critérios de inclusão e exclusão.

Ao final, 9 artigos, resumidos no Quadro 2, foram utilizados para a presente revisão, esses apresentavam o foco principal e maior relevância em neonatologia, pois na literatura sobre Cuidados Paliativos, mesmo com uma evidente crescente das publicações ao longo dos anos (Gráfico 1), ainda se observa uma grande quantidade de estudos voltados para a área de oncologia.

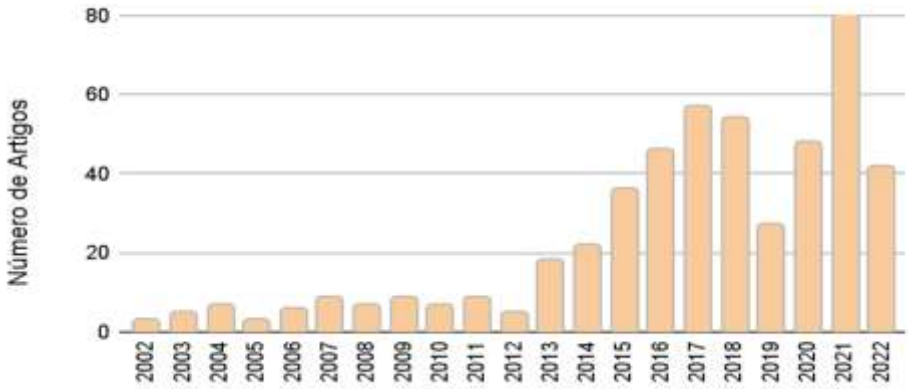
Quadro 2 - Resumo dos Artigos Usados

Autor	Principais Achados	Tipo de Estudo
Carter BS, et al 2004	Analisando 105 crianças que receberam cuidados de final de vida, 87% estavam em cuidados intensivos na hora da morte, a maioria das mortes ocorreu na UTI da pediatria (56%) seguida da UTI neonatal (31%). Medicação para dor foi recebida por 90% nas últimas 72 horas de vida e 55% receberam medidas adicionais de conforto. A dor foi o principal sintomas registrado. A documentação da dor, avaliação e gestão dos sintomas pode ser melhorada, mas requer novas ferramentas.	Estudo retrospectivo
Catlin A and Carter B, 2002	Recomendações baseadas em consensos com descrição de cuidado paliativo, candidatos, planejamento e educação para iniciar o serviço, relação entre comunidade e centros terciários, apoio ótimo aos componentes de morte neonatal, cuidados familiares, retirada da ventilação mecânica, dor e gestão de sintomas. Recomendações quando a morte não ocorre após a cessação de intervenções, cuidados de acompanhamento familiar e o apoio contínuo da equipe.	Estudo Delphi
Himelstein BP, 2006	Muitas das recomendações são extrapoladas a partir de estudos com adultos, deixando a pediatria atrasada em relação a investigação da dor e gestão de sintomas. Filosofia básica e o direito da tomada de decisão informada, coordenação do cuidado e conforto do paciente devem ser prioridade máxima. O futuro dos cuidados paliativos pediátricos dependerá da continuação da investigação, educação e advocacia para melhorar os cuidados da criança com condições de risco de vida.	Revisão Bibliográfica
Iglesias SBO et al, 2016	A participação da família e da equipe multiprofissional leva a qualidade da assistência. O processo decisório compartilhado é a estratégia ideal para melhores escolhas. A boa comunicação leva a melhores chances dos pais ressignificarem a morte de maneira menos patológica. Os profissionais têm dificuldade de determinar limite para intervenções e início de Cuidados Paliativos nos recém nascidos na Unidade de Terapia Intensiva. Os Cuidados Paliativos Pediátricos estão	Revisão Bibliográfica

	normalizados na configuração formal da Medicina brasileira.	
Piva JP et al, 2011	A falta de conhecimento e treinamento adicionado aos receios legais são os principais motivos para as decisões de final de vida em crianças com doença em fase terminal serem centradas na opinião médica e com escassa participação da família. O atual código de ética médica dá suporte para decisões desde que consensuais com a família. O diálogo franco com familiares em relação ao diagnóstico, prognóstico, terapêutica e cuidados paliativos devem ser graduais para definir melhor estratégia. O tratamento centrado no bem estar da criança com envolvimento da família é a base para o sucesso do tratamento paliativo em criança em final de vida.	Revisão Bibliográfica
Prestes AC, 2005	Trabalho conduzido em UTI neonatal de 4 centros universitários de São Paulo, onde no período, foram internados 91 recém-nascidos. Apenas 25% receberam alguma dose de analgésico. Não foi administrada nenhuma medicação para o alívio da dor aguda durante eventos dolorosos. De 17 recém-nascidos submetidos a procedimentos cirúrgicos, somente 9 receberam analgésicos no pós-operatório. Ventilação mecânica elevou em 6,9 vezes, e a de dreno de tórax em 5 vezes a chance do recém-nascido receber alguma dose de analgésico. Há necessidade de melhorar a formação dos profissionais de saúde para diminuir a distância entre os conhecimentos científicos a respeito da dor no recém-nascido e a prática clínica.	Coorte prospectiva
Rothschild CB and Derrington SF, 2020	Os cuidados paliativos são melhor integrados de forma escalonada com a unidade de terapia intensiva pediátrica. Os pacientes das Unidades de terapia Intensiva Pediátrica e suas famílias merecem excelente gestão de sintomas, comunicação de alta qualidade, ajuda nas decisões e cuidados competentes e compassivos no final da vida. As equipes de Terapia intensiva pediátrica e especialistas em cirurgia devem colaborar para fornecer níveis básicos de tais cuidados e para introduzir serviços de cuidados paliativos especializados quando indicado.	Revisão Bibliográfica
Santana VTS et al, 2019	Foram avaliados 262 prontuários de pacientes que internaram na UTI neonatal. Destes, 196 evoluíram bem sendo excluídos da indicação de paliativos, 42 foram a óbito e 24 tinham hipótese diagnóstica de doença	Estudo Retrospectivo

	limitante de vida, mas evoluíram estáveis e receberam alta. Os que foram a óbito, mesmo em processo de morte com bomba de infusão contínua de drogas de reanimação, sofreram manobras de ressuscitação. Nenhum dos recém-nascidos foi acompanhado pela equipe de cuidados paliativos, pois não houve solicitação dos neonatologistas. Observou-se uma população com indicação de cuidados paliativos que não recebeu este cuidado. Foi realizado fluxograma norteador com critérios de elegibilidade para cuidados paliativos, visando auxiliar na decisão e acionamento da equipe.	
Valadares MTM et al, 2013	O estudo revisa aspectos da abordagem paliativa. A integração da medicina paliativa à terapêutica curativa pode proporcionar melhor qualidade de vida para as famílias e para as crianças com doenças crônicas e ameaçadoras. Reconhecer e tratar os sintomas nos pacientes, equipe multidisciplinar, desenvolver bom relacionamento entre equipe, família e pacientes e discutir questões relacionadas ao final da vida são fundamentos básicos. Em todos os níveis de atenção, o profissional de saúde irá lidar com esse novo perfil de paciente. Instituir esse tema no processo de formação do médico é uma necessidade, visando proporcionar vida e morte dignas aos pacientes.	Revisão Bibliográfica

Gráfico 1 - Resultado no PubMed ao usar os descritores "palliative care" AND "neonatology"



Adicionalmente utilizou-se o Manual de Cuidados Paliativos da Academia Nacional de Cuidados Paliativos, incluindo o Panorama no Brasil de 2018 da mesma academia, o atual Código de Ética Médica (2010), o Atlas Global de Cuidado Paliativo da Organização Mundial da Saúde (OMS), Livro do Institute of Medicine (IOM) e Livro de Cuidados Paliativos do Conselho Regional de Medicina de São Paulo (Cremesp), para melhor abordagem do tema.

DISCUSSÃO

Com o passar dos anos, ocorreram grandes avanços na Medicina, perpetuando modificações em vários setores, incluindo a Neonatologia, e os estudos mostram o aumento na sobrevida de muitos recém-nascidos, no entanto, tornando-os mais propícios a apresentarem inúmeras morbidades ao longo da vida. Dessa forma, com um novo perfil de paciente, é importante uma nova abordagem por parte dos profissionais, uma vez que, devem levar em conta a abordagem holística do paciente, considerando os aspectos psíquicos, físicos e espirituais, ou seja, proporcionar a todos os Cuidados Paliativos em conjunto com tratamento curativo. (VALADARES et al, 2013 ; PIVA et al, 2011 ; SANTANA et al, 2019)

Mesmo ainda com poucos trabalhos de Cuidados Paliativos na área neonatal, observa-se que a abordagem de sintomas no recém-nascido, é essencial para um melhor cuidado, uma vez que, o manejo ineficaz está associado a um enorme sofrimento do paciente e sua família, principalmente nos últimos dias de vida. Assim, para atingir padrões ideais de Cuidados Paliativos, levando maior qualidade de vida para o paciente e sua família, diante de uma doença ameaçadora, todos os profissionais, especialistas em cuidados paliativos ou não, devem saber reconhecer a importância e a necessidade desse trabalho multiprofissional, levando em conta que o manejo de sintomas e a comunicação são essenciais para tal finalidade. (SANTANA et al, 2019 ; PRESTES et al, 2005 ; VALADARES et al, 2013)

Dentre os estudos levantados, observa-se ainda a dificuldade de comunicação entre os profissionais das equipes multidisciplinares, e assim uma pior coordenação do cuidado e pior resultado na prevenção e alívio do sofrimento (CARTER et al, 2004 ; ROTHSCHILD e DERRINGTON, 2020). Reforçam que a comunicação com a família, a opinião, medos e anseios dessas devem ser escutadas e levadas em consideração sem julgamentos, para que se sintam acolhidos e respeitados, tendo maior facilidade de aceitação e entendimento da situação, sem expectativas irreais, tanto durante o processo da doença como na ressignificação da morte e luto. Além disso, o planejamento do cuidado e das tomadas de decisões também se tornam mais fáceis, uma vez que, o processo decisório de forma compartilhada pode evitar medidas desnecessárias no recém-nascido, e promovendo melhores escolhas (IGLESIAS et al, 2016; VALADARES et al, 2013; ROTHSCHILD e DERRINGTON, 2020). Mostram

a importância de que os profissionais, diante de uma situação relativa aos Cuidado Paliativos Pediátricos, devem mudar suas atitudes e comportamentos, e para isso é necessário ampliar o conhecimento e treinamento dos mesmos. (HIMELSTEIN, 2016; CATLIN e CARTER, 2002)

Apesar de ao longo dos anos ter ocorrido uma crescente no número de estudos sobre Cuidados Paliativos nessa faixa etária, ainda há muito o que ser aprofundado, uma vez que dentro desse universo, ainda há muitos estudos qualitativos, alguns de boa qualidade metodológica, revisões, porém com dificuldades em extrapolar para dados estatísticos (HIMELSTEIN, 2006; IGLESIAS et al, 2016; PIVA et al, 2011; ROTHSCHILD e DERRINGTON, 2020 ; VALADARES et al, 2013). Em contrapartida, o aumento de estudos observacionais, e mesmo qualitativos, é fundamental para confirmar as problemáticas elencadas, e a definição de protocolos e diretrizes, necessários para nortear os profissionais e a condução dos casos da forma mais adequada possível.

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, o futuro dos cuidados paliativos na neonatologia depende de maior conhecimento e educação sobre o assunto, uma vez que, a responsabilidade dos profissionais, tendo em vista os princípios bioéticos, afeta todos os aspectos que tange os Cuidados Paliativos Pediátricos, além da criação de protocolos e normatizações melhores definidos, uniformizando, e orientando o cuidado desses pacientes graves. Dessa forma se faz necessário mais estudos de boa qualidade metodológica com base científica para nortear, melhorar a educação e treinamento das equipes multiprofissionais no sentido de aprimorar o cuidado aos recém-nascidos criticamente doentes no limite da vida, e seus familiares, que em muitas situações necessitam de um olhar mais amplo, delicado e cuidadoso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barbosa SMM, Souza JL, Sakita NK, Bussotti EA. Particularidades em Cuidados Paliativos: Período Neonatal. In: Oliveira RA, ed. Cuidado Paliativo. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2008. p. 139-152.

Carter BS, Howenstein M, Gilmer MJ, Throop P, France D, Whitlock JA. Circumstances surrounding the deaths of hospitalized children: opportunities for pediatric palliative care. PEDIATRICS. 2004 Sep 1;114(3):e361-6.

Catlin A, Carter B. Creation of a neonatal end-of-life palliative care protocol**.** Journal of Perinatology. 2002 Apr;22(3):184-95. doi: 10.1038/sj.jp.7210687. PMID: 11948380.

Conselho Federal de Medicina (CFM - Brasil). Código de Ética Médica**.** Resolução nº 2.217, de 27 de setembro de 2018, modificada pelas Resoluções CFM nº 2.222/2018 e 2.226/2019.

Connor SR, Morris C, Brennen, F. Introduction. in Connor, SR. Global Atlas of Palliative Care. 2nd ed. London: Worldwide Hospice Palliative Care Alliance, 2020. p.17-32.

Field MJ, Behrman RE, Institute of Medicine (US). Committee on Palliative and End-of-Life Care for Children and Their Families. When Children Die: Improving Palliative and End-of-Life Care for Children and Their Families**.** Washington (DC): National Academies Press; 2003. PMID: 25057608.

Himelstein BP. Palliative care for infants, children, adolescents, and their families. J Palliat Med. 2006 Feb;9(1):163-81. doi: 10.1089/jpm.2006.9.163. PMID: 16430356.

Iglesias SBO, Zollner ACR, Constantino CF. Cuidados paliativos pediátricos**.** Resid Pediatr. 2016;6(0 Supl.1):46-54 DOI: https://doi.org/10.25060/residpediatr-2016.v6s1-10

Knaul F, Radbruch L, Connor S, de Lima L, Arreola-Ornelas H, Carniado OM, et. al. How many adults and children are in need of palliative care worldwide? in Connor, SR. Global Atlas of Palliative Care. 2nd ed. London: Worldwide Hospice Palliative Care Alliance, 2020. p.17-32.

Matsumoto D. Cuidados Paliativos: conceito, fundamentos e princípios. In: Manual de Cuidados Paliativos ANCP. Ampliado e atualizado 2ª edição. São Paulo: 2012. p. 23-30.

Neto AM, Souza CR, Zoboli I, Lago PM, Barbosa SMM. Cuidados Paliativos Pediátricos: O que são e qual sua importância? Cuidando da criança em todos os momentos. Sociedade Brasileira de Pediatria: Departamento Científico de Medicina da Dor e Cuidados Paliativos. Rio de Janeiro, n° 1, p.1-9, fev. 2017.

Panorama dos Cuidados Paliativos no Brasil. Academia Nacional de Cuidados Paliativos. Outubro de 2018 [Internet]. Available from: https://paliativo.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Panorama-dos-Cuidados-Paliativos-no-Brasil-2018.pdf

Piva JP, Garcia PCR, Lago PM. Dilemas e dificuldades envolvendo decisões de final de vida e oferta de cuidados paliativos em pediatria. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 78-86, jan/mar. 2011.

Prestes AC, Guinsburg R, Balda RC, Marba ST, Rugolo LM, Pachi PR, et al. Freqüência do emprego de analgésicos em unidades de terapia intensiva neonatal universitárias. J Pediatr (Rio J). 2005;81:405-10.

Rothschild CB, Derrington SF. (2020). Palliative care for pediatric intensive care patients and families. Current Opinion in Pediatrics**,** 32(3), 428–435. doi:10.1097/mop.0000000000000903

Santana VTS, Gonçalves CRL, Santos EST, Kawano PET, Costa PHLS, Lebrão CW, et al. Indicação de cuidados paliativos neonatais: necessidade de uma diretriz?. Resid Pediatr. 2019;9(3):275-283 DOI:10.25060/residpediatr-2019.v9n3-14

Valadares MTM, Mota JAC, Oliveira BM. Cuidados paliativos em pediatria: uma revisão. Revista Bioética, Brasília, v. 21, n. 3, p. 486-493, 2013.

PECULIARIDADES DA ANESTESIA OBSTÉTRICA, UMA ANÁLISE DESCRITIVA DA ANESTESIA OFERTADA ÀS GESTANTES E PARTURIENTES DO HOSPITAL CAMPO LIMPO NO MÊS DE AGOSTO DE 2022

AUTOR: Natalia Abreu de Rezende

Coautora: Dra. Carolina abreu de Rezende

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira

Graduando em medicina pelo Centro Universitário das Américas- FAM

Email: natalia_plgx@hotmail.com.

Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das américas-FAM

RESUMO

A anestesia obstétrica é uma área incerta da prática médica, e as expectativas das pacientes, são altas, e muitas vezes as intervenções realizadas pelos anestesistas são de caráter de urgência ou emergência [1]. Esse cenário, da anestesia obstétrica vai muito além da prestação de cuidados para as mulheres no parto vaginal ou cesariana. A especialidade anestésica junto com avanços tecnológicos e seus especialistas de hoje em dia é reconhecida em segurança do paciente levando uma redução na morbidade e mortalidade dos mesmos [10,8]. Cada vez mais os anestesistas estão envolvidos na gestão de anestésicos, seja para novos procedimentos ou para novas indicações que visam melhorias no processo anestésico para seus pacientes [7]. Assim, a anestesia é frequentemente necessária para os procedimentos maternos, fetais e no período intraparto [7].Virginia Apgar, uma das poucas mulheres que ingressaram na área médica na sua época com residência médica de cirurgia. Desenvolveu um método para avaliar e documentar objetivamente e a viabilidade neonatal dentro dos poucos minutos de vida, para o médico avaliar o bem-estar neonatal e avaliar os efeitos da analgesia dos mesmos para que se tenha cada vez mais progresso nesse âmbito [12]. Nos Estados Unidos, o trabalho de parto é considerado como uma das

experiências mais dolorosas que uma mulher irá encontrar durante sua vida. Por isso a grande importância da evolução e melhoria da analgesia [10]. Nesse sentido, a gestão adequada da dor é uma importante questão na qualidade dos cuidados em saúde [10,7]. Dessa forma, a analgesia neuroaxial do trabalho de parto continua a ser um pilar fundamental nos cuidados obstétricos, a partir da anestesia regional que possui dois métodos para ser irrealizada: epidural ou espinal- epidural combinada que se diferenciam pelo modo de ação da droga e quantidade de anestésico [2,5,6]. Importante pontuar que a anestesia geral é preferencialmente não utilizada na gravidez por motivos bem estabelecidos, razoes maternas e fetais [7]. Além disso, um ponto importante da atualidade é que mesmo com a infecção do COVID-19 foi analisado que se continua a usar a analgesia neuroaxial no parto com foco na preparação e melhor prática clínica de anestesia obstétrica [5]. Já a Anestesia geral tem indicações mais específicas por conta de suas complicações entre elas aumento do risco de morte materna durante o parto Cesária e pelo fato de atravessar a barreira placentária e chegar ao feto [6]. Além disso, muitas complicações seja ela fisiológica ou anatômicas que ocorrem durante a gestação podem afetar frequentemente a frequência com que elas ocorrem. Além disso, uma mudança do estilo de vida e dos avanços tecnológicos também podem trazer riscos durante o período da gravidez até o parto [3,1].

Palavras-chaves: Anestesia; Dor; Procedimentos Maternos; Complicações

INTRODUÇÃO:

A anestesia obstétrica tem contribuído para iniciativas interdisciplinares para a segurança materna e fetal permitindo que se reduzisse de forma segura e drástica a dor do parto. [8,12]

Estudos da década de 1970 e 1980 sobre questões relacionadas a anestesia e suas peculiaridades, associadas a danos evitáveis ao paciente, mostrado que a prática anestésica hoje está muito mais segura e avançada do que anos anteriores. [8]

Entre essas questões se destaque os avanços tecnológicos que contribuem para uma melhor resolução do preparo hospitalar na anestesia como: oximetria de pulso, capnografia, auxiliares de gerenciamento de vias aéreas, máscara laríngea e videolaringoscopia, além das melhorias dos medicamentos, proporcionando o bem-estar materno-fetal e a redução de mortalidade e complicações acometidas, como resultado uma analgesia mais segura e eficaz no trabalho de parto e bem-estar materno. [8]

A partir desse progresso os anestesistas lideraram um movimento a ‘’Anesthesia Patient Safety Foundation’’ que visava a segurança do paciente para que nenhum deles fosse prejudicado pela anestesia. [8]

Em 1847, foi introduzida a anestesia geral por Sir James Young Simpson. [8]Que apesar de muito tempo sendo aplicada contou com avanços e melhoria por conta de suas complicações. [8]Dentre suas complicações essas podem estar diretamente relacionadas com o estado de saúde prévio das pacientes, se essas por sua vez possuem algum tipo de doença ou mesmo alguma comorbidade e devido as drogas de escolha utilizadas. [8]

Podendo assim apresentar uma possível má formações fetal, pois, a droga atravessa a barreira placentária chegando ao feto, algumas drogas como bloqueadores neuromusculares tem efeitos negativos podendo manifestar uma hipocalemia ou hipernatremia materna e até um pós-gestação como, por exemplo, uma depressão pós-parto. [8,11,12]

Após um século Virginia Apgar veio com uma alternativa mais segura, sendo a pioneira há introduzir o bloqueio neuroaxial, que se caracteriza como uma interrupção temporária da condução de impulsos nas raízes dos nervos e na medula espinhal. Esse bloqueio ocorre pelo uso de anestésicos locais, seja ele no espaço subaraquinoide (raquianestesia) ou no espaço peridural, bloqueio peridural. [8,12] E a partir dos avanços tecnológicos citados no paragrafo acima foi possível reduzir acentuadamente os riscos associados a esses anestésicos. [8]

Entre os tipos de anestesias apresentam-se a geral e a regional, as regionais podem ser peridurais ou raquidianas como falado acima e ambas são realizadas para partos cesárias ou partos normais. [2,7,4]

A diferença entre a anestesia raquidiana e a peridural é que na raquidiana o anestésico é aplicado no líquido que envolve a espinha (espaço subaraquinoide), antes da coluna, já a peridural a agulha não atinge o espaço em que esta o líquido e sim dentro da coluna (peridural). [12]

A anestesia espinal é geralmente administrada como um disparo único, já a epidural geralmente; e administrada através de um cateter, uma técnica continua, e a anestesia combinada espinal- epidural combina as duas. [2,7,4] Dessa forma, a analgesia combinada tem início de ação mais rápida de 2 a 5 mim do que comparada a analgesia epidural de 15-20 mim, melhorando a qualidade do bloqueio, diminuindo a necessidade anestésica e o bloqueio motor. [10]

Estudos observacionais identificaram que uma associação entre analgesia neuraxial do trabalho e aumento das taxas de parto cesáreo a não é uma relação surpreendente dado que as mulheres que solicitam a analgesia neuraxial são mais suscetíveis a estar a experimentar trabalho de parto mais doloroso. [10]

Todos esses estudos e avanços sobre os anestésicos contribuem para o bem-estar materno fetal e são progressos que visam a segurança do paciente contando que tenham cada vez mais menos riscos essa prática anestésica para as pacientes sendo seguro e eficaz. [7,10]

Sendo assim o trabalho de parto é uma das experiências mais dolorosas que uma mulher irá encontrar em sua vida e a analgesia contribui aliviando essa dor,

porém, não são todas as parturientes que podem receber esse alívio. Algumas pacientes recusam a analgesia e outras possuem contraindicações, por exemplo, parturientes com alguma coagulopatia. [7,10,13]

Assim, a anestesia obstétrica pode trazer algumas complicações para as pacientes mesmo que os avanços e melhorias permitem melhorar drasticamente esses quadros. [1] Desse modo, a dor de cabeça é uma das complicações mais comuns e que afetam cerca de 40% das pacientes segundo estudos realizados na revisão de artigo de Maronge e Bogod [1]

Lesões nervosas também são bem comuns, mas não estão tão relacionadas aos anestésicos e sim a própria gravidez e ao parto. E o bloqueio inadequado para cesarianas, como agora os bloqueios são regionais isso contribuiu para que mais de 90% da mortalidade materna por bloqueio inadequado dos últimos 30 anos. [1]

Assim, é de extrema importância que médicos e anestesistas expliquem os procedimentos que serão realizados com as pacientes e os riscos que podem ocorrer de maneira que as pacientes fiquem cientes e compreender o processo e não deixarem de relatar quaisquer sintomas presentes em uma gravidez, seja ela, pelas mudanças fisiologias e anatômicas do corpo da mulher ou mesmo sintomas neurológicos e anestesiologicos. [1] A comunicação é fundamental para caminhar junto com os avanços no âmbito obstétrico e período da gravidez. [1]

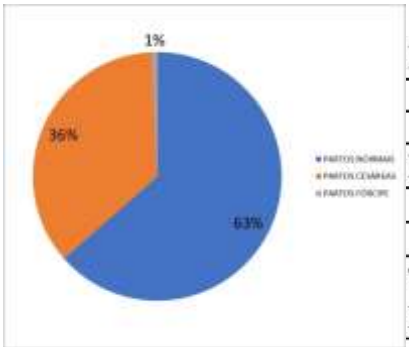
MATERIAIS E MÉTODOS:

Trata-se de um estudo observacional transversal obtido através da análise dos prontuários das parturientes do Hospital Municipal Fernando Mauro Pires da Rocha com a apuração das peculiaridades da anestesia obstétrica. Como critério avaliar a incidência do tipo de parto e tipo de anestesia submetida a essas pacientes. Se possuem algum tipo de complicação no período intraparto, no parto, ou no pós-parto e possíveis melhorias descoberta a partir das técnicas utilizadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Discussão baseada na pesquisa feita no Hospital Municipal do Campo Limpo analisando resultados e comparando com a pesquisa do artigo acima e a literatura estudada.

Pesquisa feita com 296 pacientes, no período de agosto de 2022. Pacientes escolhidas ao acaso.



MÉDIA IDADE	**27,5**
MÍNIMO DE IDADE	13
MÁXIMO DE IDADE	47
MÉDIA PARIDADE	**1**
MÍNIMO DE PARIDADE	0
MÁXIMO PARIDADE	12
TOTAL DE PARTICIPANTES	**296**

Fonte gráfica: autoria própria.

- Análise do número de partos normais em relação a partos Cesária:

A maior parte com 63% teve o parto normal, em relação ao parto Cesária com 36%. Teve- se um resultado esperado de acordo com a pesquisa feita a partir da literatura, pois a mortalidade materno-fetal tem maior influência e destaque em pontos negativos com o parto Cesária.

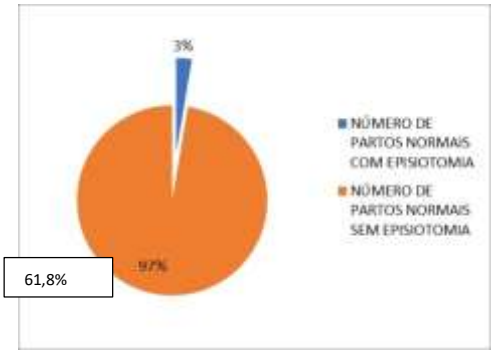
A segunda análise feita foi sobre a quantidade de anestesia ofertada para partos normais:

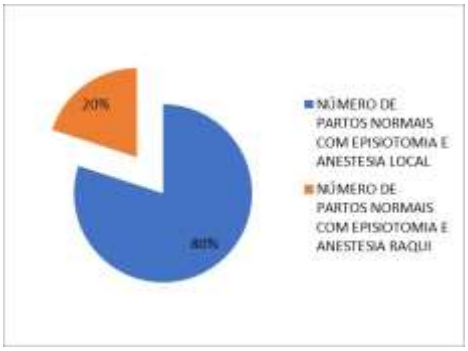
NÚMERO DE PARTOS NORMAIS	**188**
NÚMERO DE PARTOS NORMAIS COM ANESTESIA	188
NÚMERO DE PARTOS NORMAIS COM EPISIOTOMIA	5
NÚMERO DE PARTOS NORMAIS SEM EPISIOTOMIA	183
NÚMERO DE PARTOS NORMAIS COM EPISIOTOMIA E ANESTESIA LOCAL	4
NÚMERO DE PARTOS NORMAIS COM EPISIOTOMIA E ANESTESIA RAQUI	1
NÚMERO DE PARTOS NORMAIS COM EPISIOTOMIA E ANESTESIA PUDENDA	0
NÚMERO DE PARTOS NORMAIS COM EPISIOTOMIA E ANESTESIA COMBINADA	0

Fonte gráfica: autoria própria.

A partir da análise com os estudos da literatura abordada no trabalho foi obtido um resultado diferente do esperado. Na analise todas as pacientes receberam algum tipo de anestesia no parto, e segundo a literatura estudada não são todas as pacientes que recebem um alívio anestésico. Muitas se recusam e muitas tem contraindicações para o procedimento.

A partir desses próximos gráficos foi analisado: A quantidade de episiotomia realizada nas gestantes e parturientes no parto normal:





Fonte gráfica: autoria própria.

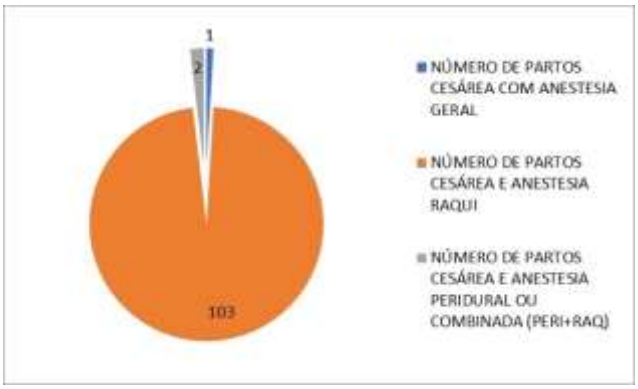
A partir da análise, o resultado foi como o esperado. De acordo com os estudos do trabalho e os artigos estudados, a episiotomia ainda ‘e um procedimento realizado, porém, a sua porcentagem e bem baixa. De acordo com a literatura tal procedimento muitas vezes e feito sem necessidade aumentando o risco de complicações e taxa de mortalidade materno-fetal.

Nesses próximos gráficos foi analisado o tipo de anestesia mais utilizada nos partos Cesária:

O resultado não foi como o esperado. A partir da análise na literatura descrita no trabalho e os resultados dos gráficos, a maior parte das anestesias dada foi a

raquianestesia. E a partir da literatura, a anestesia combinada é muito mais utilizada e eficaz se tratando de anestesia no parto Cesária, tendo uma melhor qualidade no bloqueio. Um ponto importante e esperado foi a redução da anestesia geral.

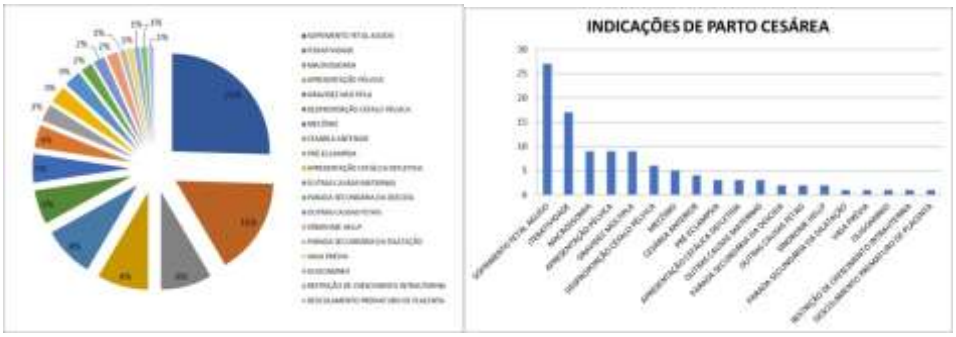
NÚMERO DE PARTOS CESÁREAS	106
NÚMERO DE PARTOS CESÁREA COM ANESTESIA GERAL	1
NÚMERO DE PARTOS CESÁREA E ANESTESIA RAQUI	103
NÚMERO DE PARTOS CESÁREA E ANESTESIA PERIDURAL OU COMBINADA (PERI+RAQ)	2



Fonte gráfica: autoria própria.

A análise feita com esses dois últimos gráficos foi:

- indicações de parto Cesária:



Fonte gráfica: autoria própria.

Os resultados obtidos foram como o esperado, pois a partir do estudo da literatura o sofrimento fetal e a iteratividade são indicações esperadas para esse tipo de parto. Sendo esses que tem maior porcentagem no estudo realizado.

CONCLUSÃO:

A anestesia obstétrica com todas as suas peculiaridades, têm mostrado grandes avanços e uma maior segurança para serem aplicadas. A comunicação médica- paciente junto com os avanços no âmbito obstétrico e período de gravidez devem caminhar juntos para uma melhor realização de ambos.

No Hospital do Campo Limpo podemos observar que a anestesia nas pacientes é frequentemente utilizada, seja parto normal ou na cesárea, e que as peculiaridades e complicações são inevitáveis no âmbito obstétrico. A partir dos resultados e das análises diante dos gráficos podemos observar uma perspectiva de crescimento e avanço ao longo dos anos da literatura e dos resultados apresentados na prática. E que por mais que haja melhores medicamentos, tecnologias as peculiaridades no âmbito obstétrico vão existir.

AGRADECIMENTOS:

Agradeço especialmente meus pais, Ana Cecília e Otto Rezende, pelo suporte, apoio e amor por todos esses anos. Sem eles nada disso seria possível. As minhas irmãs Carolina e Bruna pelo carinho e cumplicidade em todos esses anos. Agradeço ao meu orientador Rodrigo Varotti e toda minha admiração pelo profissional que ele é.

A todas as minhas amigas e colegas de grupo e profissão, que contribuíram para que eu conseguisse completar os 6 anos de faculdade, sempre dando suporte, energia e foco, meu muito obrigada. Agradeço ao Centro Universitário das Américas e ao corpo docente que fizeram parte da construção desse conhecimento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MARONGE, L; BOGOD, D. Aspectos éticos. In: MARONGE, L; BOGOD, D**. Complications in obstetric anaesthesia**. 2018. Review Aricle (The association of Anesthetist of Great Britain and Ireland) - Nottingham University Hospitals Trust, Nottingham, UK, [S. l.], 2018.

LIM, Grace; D, M; S, M; FACCO , Francesca; D, M; S, M; NATHAN , Naveen; WATERS, Jonathan; WONG , Cynthia; ELTZSCHING , Holger; D, Ph. Aspectos éticos. In: LIM, Grace; D, M; S, M; FACCO , Francesca; D, M; S, M; NATHAN , Naveen; WATERS, Jonathan; WONG , Cynthia; ELTZSCHING , Holger; D, Ph. A **Review of the Impact of Obstetric Anesthesia on Maternal and Neonatal Outcomes**. 2018. Review Aricle (Anesthesiologists) - The American Society of Anesthesiologists, [S. l.], 2018.

MANGOUBI, Eitan; LIVNE, Michal; EIDELMAN, Leonid; ORBACH- ZINGER, Sharon. Aspectos éticos. In: MANGOUBI, Eitan; LIVNE, Michal; EIDELMAN, Leonid; ORBACH- ZINGER, Sharon. **No longer rare diseases and obstetric anesthesia.** 2019. Review Aricle (Department of Anesthesia, Rabin medical Center, Beilinson Hospital affiliated with Sakler Medical School, tel Aviv University, Petach Tikvah, Israel) - DOI: 10.1097/ACO.0000000000000726, [S. l.], 2019.

PLANTE , Lauren; D, M; H, MP; GAISER, Robert. Aspectos éticos. In: PLANTE , Lauren; D, M; H, MP; GAISER, Robert. ACOG Practice Bullentin **obstetric Analgesia and Anesthesia.** 2019. Interrim update (Clinical Management Guidelines for Obstetrician - Gynecologists) - The American College of Obstetricians and Gynecologists, [S. l.], 2019.

BAUER, Melissa; O, D; BERNSTEIN, Kyra; D, M; DINGES, Emily; DELGADO , Carlos; EL-SHARAWI, Nadir; SULTAN , Pervez; MHYRE, Jill M; LANDAU, Ruth. Aspectos éticos. In: BAUER, Melissa; O, D; BERNSTEIN, Kyra; D, M; DINGES, Emily; DELGADO , Carlos; EL-SHARAWI, Nadir; SULTAN , Pervez; MHYRE, Jill M; LANDAU, Ruth. **Obstetric Anesthesia During the COVID-19 Pandemic. 2020.** Narrative Review Article (Department of Anesthesiology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; †Department of Anesthesiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York; ‡Department of Anesthesiology & Pain Medicine, University of Washington, Seattle, Washington; §Department of Anesthesiology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; and ǁDepartment of Anesthesia, Stanford University, Stanford, California.) - DOI: 10.1213/ANE 000000000004856, [S. l.], 2019 july.

DAVIES, Joanna M; BS, MB; CA, FR; STEPHENS , Linda S; D, Ph. Aspectos éticos. In: DAVIES, Joanna M; BS, MB; CA, FR; STEPHENS , Linda S; D, Ph. **Obstetric Anesthesia Liability Concerns**. 2017. Copyright (CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY) - Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, [S. l.], 2017 june.

DAVIES, Joanna M; BS, MB; CA, FR; STEPHENS , Linda S; D, Ph. Aspectos éticos. In: DAVIES, Joanna M; BS, MB; CA, FR; STEPHENS , Linda S; D, Ph. **Obstetric anesthesia: Not just for cesareans and labor**. 2014. Article info (Division of Obstetric Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Columbia University, 630 W 168th St, P & S Box 46, New York, NY, 10032) - Seminars in Perinatology, [S. l.], 2014.

BIRNBACH, David j; BATEMAN, Brian T. Aspectos éticos. In: BIRNBACH, David j; BATEMAN, Brian T. **Obstetric Anesthesia Leading the Way in Patient Safety.** 2019. Article (University of Miami–Jackson Memorial Hospital Center for Patient Safety, University of Miami Miller School of Medicine, 1611 Northwest 12th Avenue, C-300, Miami, FL 33136, USA; b Division of Obstetric Anesthesia, Department of Anesthesiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA) - https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.01.015, [S. l.], 2019.

LANDAU , Ruth; SMILEY , Richard; D, M; D, Ph. Aspectos éticos. In: LANDAU , Ruth; SMILEY , Richard; D, M; D, Ph**. Pharmacogenetics in Obstetric Anesthesia**. 2016. Accepted Manuscript (Landau R, Smiley R, Pharmacogenetics in Obstetric Anesthesia, Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology (2017) - Doi: 10.1016/j.bpa.2017.01.004., [S. l.], 2017 january.

LANGE, Elizabeth M.S; D, M; RAO, Suman; TOLEDO, Paloma; H, MP. Aspectos éticos. In: LANGE, Elizabeth M.S; D, M; RAO, Suman; TOLEDO, Paloma; H, MP**. Racial and ethnic disparities in obstetric anesthesia.** 2017. Seminars in Perinatology (Department of Anesthesiology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 251 E, Huron St, F5-704, Chicago, IL 60611 b Center for Healthcare Studies, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL) - Http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2017.04.006 0146-0005/& 2017 Elsevier Inc. All rights reserved, [S. l.], 2017.

SUMUIKURA , Hiroyiki; NIWA, Hidetomo; SATO, Masaki; NAKAMOTO, Tatsuo; ASAI, Takashi; HAGIHIRA, Satoshi. Aspectos éticos. In: SUMUIKURA , Hiroyiki; NIWA, Hidetomo; SATO, Masaki; NAKAMOTO, Tatsuo; ASAI, Takashi; HAGIHIRA, Satoshi. **Rethinking general anesthesia for cesarean section**. 2015. Invited Review Article (1 Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Juntendo University, 3-1-3 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan 2 Department of Anesthesiology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan 3 Department of Anesthesiology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan 4 Department of Anesthesiology, Kansai Medical University, 2-3-1 Shin-machi, Hirakata, Osaka 573-1191, Japan 5 Department of Anesthesiology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50 Minamikoshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan 6 Department of Anesthesiology, Osaka University, 2-15 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan) - Japanese Society of Anesthesiologists, [S. l.], 2015 november.

EDWARDS, Mattew L; JACKSON , Anwar D; D, M. Aspectos éticos. In: EDWARDS, Mattew L; JACKSON , Anwar D; D, M. The Historical Development of **Obstetric Anesthesia and Its Contributions to Perinatology**. 2016. Review Article (1 School of Medicine, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas

2Department of Obstetrics and Gynecology, Michigan State University College of Human Medicine, Hurley Medical Center, Flint, Michigan Am J Perinatol Address for correspondence Matthew L. Edwards, AB, 301 University Boulevard, University of Texas Medical Branch at Galveston, School of Medicine, Galveston, TX 77555) - DOI http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0036-1585409., [S. l.], 2016 june.

LEFFERT, Lisa; D, M; BUTWICK, Alexander; BS, MB; CA, FR; S, M; CARVALHO, Brendan; CH, MBB; CH, MD; ARENDT, Katherine; BATES , Shannon M; CD, MD; FRIEDMAN , Alex; HARLOCKER, TTerese; HOULE, Timothy; D, Ph; LANDAU, Ruth. Aspectos éticos. In: LEFFERT, Lisa; D, M; BUTWICK, Alexander; BS, MB; CA, FR; S, M; CARVALHO, Brendan; CH, MBB; CH, MD; ARENDT, Katherine; BATES , Shannon M; CD, MD; FRIEDMAN , Alex; HARLOCKER, TTerese; HOULE, Timothy; D, Ph; LANDAU, Ruth. The Society for **Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic** Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. 2017. Especial Article (Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; †Department of Anesthesia, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; ‡Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; §Department of Medicine, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; and Departments of ‖Obstetrics and Gynecology and ¶Anesthesiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York.) - Copyright © 2017 International Anesthesia Research Society- DOI: 10.1213/ANE.0000000000002530, [S. l.], 2017.

JIANG H, QIAN X, CARROLI G, GARNER P. **Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD000081. DOI: 10.1002/14651858.CD000081.pub3.

USO ABUSIVO DE SUBSTÂNCIAS EM ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE

Nicole Mayumi Camargo Cocati[1]
Dra. Patrícia Gouveia Ferraz[2]

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: nicolecocati@gmail.com.br; [2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade possuem características que influenciam no neurodesenvolvimento durante a infância, com consequentes riscos associados que podem surgir ao longo da vida. Dentre eles, uso abusivo de substâncias entre adolescentes. O presente estudo objetivou buscar informações acerca da correlação entre adolescentes com TDAH e o UAS, na faixa etária dos 13 aos 18 anos. A metodologia empregada foi uma revisão integrativa com pergunta norteadora: “Quais são os impactos do uso abusivo de substâncias entre adolescentes com Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade?”. Após pesquisa na base de dados PUBMED, 16 artigos foram selecionados para análise. Concluímos que a impulsividade é um fator central associado ao UAS. Sendo a drogadição como principal obstáculo para uma terapêutica eficaz do TDAH, com impactos negativos a médio e a longo prazo na qualidade de vida. Dessa forma, torna-se fundamental a prevenção primária, que pode ser feita através da identificação do comportamento de risco desses adolescentes.

Palavras-chave: Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade. Abuso de Substâncias.

ABSTRACT

Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder present traits that influence neurodevelopment during childhood, followed by associated risks that may arise throughout their lives. For instance, substance abuse among adolescents. The present study aimed to seek information about the correlation between teenagers with ADHD and UAS, aged between 13 and 18 years old. The methodology used was an integrative review guided by the question: “What are the impacts of substance abuse among adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder?”. After searching on the PUBMED database, 16 articles were selected for analysis. We conclude that impulsivity is a central factor associated with UAS. Being drug addiction is the main obstacle to effective ADHD therapy, with negative impacts in the medium and long term on quality of life. Thus, primary prevention is essential, which can be done by identifying the risk behavior of these adolescents.

Keywords: Attention-deficit/hyperactivity Disorder; Substance Abuse.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), é caracterizado por “um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento.” (APA, 2014, p. 61). “Embora considerado uma condição do neurodesenvolvimento com início na infância, é uma condição frequente e incapacitante em adultos.” (MAGNIN, 2017, p. 506-515)

Além desses fatores, “está associado a níveis menores de inibição comportamental, de controle à base de esforço ou de contenção, a afetividade negativa e/ou maior busca por novidades.” (APA, 2014, p. 62). Isto posto, vale ressaltar que “os transtornos mentais e o uso de substâncias são frequentes na adolescência (10-19 anos)" (CURRIE, 2009; HALL, 2016).

Por esses motivos, o presente trabalho justifica-se no fato de que há um risco dos adolescentes com TDAH desenvolverem um uso abusivo de substâncias (UAS), com o objetivo de compreender esta relação e os seus impactos gerados.

MÉTODOS

Uma revisão integrativa objetiva elaborar uma pesquisa utilizando da base de dados específicas e de descritores pré-selecionados sobre o tema proposto para sintetizar e correlacionar determinado assunto já descrito na literatura. Sendo assim, possibilita uma avaliação crítica, para quem está à frente da revisão. Suas etapas consistem em: 1- identificação do tema e formação da questão de pesquisa; 2- estabelecimento de critérios para a inclusão e exclusão de estudos; 3- definição das informações a serem retiradas dos estudos selecionados; 4- avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5- interpretação dos resultados; 6- apresentação da revisão do conhecimento.

Tem como pergunta norteadora: “Quais são os impactos do uso abusivo de substâncias entre adolescentes com Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade?”. A busca foi realizada na base de dados PUBMED. Os descritores utilizados na busca foram: “Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade” e “Abuso de Substâncias” associados ao operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão usados são: 1- responder à pergunta norteadora; 2- escritos em inglês e português; 3- texto completo; 4- idade entre 13 e 18 anos; 5- artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022; 6- artigos sobre o Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade e o uso abusivo de substâncias; e 7- seres humanos. Como critério de exclusão, foram utilizados: 1- artigos retratados; 2- não responder à pergunta norteadora; 3-estudos pilotos; 4- estarem fora da faixa etária de 13 a 18 anos.

Após a busca ativa nas bases de dados, os estudos selecionados foram analisados na íntegra por 16 revisores, e coletamos os dados de interesse como título do artigo, ano de publicação, e conclusões através de tabela. A discussão será realizada em forma de texto.

RESULTADOS

Em seguida da coleta e do levantamento de dados feitos a partir da busca realizada na base de dados PUBMED, foram encontrados 33 artigos. Destes, 16 foram pré-selecionados por meio da leitura do título e resumo.

A partir dos critérios de elegibilidade previamente definidos e da leitura completa dos artigos, 16 trabalhos foram selecionados. As evidências encontradas foram ordenadas e distribuídas em ordem alfabética, de acordo com tópicos específicos. Tais informações foram sintetizadas visando relacionar/atrelar os resultados à pergunta norteadora e aos objetivos deste estudo. Apresentamos aqui uma tabela simplificada (quanto a tópicos e conteúdo) contendo título do artigo, ano de publicação e conclusão.

Quadro 1 - Publicações utilizadas na coleta de dados. São Paulo/SP, 2022.

Título/Ano	Conclusão
Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Adverse Behaviors and Comorbidity (2021)	O TDAH em adolescentes é um transtorno complicado com riscos elevados para uma ampla gama de comportamentos adversos.
Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Subtypes, Co-Occurring Psychiatric Symptoms and Sexual Risk Behaviors among	Triagens breves para TDAH, outros transtornos psiquiátricos e comportamentos sexuais de risco podem fornecer dados para adaptar os serviços de abuso de substâncias para melhorar os resultados de saúde dos adolescentes para subgrupos de alto risco.

Adolescents Receiving Substance Abuse Treatment (2020)	
Attention deficit hyperactivity disorder and substance abuse: An investigation in young Austrian males (2017)	A identificação de fatores de vulnerabilidade para TDAH e TUS comórbidos na adolescência deve ser intensificada. Estratégias preventivas devem ser estabelecidas.
Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for psychiatric and neurodevelopmental disorders in siblings (2019)	Os resultados oferecem utilidade potencial para a identificação precoce de distúrbios do neurodesenvolvimento e psiquiátricos em irmãos em risco de probandos de TDAH e também defendem mais estudos sobre etiologias comuns.
International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder (2020)	Esta declaração de consenso internacional pode ser usada por médicos e pacientes juntos em um processo compartilhado de tomada de decisão para selecionar as melhores intervenções e alcançar resultados ideais em pacientes adolescentes com TDAH e TUS concomitantes.
Chronic Care for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical Management from Childhood Through Adolescence (2020)	Os resultados levantam preocupações sobre como os prestadores de cuidados primários lidam com adolescentes com histórico de TDAH. Melhorar o monitoramento do comportamento sexual de risco e a prontidão do motorista e fornecer educação ao paciente sobre o desvio de medicamentos são necessários.
Quality of life in substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder 12 months after treatment: a naturalistic follow-up study (2019)	Ao avaliar 12 meses após o tratamento, SUD os pacientes em geral apresentaram uma QV diminuída em relação aos indivíduos da população geral. Quando dividido por TDAH status, pacientes com TUS + TDAH relataram escores de qualidade de vida aumentados desde a linha de base até o acompanhamento, que não diferiu significativamente do NPS na maioria dos domínios de QoL. No entanto, nenhuma diferença estatística entre SUD+ADHD versus SUD-ADHD foi observada na linha de base nem no acompanhamento. Além disso, pacientes com TUS + TDAH relataram uma redução (abaixo do ponto de corte) nos sintomas de TDAH, bem como melhorias no TUS sintomas. Apesar de relatar uma redução nos sintomas de TUS no seguimento, a qualidade de vida dos pacientes com TUS-TDAH permaneceu inalterada, diferindo significativamente do NPS em ambos tempos de observação. Não ficou claro se os fatores associados com TDAH desempenharam um papel na forma como os pacientes com TUS + TDAH avaliaram sua QV. Determinando se TUS + TDAH as melhorias dos pacientes na qualidade de vida são clinicamente significativas deve ser complementado por informações sobre os pacientes resultados funcionais.

Risk Taking by Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a Behavioral and Psychophysiological Investigation of Peer Influence (2020)	A suscetibilidade à influência dos pares aumenta o comportamento de risco (RTB) na adolescência. No presente estudo, investigamos se este é particularmente o caso de adolescentes com TDAH. Raciocinamos que o aumento da suscetibilidade é provável, devido a um desequilíbrio aumentado relacionado ao TDAH entre sistemas cerebrais socioemocionais e de controle e porque os adolescentes com TDAH encontram uma ampla gama de problemas sociais. A previsão de suscetibilidade aumentada não foi suportada pelos dados atuais. A principal descoberta foi que todos os adolescentes se engajaram em níveis mais altos de assunção de risco sob influência em relação a realizar a tarefa sozinho, independentemente do Estado de TDAH. Este efeito foi robusto: Análises de acompanhamento não encontraram diferenças quando DBD comórbido, transtornos de ansiedade ou sintomas de autismo foram desembaraçados, os resultados foram semelhantes para todas as apresentações de TDAH, não foram afetadas por status de medicação dos participantes e adicionando inteligência como a covariável potencial não influenciou o padrão de resultados. Esses resultados implicam, portanto, que o anteriormente observado maior desequilíbrio entre socioemocional e cognitivo sistemas de controle em adolescentes com TDAH, bem como o problemas sociais bem documentados que encontram, não levar a uma maior suscetibilidade à influência dos pares sobre e além da suscetibilidade à influência dos pares que geralmente é observada na adolescência (Steinberg, 2007).
Lifetime evolution of ADHD treatment (2021)	Por outro lado, as drogas não estimulantes (agonistas dos receptores ATX e alfa-2) se enquadram na segunda linha de tratamento devido à evidência de eficácia mais fraca que os estimulantes. De qualquer forma, pode ser preferível realizar o tratamento com esses medicamentos quando os pais ou cuidadores das crianças expressam uma posição firme contra o uso de estimulantes, preocupação com o desvio de drogas, ou em caso de comorbidades que compliquem o quadro clínico para desenredar (como uma ansiedade ou transtornos de tiques) (Wolraich et al. 2011). De fato, outros medicamentos podem ser usados para o tratamento de TDAH em crianças (ou seja, BPN, estabilizadores de humor, antidepressivos) quando estimulantes, ATX e agonistas de receptores alfa-2 resultaram ineficazes, ou na presença de comorbidades, mantendo em mente que não são aprovados pela U.S. Food and Drug Administration e seu uso é estritamente off-label (Felt et al. 2014).
Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis (2017)	TDAH na infância, TOD, DC e depressão aumentam o risco de desenvolver transtornos relacionados a substâncias. Os transtornos de ansiedade não parecem aumentar o risco de futuros transtornos relacionados a substâncias, embora os achados sejam altamente heterogêneos. Esses achados enfatizam a necessidade de detecção e intervenção precoces para prevenir distúrbios debilitantes relacionados a substâncias na vida adulta.

Composite impulsivity-related domains in college students (2017)	Identificamos vários domínios relacionados à impulsividade composta (CIRDs) que mostraram uma relação sistemática entre e facetas distintas de comportamentos relacionados à impulsividade. Três destes CIRDs mostraram evidência psicométrica aceitável para replicabilidade, validade e confiabilidade, incluindo 'Ação Impulsiva', 'Abordagem/Motivação do Apetite" e "Impulsividade/Compulsividade". O CIRD 'Busca de Experiências e Emoções/Destemor' mostrou características psicométricas, mas sua baixa consistência interna sugere que é necessário um estudo mais cuidadoso antes de propor sua utilidade em estudos futuros. Também descobrimos que esses CIRDs foram associados a várias preocupações psiquiátricas, sugerindo CIRDs podem ser úteis em futuros estudos de populações psiquiátricas. Nós propomos que os CIRDs relatados no estudo atual possam ajudar os pesquisadores a investigar tendências e comportamentos relacionados à impulsividade bem como, em última análise, seus fundamentos fisiológicos e genéticos tanto em populações normais quanto em grupos psiquiátricos.
Differential implications of persistent, remitted, and late-onset ADHD symptoms for substance abuse in women and men: A twin study from ages 11 to 24 (2020)	A presença ou surgimento de TDAH no início da idade adulta aumenta os problemas com substâncias em maior grau para as mulheres do que para os homens. Embora os efeitos das substâncias no TDAH posterior não tenham sido estatisticamente significativos, a detecção foi limitada pela relativa raridade dos sintomas da substância no final da adolescência.
Behavioral and mental health problems in adolescents with ADHD: Exploring the role of family resilience (2021)	Os achados sugerem que a resiliência familiar pode servir como fator de proteção que leva à diminuição dos problemas de conduta, apesar de vivenciar adversidades na infância. Visando a resiliência familiar, no sentido de ensinar às famílias formas de lidar com adversidades como: o diagnóstico de TDAH da criança; problemas comportamentais e/ou outras experiências adversas em ambientes infantis, tem grande potencial para reduzir a conduta e os problemas de saúde mental dos adolescentes.
The Prevalence of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents in Hamadan Province, West of Iran (2018)	A prevalência desses distúrbios em Hamadan foi menor do que a prevalência em outras cidades do Irã. Esses achados podem ser úteis para o planejamento em larga escala para crianças e adolescentes.
How treatment improvement in ADHD and cocaine dependence are related to one another: A secondary analysis (2018)	Ao tratar o TDAH concomitante e a dependência de cocaína com medicamentos estimulantes, a abstinência é provavelmente precedida pela melhora do TDAH, que tende a ocorrer precocemente com o tratamento medicamentoso. Outros padrões temporais observados sugerem a potencial complexidade da relação entre TDAH e dependência de cocaína.
ICD-11 Guidelines for Mental and Behavioral Disorders of Children and Adolescents: Reliability and Clinical Utility (2022)	As diretrizes da CID-11 para transtornos mentais e comportamentais de crianças e adolescentes demonstraram confiabilidade interobservadora principalmente moderada e confiabilidade interobservador forte no caso de DBD. Uma grande proporção de médicos considerou as diretrizes como ferramentas clínicas bastante úteis.

DISCUSSÃO

Após a análise e discussão dos resultados, são apresentadas as conclusões e as descobertas do texto, evidenciando com clareza e objetividade as deduções extraídas dos resultados obtidos ou apontadas ao longo da discussão do assunto. Neste momento estão relacionadas às diversas ideias desenvolvidas ao longo do trabalho, num processo de síntese dos principais resultados, com os comentários do autor e as contribuições trazidas pela pesquisa. Após analisarmos integralmente os 16 artigos acima enumerados, alguns pontos em comuns puderam ser observados, porquanto foram fortemente encontrados em associação direta e/ou indireta do TDAH e ao uso abusivo de substâncias (UAS), além de se esboçar em contextos relativos à posterior surgimento de respostas positivas e negativas acerca de um desfecho do tratamento dos adolescentes envolvidos. São eles: identificação do comportamento de risco, abordagem com o paciente e seus cuidadores, planejamento do tratamento.

Segundo o artigo “Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for psychiatric and neurodevelopmental disorders in siblings 4”, são diversos os transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento que podem decorrer do TDAH. Como complemento, os artigos “Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Adverse Behaviors and Comorbidity 1” e “Risk Taking by Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a Behavioral and Psychophysiological Investigation of Peer Influence 8”, afirmam que adolescentes com TDAH possuem um alto risco para variados comportamentos adversos.

Tais artigos ressaltam o potencial do UAS em adolescentes com TDAH, que é evidenciado no artigo “International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder”, ao afirmarem que essa ligação está presente em boa parte dos adolescentes que procuram tratamento. Por conseguinte, há uma maior dificuldade para chegar em um diagnóstico e, dessa forma, em um desfecho desfavorável do tratamento.

Este, é demonstrado no artigo “How treatment improvement in ADHD and cocaine dependence are related to one another: A secondary analysis”, o qual argumenta que ao fazer um tratamento concomitante do TDAH e da dependência de cocaína, com medicamentos estimulantes - que fazem parte da primeira linha de

escolha para o TDAH -, a abstinência ocorrerá antes mesmo de uma melhora do TDAH.

Nesse contexto, o artigo “Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis”, pesquisou sobre os riscos de crianças com transtornos mentais durante a infância desenvolverem transtornos relacionados a substâncias na adolescência. Dentre eles, o TDAH e outros como transtorno desafiador opositivo [TDO], transtorno de conduta [DC], transtorno de depressão, os quais, em seus achados, confirmam a maior chance de se desenvolver. Concluindo-se a fundamental importância de detectar e de intervir precocemente, para evitar que, na adolescência e na fase adulta, ocorra distúrbios debilitantes subsequentes ao abuso de substância. Os quais envolvem problemas com tabaco, álcool, maconha e relacionados ao sexo de risco, entre outros, apresentados pelo artigo “Differential implications of persistent, remitted, and late-onset ADHD symptoms for substance abuse in women and men: A twin study from ages 11 to 24”.

É mister salientarmos sobre a relevância da prevenção deste cenário, pois no artigo “Quality of life in substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder 12 months after treatment: a naturalistic follow-up study”, foi estudado sobre a qualidade de vida (QV) relatada por pacientes antes e após realizarem tratamento para TDAH e UAS. Seus resultados mostraram que, apesar do tratamento ter resposta eficaz, a QV permaneceu praticamente inalterada.

Em relação ao meio social, na adolescência há uma suscetibilidade de influência dos pares no comportamento de risco. Fato retratado pelo artigo “Risk Taking by Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a Behavioral and Psychophysiological Investigation of Peer Influence”. No qual, infere-se que apesar do desequilíbrio socioemocional, cognitivo e da capacidade de controle ser mais prejudicada nos pacientes com TDAH, a influência dos pares não é maior que na população geral de adolescentes.

Por outro lado, no artigo “Composite impulsivity-related domains in college students”, foi estudado sobre os domínios compostos relacionados à impulsividade (DCRI). Que englobam: 'Ação Impulsiva', 'Aproximação/Motivação do Apetite', 'Impulsividade/Compulsividade' e 'Experiência e busca de emoção/Destemor'. O resultado da análise desses fatores mostraram que a impulsividade está intimamente

associada a certos aspectos clínicos e comportamentais: ansiedade, depressão, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e sintomatologia de uso de substâncias. Estudo que serve de base para pesquisas futuras, na identificação dos riscos da impulsividade e suas potenciais consequências comportamentais entre os adolescentes com TDAH, assim como seus fundamentos fisiológicos e genéticos.

O artigo “Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Subtypes, Co-Occurring Psychiatric Symptoms and Sexual Risk Behaviors among Adolescents Receiving Substance Abuse Treatment”, menciona a contribuição de triagens breves para o TDAH e para comportamento de risco para melhorar os serviços de abuso de substância entre adolescentes - independente se façam ou não o uso abusivo de substâncias. Em adição, o artigo “ICD-11 Guidelines for Mental and Behavioral Disorders of Children and Adolescents: Reliability and Clinical Utility”, sugere que devem testar as diretrizes clínicas da Classificação Internacional de Doenças - (CID) - elaborada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) - em ambientes clínicos, para ajudar futuramente como uma ferramenta de avaliação diagnóstica de transtornos mentais, como o TDAH, e comportamentais em crianças e adolescentes.

A identificação do comportamento de risco, deve ser feita tanto pelos profissionais como também pelos cuidadores e pessoas próximas do paciente com TDAH, como é ilustrado no artigo “Chronic Care for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical Management from Childhood Through Adolescence”.

Seu estudo fundamentou-se no fato de que as deficiências - cognitivas e comportamentais - geralmente continuam presentes em adolescentes que foram diagnosticados com TDAH durante a infância. Justamente nessa fase de transição, ocorrem mudanças na forma como os cuidadores lidam com os probandos. Em sua conclusão, o artigo reforça a importância da boa relação entre os cuidadores e os adolescentes. Com monitorização de seus comportamentos de risco e na educação sobre tais assuntos.

Ademais, o artigo “Behavioral and mental health problems in adolescents with ADHD: Exploring the role of family resilience” retrata que a resiliência familiar é um fator protetivo para desfechos negativos de conduta. Por sua vez, afirma-se que, para isso ocorrer, é necessário “ensinar às famílias formas de lidar com adversidades

como: o diagnóstico de TDAH da criança; problemas comportamentais e/ou outras experiências adversas em ambientes infantis.”

No artigo “Differential implications of persistent, remitted, and late-onset ADHD symptoms for substance abuse in women and men: A twin study from ages 11 to 24”, foi exposto que há certa raridade de sintomas do UAS no final da adolescência, identificada em seu estudo. Em vista disso, somado aos riscos ligados ao TDAH abordados anteriormente, o planejamento do tratamento médico deve ser realizado em conjunto com o paciente e com a coparticipação de seus cuidadores.

Como recurso terapêutico, o médico pode se dispor da Declaração de Consenso Internacional feita pela pesquisa “International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder”, desenvolvida para facilitar a escolha de melhores intervenções que terão, consequentemente, resultados mais eficazes.

O tratamento farmacológico foi abordado pelo artigo “Lifetime evolution of ADHD treatment”. Nele, alega-se que, apesar do tratamento farmacológico com estimulantes tenha uma eficácia e segurança imediatas, os que não são estimulantes (agonistas dos receptores ATX e alfa-2) passam a ser uma alternativa quando o paciente possui um histórico de abuso de substâncias - embora sejam considerados de segunda linha, por precisarem de um tempo maior para sua eficácia ser atingida. Além deles, podem ser utilizados, BPN, estabilizadores de humor e antidepressivos. Nesse contexto, a escolha do fármaco a ser utilizado pode ser baseada nos relatos dos cuidadores, quando os mesmos expressam preocupações em relação ao UAS pelo paciente.

Por fim, ainda que as análises feitas por esse trabalho tenha elucidado sobre a evidência do UAS em adolescentes com TDAH, vale ressaltar que os artigos “Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Adverse Behaviors and Comorbidity” e “Quality of life in substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder 12 months after treatment: a naturalistic follow-up study” relatam, respectivamente, que apesar do conhecimento sobre consequências das deficiências à longo prazo e da piora na qualidade de vida dos probandos, há estudos insuficientes e inconclusivos a respeito. Assim como também

são inconclusivos os efeitos dos tratamentos do TDAH infantil e seus resultados na adolescência, retratado no artigo “International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder”. Dessa forma, as evidências disponíveis não são suficientes para as recomendações categóricas nos tratamentos e carecem de mais estudos.

Esse trabalho não possui conflitos de interesse.

CONCLUSÃO

Conclui-se no presente artigo que a impulsividade é um fator central associado ao UAS. Sendo a drogadição como principal obstáculo para uma terapêutica eficaz do TDAH, com impactos negativos a médio e a longo prazo na qualidade de vida. Dessa forma, torna-se fundamental a prevenção primária, que pode ser feita através da identificação do comportamento de risco desses adolescentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADPANAH, Mohammad et al. The prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents in Hamadan Province, west of Iran. **Journal of research in health sciences**, v. 18, n. 4, p. e00432, 2018.

CURRIE, Candace et al. Social determinants of health and well-being among young people. **Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the**, v. 2010, p. 271, 2009.

DEKKERS, Tycho J. et al. Risk taking by adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a behavioral and psychophysiological investigation of peer influence. **Journal of abnormal child psychology**, v. 48, n. 9, p. 1129-1141, 2020.

DIAGNÓSTICO, Manual; DE TRANSTORNOS MENTAIS, Estatístico. DSM-5. **AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION–APA.-5ª. ed. Porto Alegre: Artmed**, 2014.

ELKINS, Irene J. et al. Differential implications of persistent, remitted, and late-onset ADHD symptoms for substance abuse in women and men: A twin study from ages 11 to 24. **Drug and alcohol dependence**, v. 212, p. 107947, 2020.

FLORES-GARCÍA, Lizbett et al. Quality of life in substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder 12 months after treatment: a naturalistic follow-up study. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 11, n. 3, p. 299-310, 2019.

GROENMAN, Annabeth P.; JANSSEN, Tieme WP; OOSTERLAAN, Jaap. Childhood psychiatric disorders as risk factor for subsequent substance abuse: a meta-analysis. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 7, p. 556-569, 2017.

HALL, Wayne D. et al. Why young people's substance use matters for global health. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 3, p. 265-279, 2016.

JOKIRANTA-OLKONIEMI, Elina et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for psychiatric and neurodevelopmental disorders in siblings. **Psychological medicine**, v. 49, n. 1, p. 84-91, 2019.

KHADKA, Sabin et al. Composite impulsivity-related domains in college students. **Journal of Psychiatric Research**, v. 90, p. 118-125, 2017.

LEVIN, Frances R. et al. How treatment improvement in ADHD and cocaine dependence are related to one another: A secondary analysis. **Drug and alcohol dependence**, v. 188, p. 135-140, 2018.

MAGNIN, Eloi; MAURS, C. Attention-deficit/hyperactivity disorder during adulthood. **Revue neurologique**, v. 173, n. 7-8, p. 506-515, 2017.

MOSS, Cierra M. et al. Chronic Care for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical Management from Childhood Through Adolescence. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 41, p. S99-S104, 2020.

MUCCI, Federico et al. Lifetime evolution of ADHD treatment. **Journal of Neural Transmission**, v. 128, n. 7, p. 1085-1098, 2021.

ÖZGEN, Heval et al. International consensus statement for the screening, diagnosis, and treatment of adolescents with concurrent attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder. **European addiction research**, v. 26, n. 4-5, p. 223-232, 2020.

POTON, Wanêssa Lacerda; SOARES, Ana Luiza Gonçalves; GONÇALVES, Helen. Problemas de comportamento internalizantes e externalizantes e uso de substâncias na adolescência. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00205917, 2018.

REGAN, Timothy; TUBMAN, Jonathan. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) subtypes, co-occurring psychiatric symptoms and sexual risk behaviors among adolescents receiving substance abuse treatment. **Substance use & misuse**, v. 55, n. 1, p. 119-132, 2020.

RIEGLER, Anita et al. Attention deficit hyperactivity disorder and substance abuse: An investigation in young Austrian males. **Journal of Affective Disorders**, v. 217, p. 60-65, 2017.

ROBLES, Rebeca et al. ICD-11 guidelines for mental and behavioral disorders of children and adolescents: reliability and clinical utility. **Psychiatric services**, v. 73, n. 4, p. 396-402, 2022.

SHAW, Philip; SUDRE, Gustavo. Adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder: understanding teenage symptom trajectories. **Biological psychiatry**, v. 89, n. 2, p. 152-161, 2021.

SONG, Jihee et al. Behavioral and mental health problems in adolescents with ADHD: Exploring the role of family resilience. **Journal of Affective Disorders**, v. 294, p. 450-458, 2021.

SULTAN, Ryan S. et al. Adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Adverse behaviors and comorbidity. **Journal of Adolescent Health**, v. 68, n. 2, p. 284-291, 2021.

TANDON, Mini; PERGJIKA, Alba. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool-age children. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics**, v. 26, n. 3, p. 523-538, 2017.

CORRELAÇÕES ENTRE DOENÇA DE PARKINSON, O SISTEMA IMUNOLÓGICO E O SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Paula de Abreu Rodrigues Murta Nobre[1]

Elizabeth Yu Me Yut Gemignani[2]

[1]Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas - FAM

[2]Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas - FAM

RESUMO

INTRODUÇÃO Doença de Parkinson (DP) é caracterizada pelas manifestações motoras e descrita como “paralisia agitante”. É a segunda doença degenerativa mais prevalente e a primeira entre os distúrbios degenerativos motores. Esse trabalho reflete a necessidade de se compreender as lacunas e principais entraves teóricos ou metodológicos dessa doença, visando desenvolver um tratamento que melhore e ou prolongue a vida dessa afecção. **OBJETIVOS** Compreender as correlações entre a doença de Parkinson, os sistemas dopaminérgicos e os sistemas imunológicos central e periférico. **METODOLOGIA** Trata-se de uma pesquisa transversal, descritiva e de revisão integrativa de literatura, cuja pergunta norteadora foi: “A neuroinflamação crônica e os distúrbios dopaminérgicos característicos da Doença de Parkinson provocariam deficiências nos sistemas imunológicos central e periférico desses pacientes?” A coleta de dados foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *SCOPUS (Elsevier/ScienceDirect)* e BVS (Lilacs), período últimos 5 anos, língua portuguesa e inglesa. Inclusão da Amostra: artigos de revisão completos e randomizados. Exclusão da Amostra: artigos incompletos, resumos, artigos pagos, artigos de ensaio clínico e duplo cego. **RESULTADOS** Evidências demonstraram: associações clínicas e genéticas entre doenças auto imunes e DP, a presença de aglomerações de alfa-sinucleína fora do cérebro, respostas disfuncionais em funções celulares e no sistema imune central e periférico anos antes do diagnóstico e dos sintomas motores clássicos, assim como, ativação inflamatória central por intermédio de quebra da barreira hematoencefálica com consequente infiltração células periféricas (especialmente linfócitos T), níveis séricos de dopamina diminuídos em indivíduos

com DP além da predominância de receptores dopaminérgicos associados a ações pró-inflamatórios em células centrais e periféricas. **CONCLUSÃO** Conclui-se que as mudanças nos componentes imunológicos central e periférico na DP e na seletividade de receptores dopaminérgicos ocorrem no início da patologia e sofrem mudanças dinâmicas com a progressão da doença, muitas vezes se retroalimentando. Um melhor entendimento acerca das mudanças celulares, da comunicação entre elas e de suas respostas funcionais é crucial para o desenvolvimento de novas terapias visando eficácia no retardamento ou cessação de neurodegeneração, neurotoxicidade e neuroinflamação.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Dopamina, Alfa-sinucleína, Sistema imune.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi descoberta em 1817 pelo médico inglês James Parkinson e é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, afetando aproximadamente 1 a 2 pessoas em 1000 pessoas da população mundial e, de acordo com um estudo da OMS de 2020, esse número dobre por volta de 2030, com o envelhecimento da população. Acredita-se que a doença seja resultado de uma combinação entre fatores genéticos e ambientais. Idade avançada (acima de 60 anos), sexo masculino e cor branca são fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Entre os genéticos estão, especialmente, mutações nos genes GBA, SNCA, LRRK2, PRKN. No entanto, na maioria dos casos essas mutações genéticas não são encontradas[1,2,3,4]. Primariamente caracterizada por sintomas motores clássicos que incluem rigidez, bradicinesia, tremor em repouso, instabilidade postural e comprometimento da marcha, a DP está também associada a desordens neuropsiquiátricas (disfunções cognitivas, depressão, apatia, psicose), perturbações de sono, alterações sensoriais (dor, olfatória) e disfunções gastrointestinais- reportados por mais de 80% dos pacientes com DP[5,6,7].

Os sinais e sintomas mais proeminentes surgem quando células nervosas produtoras de dopamina nos gânglios de base (núcleos basais) passam a apresentar distúrbios ou morrem. Os problemas e sintomas relacionados a movimentos são reflexos dos danos aos núcleos de base e neurônios produtores de dopamina e costumam acontecer quando há perda de 70 a 80% desses neurônios. Indivíduos com DP também sofrem danos nas terminações nervosas que produzem norepinefrina- o principal comunicador do sistema nervoso simpático. A perda de norepinefrina pode ajudar a explicar sintomas não motores da doença como pressão sanguínea irregular, hipotensão ortostática, dificuldades com digestão e lentificação de trânsito do alimento pelo sistema digestivo[1,2,4,8].

A doença de Parkinson compreende uma desordem multicêntrica e degenerativa caracterizada pela acumulação e agregação da proteína alfa-sinucleína na substância nigra no sistema nervoso central (SNC) e em outras estruturas do cérebro. Sua patologia é caracterizada pelo efeito inflamatório provocado pelas inclusões da proteína alfa-sinucleína (corpos de Lewy) associado à morte de

neurônios dopaminérgicos na substância nigra, levando a redução da concentração de dopamina no núcleo estriado, causando os efeitos e sintomas motores[5,8]. A alfa-sinucleína é o principal componente dessas inclusões citoplasmáticas e também pode formar outros tipos de agregados como pontos ou fibrilas[1,2,3,4].

Mesmo sabendo que a maioria dos diagnósticos de DP estão privados de mutações genéticas, estudos indicam que mutações em vários genes específicos a células imunes podem modificar o risco de DP[9]. Mutações genéticas podem estar envolvidas no acúmulo da alfa-sinucleína e por suas agregações patológicas[1,4,10,11]. As mutações de genes associados à DP estão fortemente relacionadas a distúrbios no processamento de proteínas e a disfunções enzimáticas, sugerindo que uma alteração nos sistemas de sinalização metabólica/imunológica possa estar envolvida no acúmulo da alfa-sinucleína e na regulação do sistema imunológico[1,3,10,11,12].

O gene da quinase leucina-rica de repetição 2 (LRRK2) está possivelmente conectado com três condições patológicas: doença de Parkinson, doença de Crohn e hanseníase. A função fisiológica do LRRK2 ainda não está bem elucidada, mas sua alta expressão em células e tecidos do sistema imunológico leva a crer que tem uma participação importante nas disfunções imunológicas associadas a essas doenças. Uma deficiência de LRRK2 prejudica a produção de espécies reativas de oxigênio produzidas na fagocitose. Reações imunes excessivas associadas à patologia da alfa-sinucleína e à DP estão relacionadas a mutações genéticas que levam à promoção de inflamação como variantes do LRRK2 e do GBA que estão associadas à esses estados de hiper-inflamação[13,14].

Muito se fala da dopamina como o neurotransmissor associado a movimento, memória, motivação, cognição, emoções. Todavia, a dopamina também atua na modulação e atividade do sistema imunológico através de receptores dopaminérgicos nas membranas das células imunes que podem, inclusive, produzir dopamina. A importância do neurotransmissor está em estabelecer a comunicação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico na periferia. Na doença de Parkinson, a perda expressiva de neurônios dopaminérgicos no SNC provoca o quadro mais característico da doença. Mas há também uma redução importante de transportador de dopamina (DAT) e da expressão da tirosina hidroxilase (TH) fora do SNC. Tanto DAT quanto TH são encontrados em células fora do cérebro e são essenciais para a

produção de dopamina e para o funcionamento do sistema dopaminérgico central e periférico[11,15,16,17,18,19,20].

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. Doença de Parkinson e o sistema imunológico.

Muitos estudos nas últimas duas décadas têm mudado o entendimento prévio em relação à resposta imune na DP. Primeiramente, o reconhecimento que a agregação de alfa-sinucleína acontece em múltiplas regiões do cérebro e pode levar a disfunção e morte neuronal levou a investigações acerca da presença da patologia de alfa-sinucleína fora da região nigroestriatal. Em segundo lugar, o entendimento que a patologia provocada pela alfa-sinucleína está associada à ativação da glia mesmo na ausência de morte neuronal sugere que microgliose não ocorre somente em resposta à morte celular. A ativação da micróglia na DP tem sido identificada não somente onde ocorre importante morte celular, mas também em outras áreas do SNC como no hipocampo e no córtex cerebral, áreas associadas com a patologia da alfa-sinucleína e de sintomas da doença, sugerindo uma relação entre a microgliose, alfa-sinucleína e disfunção neuronal na ausência de morte celular. Outras mudanças importantes em relação às pesquisas e ao entendimento da DP se desenrolaram a partir da hipótese conduzida pelo neuro anatomista alemão Heiko Braak em 2003, que propõe que a patologia da alfa-sinucleína começa fora do SNC, no sistema nervoso periférico (TGI ou epitélio nasal), sugerindo, portanto, que as células imunes da periferia e não a micróglia sejam as primárias a combater aglomerações de alfa sinucleína[9,21,22]. O funcionamento errático do sistema imunológico na doença de Parkinson tem atraído cada vez mais atenção, como um fator importante de suscetibilidade e progressão da DP[22].

A alfa-sinucleína é uma proteína composta de 140 aminoácidos e caracterizada por sua montagem “desorganizada” apresenta várias características biofísicas de peptídeos antimicrobianos e se associa a pequenas vesículas como as que transportam vírus fagocitados. Sua produção é induzida em células nervosas em

resposta a infecções viral e bacteriana, ajuda células nervosas a criarem resistência a infecção viral e sua propagação e também sinaliza o sistema imune, atraindo neutrófilos e macrófagos e ativando células dendríticas[23]. Estudos *post-mortem* também revelaram que a patologia dos corpos de Lewy foi encontrada além do sistema dopaminérgico nigroestriatal, no sistema autonômico periférico, como em neurônios do plexo entérico do trato gastrointestinal, nas fibras nervosas do sistema simpático na glândula adrenal, no coração e em nervos cutâneos[6].

O sistema imune inato atua de maneira genérica e inespecífica por meio de reconhecimento padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que são reconhecidos por receptores toll-like (TLRs), expressados na membrana celular de neurônios, micróglia, astrócitos e oligodendrócitos. A alfa-sinucleína ativa o sistema imune ao ser reconhecida como um padrão molecular. Estudos já demonstraram que as células TReg de pacientes com DP têm atividade supressora diminuída. As células T periféricas conseguem infiltrar o parênquima cerebral em locais de injúria neuronal, algo já observado em cérebros humanos *post-mortem* e também em estudos de modelos de animais e DP, e interagem com micróglia. Essa resposta imune resulta na degeneração de células dopaminérgicas por um mecanismo dependente de células T CD4+[13,22,23].

Assim como macrófagos e células dendríticas, micróglia também usa de receptores de reconhecimentos de padrões para investigar o meio onde se encontram e poder evitar dano neuronal excessivo. A apresentação de antígeno derivada de antígenos do SNC resulta em ativação e infiltração de células T no cérebro e já foi demonstrado que micróglia é capaz de estimular células T CD4 e CD8 sem ativação de MHCII[12,13]. A presença e infiltração de células T pode estar relacionada com uma diminuição da atividade fagocitaria da micróglia e um aumento do fenótipo pró inflamatório de células mieloides no cérebro[2,3,7,9].

A alfa-sinucleína oxidada ou nitrada, gerada na substância nigra agrava o efeito neuroinflamatório, sendo capturada e apresentada em linfonodos cervicais para células T CD4. Quando ativadas, essas células T adquirem fenótipos inflamatórios Th1 e Th17 e infiltram a substância nigra. A produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio provavelmente promoverá sinais pró-apoptose, comprometendo a sobrevivência de neurônios[14,23,25,26]. Em um estudo de 2016, foi sugerido que a

capacidade pró inflamatória aumenta com a diminuição da solubilidade da alfa-sinucleína, indicando, portanto, que uma forma mais fibrilar da alfa-sinucleína seja responsável pela maior produção de TNF e IL-1beta[27].

Em cérebros post-mortem, inclusões de alfa-sinucleína foram encontradas em astrócitos e há evidência de transmissão de alfa-sinucleína de neurônios para astrócitos. Astrócitos oferecem suporte metabólico para neurônios, fornecendo lactato para respiração mitocondrial, participam da reparação tecidual preenchendo os espaços deixados por neurônios mortos e secretam fatores tróficos necessários para a sobrevivência neuronal e função sináptica e também participam da manutenção e permeabilidade da barreira hematoencefálica. Dentre os 17 genes associados à patologia da DP, 8 estão expressos em astrócitos; entre eles, os mais comuns na DP: LRRK2 e o GBA[29,30].

O fato de que o LRRK2, amplamente associado a um risco genético para DP, também está associado a doença de Crohn e colite ulcerativa, confere peso para o argumento de que doenças inflamatórias intestinais podem ser consideradas fatores de risco para o desenvolvimento da DP, como teorizado por Braak em 2003. A proposta é que a Doença de Parkinson possivelmente tem início no SNE pelo acúmulo progressivo de agregados neurotóxicos de alfa-sinucleína nos neurônios entéricos, seguido do transporte dessas partículas tóxicas para o SNC através dos nervos vago e espinhal que ligam o SNE ao SNC. Essa hipótese foi baseada na análise patológica dos sistemas nervosos de pacientes do DP que sofriam sintomas moderados a graves e apoiada pela observação de que uma vagotomia troncular diminui os riscos de desenvolver DP[14]. Além disso, a maioria dos pacientes com DP apresentam constipação e em muitos desses o distúrbio de motilidade intestinal precede os sintomas motores em muitos anos ou até décadas[23,31,32].

Vários estudos demonstram que a presença de alfa-sinucleína no TGI de pacientes com DP é elevada ao comparado com o grupo controle sem DP. A presença de aglomerados de alfa-sinucleína no sistema entérico e no nervo vago também já foi detectada em estágio iniciais da DP[7,30,33]. Importante notar que a patologia alfa-sinucleína e a magnificação da resposta inflamatória pelos sistemas imunes ocorrem na DP antes do surgimento dos sintomas motores. Células T ativadas e voltadas

especificamente para a alfa-sinucleína estão em sua mais alta concentração por volta do diagnóstico inicial da DP e o volume delas diminui com a progressão da doença[24].

O intestino abriga o maior número de células imunes do corpo, muitas delas especificamente adaptadas para o TGI, além disso muitas expressam proteínas que sugerem ser células exclusivamente dopaminérgicas/ adaptadas para responder à dopamina. A proximidade em que essas células se encontram e o contato direto com fibras nervosas adicionadas a fontes periféricas de dopamina indicam que a população celular entérica interage com dopamina em frequência regular e constante. Portanto, distúrbios do sistema dopaminérgico entérico podem estar relacionados ao desenvolvimento ou agravamento de diferentes desordens gastrointestinais[30,33]. Estimulação excessiva do sistema imune inato em decorrência de disbiose intestinal e ou crescimento da população de bactérias do intestino delgado e ou aumento da permeabilidade intestinal podem produzir inflamações sistêmicas ou do SNC[30,33]. A comunicação neuronal direta entre o TGI e o cérebro ocorre via nervo vago e bactérias podem estimular nervos aferentes do sistema nervoso entérico [5,7, 31.]

2. Dopamina: sua importância não está restrita ao sistema dopaminérgico central.

Dopamina (DA), ou 3-hidroxitiramina é uma catecolamina neurotransmissora associada a vários processos neurológicos como de controle motor, cognição, aprendizado, recompensa e outros processos no sistema nervoso central. A dopamina também influencia várias funções periféricas como motilidade gastrointestinal, liberação de hormônio, pressão sanguínea e a manutenção do equilíbrio de sódio[16,18,20]. Todas as células inflamatórias aparentam funções anormais na DP e expressão de subtipos de receptores dopaminérgicos diferentes dos indivíduos sem a doença[16]. Vale destacar que células imunes, como as apresentadoras de antígenos conseguem produzir dopamina e respondem de forma autócrina à sua presença[34]. O processo de sintetização da dopamina já está bem documentado em células T, especialmente em linfócitos e células dendríticas. Diferentes estudos também demonstraram que astrócitos e micróglia são capazes de sintetizar e metabolizar dopamina[16].

A dopamina não funciona como uma molécula endócrina; ela é uma molécula de atuação local e atua de diferentes maneiras entre células, participando da comunicação. Para a dopamina que age no SNE ter impacto no SNC, ela precisa contar com células intermediárias. Um bom exemplo é na sua participação na interação entre células dendríticas e linfócitos. Outro exemplo importante é a atuação da dopamina no centro germinativo onde linfócitos B e T interagem. Um subtipo de células T helper liberam dopaminas para acelerar sinapses no centro germinativo[19].

De um modo geral, a dopamina age através da ativação de receptores de dopamina (DRs) que fazem parte da superfamília de receptores G associados a uma proteína. Os DRs são divididos em 2 subgrupos: D1-like que inclui os receptores D1 e D5 e os D2-like que incluem D2, D3 e D4. A dopamina periférica participa de sistemas de secreção hormonal, tônus vascular, regulação simpática, ativação imune, motilidade gastrointestinal, pressão arterial, respiração e funções renais. Ela pode ser liberada por nervos simpáticos e pela medula adrenal. Receptores de dopamina estão expressados na maioria das células do sistema imunológico e fazem parte da regulação de vários processos, como apresentação de antígeno, ativação de células T e inflamação[16,18,20].

A doença de Parkinson provoca uma reorganização no nível de expressão de DRs, um fenômeno conduzido pela sensibilidade dos receptores à concentração de dopamina. Os estudos de Franco R *et al*[19] sugerem que altos níveis de dopamina, como encontrado na via nigroestriatal em situação de homeostase, estimulariam receptores de baixa afinidade, promovendo ação anti-inflamatória. Por outro lado, condições patológicas que levam à depleção de dopamina, como a DP, induz a um estímulo seletivo de receptores de alta afinidade, especialmente o D3R notadamente indutor de respostas pró-inflamatórias, promovendo inflamação no SNC e consequente neurodegeneração[16].

Receptores de dopamina estão expressos em células dendríticas e acredita-se que eles tenham participação na maturação. As funções das dendríticas são sensíveis à regulação dopaminérgica, especialmente por ativação de DR5. Já se foi observado que uma deficiência do D3R nas T CD4 levam a uma dificuldade de adquirir o fenótipo funcional Th1[29]. Astrócitos de diferentes regiões do cérebro mostram uma heterogeneidade de expressão de DRs e também expressam DAT (transportador de

dopamina) e outras proteínas relacionadas a processos dopaminérgico, sugerindo, portanto, que sejam capazes de consumir e metabolizar dopamina. Células da glia expressam receptores de dopamina e ativação pela dopamina regula a liberação de mediadores inflamatórios; portanto, em uma situação patológica, com depleção dopaminérgica, os níveis de reguladores inflamatórios se encontram disfuncionais[19]. Como os neurônios dopaminérgicos são as células mais afetadas na substância nigra, essa área do cérebro encontra-se deficiente em dopamina, o que vai estimular receptores dopaminérgicos de alta afinidade nas células T CD4, favorecendo os fenótipos inflamatórios Th1 e Th17. Células TCD 4 que infiltram o SNC apresentam fenótipos inflamatórios, promovendo ativação microglial e contribuindo imensamente para a neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos[29].

Quanto aos efeitos periféricos, nos pacientes com DP, o nível sérico de dopamina está alterado, sugerindo uma desregulação da transmissão dopaminérgica periférica colateral ao distúrbio central. Diferentes estudos demonstram que o receptor de dopamina especificamente ativado pode alterar funções em células T. Proliferação de linfócitos, produção de IFN-gama e diferenciação celular diminuem na presença de dopamina[18,26,30,32]. “A literatura atual apoia a ideia de que células T possuem maquinário proteico para dopamina. Elas são sensíveis à dopamina da periferia e podem regular o tônus dopaminérgico e distúrbios na sinalização dopaminérgica. Além do mais, evidências sugerem que dopamina pode mediar as interações entre os sistemas imunes inato e adaptativo”[18].

Monócitos e macrófagos expressam todos os subtipos de DRs além de proteínas relacionadas ao transporte, metabolismo, armazenamento e liberação de dopamina. Células dendríticas derivadas de monócitos expressam DRs e são capazes de armazenar dopamina, liberada quando as dendríticas apresentam antígenos para células. Neutrófilos e eosinófilos possuem dopamina intracelular e eosinófilos também são capazes de liberar dopamina[29].

Estudos de aprofundamento sugeriram que a expressão de receptores de dopamina em células T CD4 na periferia apresentam uma supra regulação na DP e estão positivamente associadas com a progressão da doença, dando fundamento à proposta de desregulação da sinalização do sistema dopaminérgico na DP[15].

Portanto, uma desregulação do sistema dopaminérgico em células imunes inatas e adaptativas pode perturbar o sistema imunológico como um todo.

OBJETIVOS

Compreender as correlações entre a doença de Parkinson, os sistemas dopaminérgicos e imunológicos centrais e periféricos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa transversal, descritiva e de revisão integrativa de literatura cuja pergunta norteadora foi: “A neuroinflamação crônica e os distúrbios dopaminérgicos característicos da DP provocariam deficiências nos sistemas imunológicos central e periférico desses pacientes?” A revisão integrativa reúne e sintetiza sistematicamente resultados de pesquisa sobre um tema específico, para compreender as lacunas e principais entraves teóricos ou metodológicos dessa doença, visando desenvolver um tratamento que melhore e ou prolongue a vida dessa afecção.

A coleta de dados foi realizada nas bases de dados: *PubMed*, *SCOPUS* e BVS/Lilacs referente aos últimos 5 anos.

Os descritores utilizados para o refinamento da pesquisa através dos boleanos “*and*” ou “*or*”, foram: “demência”, “dopamina”, “micróglia”, “T CD4”, “doença de Parkinson”, “sistema imune”, “sistema dopaminérgico”, “imunidade inata”, “imunidade adaptativa”, “inflamação”, “alfa-sinucleína”, "neurodegeneração", “neurotoxicidade”, "neuroinflamação" na língua portuguesa e inglesa.

Critérios de Inclusão: artigos de revisão completos e randomizados.

Critérios de Exclusão: artigos incompletos, resumos, artigos pagos, artigos de ensaio clínico e duplo cego.

RESULTADOS

Do total de 3701 artigos selecionados, 1850 foram excluídos por não corresponderem aos critérios de inclusão. Dos 1221 artigos restantes, após a leitura, foram incluídos para este estudo 15 artigos, conforme tabela 1.

Tabela 1. Seleção da Amostra

IDENTIFICAÇÃO	**SCOPUS (Elsevier/ ScienceDirect)**	**BVS/ Lilacs**	**PubMed**
Triagem	1473	351	1877
Elegibilidade	482	66	673
Leitura	37	25	54
		Duplicados - 8 (16)	
Inclusão	5	3	7

Fonte: Elaborada pelo próprio Autor

A seguir na Tabela 2, as principais características dos artigos escolhidos na revisão de literatura são destacadas: tipo de estudo, metodologia e principais resultados.

Tabela 2. Principais características dos artigos selecionados para a revisão de literatura, especificando tipo de estudo, metodologia e principais resultados.

Artigo	**Autor & Ano de Publicação**	**Tipologia de estudo**	**Metodologia**	**Principais Resultados**

T-Cell-Driven Inflammation as a Mediator of the Gut-Brain Axis Involved in Parkinson's Disease	Campos-Acuna et al (2019)[35]	Revisão	Uma revisão da literatura voltada a analisar modificações na estrutura e funcionalidade de células T CD4 na DP com enfoque na inflamação que leva a consequente neurodegeneração de neurônios dopaminérgicos no SNE e no SNC.	-Vários estudos modelos de DP que usam ratos evidenciam um padrão similar na evolução espaço temporal de acúmulo de agregados de alfa-sinucleína se iniciando no intestino meses de manifestações motoras/ do SNC. -Corpos de Lewy estimulam receptores Toll-like 2 tanto em células da glia quanto em células apresentadoras de antígeno. -Regulações dopaminérgicas do sistema imune na mucosa intestinal estão disfuncionais em paciente com PD levando aos comuns sintomas gastrointestinais e ou inflamatórios. -Evidências indicam que a microbiota intestinal é uma das principais fontes de dopamina no SNE. -Mucosa intestinal cronicamente inflamada leva a uma baixa concentração de dopamina local favorecendo potenciais inflamatórios de TCD4, levando à inflamação crônica. -Microbiota desregulada e consequente diminuição de dopamina pode levar ao desenvolvimento de DP em indivíduos predispostos.

Autoimmunity in Parkinson's Disease: The Role of α-Synuclein-Specific T Cells	Garretti et al (2019)[36]	Randomizado	Análise de casos clínicos com humanos, de experimentos com ratos, experimentos in vitro e revisão literatura. Comparação da concentração células e de citocinas entre pacientes com DP e pacientes saudáveis.	-Pacientes com DP apresentam menos células T naive e mais células T ativadas do que pacientes saudáveis. -Estudos de neuroimagens de pacientes com DP evidenciam que a barreira hemato encefálicas desses pacientes encontra-se comprometida na região central do cérebro e em vários pontos de massa cinza e branca. -Estudos em tecidos post-mortem demonstram vazamento capilar cerebral pela deposição de derivados protéicos de sangue no estriado e no núcleo subtalâmico.
Immune Signaling in Neurodegeneration	Hammond et al (2019)[37]	Revisão	Revisão de literatura voltada a pesquisas imunológicas na neurodegeneração e potenciais para terapia imunológica.	-Estudos identificaram marcadores moleculares que macrófagos periféricos apresentam na infiltração central, diferenciando-os da micróglia local. -Estudo recente comprova que fragmentos de alfa-sinucleína se conectam a variantes do sistema de antígenos leucocitários humanos e que formas nativas e patogênicas de alfa-sinucleína induzem respostas em células T.

Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease	Kam et al (2020)[38]	Revisão	Revisão de literatura voltada ao papel de disfunção da micróglia e astrócitos em relação a mutações genéticas e suas implicações na patogenicidade da DP.	-Inflamação derivada de micróglia pode induzir funções neurotóxicas nos astrócitos ou perda de funcionalidade. -Fenótipos microgliais na região central do cérebro são diferentes de todo SNC. -Agregados de alfa-sinucleína induzem comportamentos pró-inflamatórios na micróglia por meio de ativação de receptores imunes inatos e através da interação com as cadeias de comunicação intracelular. -Mutações no LRRK2 podem levar à alteração de transporte por vesículas na micróglia, aumentar a liberação de citocinas inflamatórias, externalização de receptores com capacidade de sinalização inflamatória e alteração morfológica.
Intracellular Alpha-Synuclein and Immune Cell Function	Grozdanov et al (2020)[39]	Revisão	Revisão de literatura acerca da alfa-sinucleína e suas manifestações patológicas que levam a uma alteração da manifestação de fenótipos e funções de células centrais e periféricas.	-Alteração de fenótipos de células imunológicas estão evidenciadas em modelos de pesquisa animais e em pacientes com DP. -Em modelos animais, a elevada concentração de alfa-sinucleína leva a anemia, plaquetopenia, baixa maturação de maturação de células B, disfunção na geração de IgG,

				prejuízo na maturação de células T e redução total de células T. -Células T na DP tendem à hiperatividade, com aumento da liberação de IL-2 e diminuição de IL-4.
Dopamine D3 receptor: A neglected participant in Parkinson Disease pathogenesis and treatment?	Yang et al (2020)[40]	Revisão	Revisão de literatura sobre as características de D3R, seu papel na patogênese da DP e a possibilidade de ser um alvo terapêutico.	-A densidade de D1R e D2R é 2-3 vezes maior no estriado de um cérebro envelhecido -Dopamina tem uma afinidade 100 vezes maior pelo D3R. -Células T com maior expressão de D3R são capazes de passar pela barreira hemato encefálica mais facilmente e induzem ativação de micróglia, resultando em uma maior produção de fatores inflamatórios do que células com outros DRs. -Uma maior expressão de D3R em células periféricas está relacionada à neuroinflamação central, degeneração de neurônios dopaminérgicos no SNC e surgimento da DP. -A maior concentração de D3R também pode ser um mecanismo compensatório, em resposta à depleção de dopamina. -Densidade de DRs específicos também está relacionada à

				idade da manifestação da doença e prediz prognóstico de tratamento. sendo que D3R elevados geralmente estão associados a pacientes mais jovens.
Dopamine: an immune transmitter	Broome et al (2020) [41]	Revisão	Revisão de literatura que tem como objetivo resumir informações acerca do papel da dopamina nas células imune, resposta celular à dopamina e seu impacto nas doenças neurodegenerativas.	-Vários estudos demonstram que astrócitos e micróglia são capazes de sintetizar e metabolizar dopamina. -Células da glia e células imunes são capazes de produzir, inativar e transportar dopamina, independe do sistema neuronal -Monócitos e linfócitos T apresentam baixa expressão de DRs, neutrófilos e eosinófilos apresentam expressão moderada e linfócitos B e células natural killers apresentam uma densidade mais elevada e consistente. -DRs de baixa densidade estão associados a mecanismos anti inflamatórios. Receptores de alta afinidade promovem inflamação.
Immunotherapy for Parkinson's disease	Schwab et al (2020)[42]	Revisão	Revisão de literatura a respeito das relações entre patologia, imunologia e neurodegeneração da DP tendo como foco o papel da imunidade adaptativa na patologia e como alvo terapêutico.	-Respostas imunes adaptativas por células T ou anticorpos provocam quebras ou disfunções na tolerância imunológica e leva ao surgimento de células T CD4 e CD8 efetoras de memória que exacerbam respostas

				microgliais e aumentam a vulnerabilidade neuronal. -Ativação de micróglia através da interação com células periféricas aumentam a secreção de fatores pró-inflamatórios, supra regulação de receptores de complemento e de moléculas de adesão celular que exacerbam neurotoxicidade em células dopaminérgicas. -Ativação microglial e resultante inflamação local aumentam permeabilidade da barreira hemato encefálica e permite extravasamento de células, proteínas e fragmentos na circulação sanguínea. -Células T periféricas reconhecem a alfa-sinucleína levando a um aumento de secreção de citocinas (principalmente IL-5). -Células apresentadoras de antígenos ativadas processam a alfa-sinucleína e apresentam o auto epítopo através de MHC II. Em resposta, T naives se diferenciam em T efetoras e em sequência fenótipos pró- inflamatórios como Th1 e Th17. -T efetoras periféricas atravessam a barreira hemato encefálica e levam à inflamação no

				SNC.
Polymorphisms of Dopamine Receptor Genes and Parkinson's Disease: Clinical Relevance and Future Perspectives.	Magistrelli et al (2021) [43]	Revisão	Revisão literatura que visa agrupar e analisar evidências sobre o papel de polimorfismos nos receptores dopaminérgicos em relação aos riscos de desenvolver DP; diferentes fenótipos de DP; resposta à terapia farmacológica e riscos de efeitos colaterais e quanto à função imunológica.	-Os tipos mais comuns de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no genoma humano estão relacionados a genes de receptores de dopamina (DR). -A perda de neurônios dopaminérgicos e deposição de corpos de Lewy estão possivelmente relacionados à perda de motilidade e demais sintomas gastrointestinais comuns à DP. -Existe uma ampla expressão de D2R e D3R na área postrema (controle de vômito) e no TGI. SNPs nos genes desses receptores podem influenciar sua densidade, afinidade pela dopamina e consequentemente contribuir para um sintoma gastrointestinal. -A dopamina é capaz de modular atividade de várias subpopulações de células imunológicas. -Células imunes expressam todos os DRs e, dentro da normalidade, principalmente D1R. -T CD4 são as células mais afetadas pela presença de dopamina, destacando as CD4 CD25 que atuam como reguladoras de

				linfócitos e tem importante papel no controle a homeostase imunológica e intermedia a influência das células dendrítica na diferenciação de T CD4 naive.
Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease	Harms et al (2021)[44]	Revisão	Revisão literatura acerca do papel da alfa-sinucleína na ativação dos sistemas imunes inato e adaptativos além de estudos que sugerem que a inflamação na DP se inicia com pequenas mudanças nos sistemas imunes inato e adaptativo que, com o tempo, contribuem para degeneração neuronal e nos sintomas nos pacientes.	-A antigenicidade de alfa-sinucleína é um fato para micróglia e monócitos. Com isso, espera-se uma resposta de imunidade inata tanto no cérebro como na periferia. É a comunicação entre elas que vai modular a resposta integrada na DP. -Em cérebro de DP *post mortem* células HLA-DR (MHC II) são encontradas próximas a neurônios da substância nigra com patologia de alfa-sinucleína. -Em cérebro de DP *post mortem* T CD4 e T CD8 foram encontradas na substância nigra perto de vasos sanguíneos e ao redor de neuromelanina e neurônios, o que evidencia a participação dessas células na DP. -A interação entre MHC II e células apresentadoras de antígenos é possivelmente responsável pela elevada concentração de citocinas derivadas de células T (principalmente IFN gamma e TNF) no

				cérebro e no sangue de pacientes com DP. -Alguns estudos identificam decréscimo de células naive, T CD4 helper e T reguladora em DP. -Ainda não foi detectada a presença de células B em cérebro post mortem de DP. No entanto, depósitos de IgG já foram encontrados em neurônios dopaminérgicos da substância nigra e em corpos de Lewy no SNC. -Inflamação e disbiose intestinal levam a aumento de permeabilidade da mucosa intestinal que podem ativar sistema imunológico e promover neurodegeneração. -Um estudo identificou níveis elevados de endotoxinas no sangue de pacientes com DP, especialmente os que apresentam maior risco para demência. -Infecção bacteriana pode ter um papel ativo na evolução da doença, corroborando com estudos que indicam um efeito sinergético e neurotóxico entre LPS e alfa-sinucleína na periferia (especialmente no SNE).
The role of innate immunity and	Oberg et al (2021)[45]	Revisão	Revisão literatura sobre avanços no	-Pacientes com DP exibem aumento do

inflammation in Parkinson's disease.			entendimento de inflamação e mecanismos do sistema imune inato na patologia da DP.	nível de citocinas pró-inflamatórias e exacerbação de ativação das células mononucleares periféricas. -A relação entre neurodegeneração e inflamação sistêmica é apoiada por estudos de infecção/inflamação sistêmica mediada por LPS em animais in vivo. -Muitos pacientes com DP exibem sintomas gastrointestinais como constipação, que precedem sintomas motores. -Muitos deles também apresentam uma alteração das populações da microbiota intestinal quando comparados a indivíduos sem DP. - Acredita-se que a microbiota intestinal afeta a agregação de alfa-sinucleína e foi demonstrado em estudos com ratos que além de interferir na patologia de alfa-sinucleína também está associada a déficits motores.
Dysregulation of the Adaptive Immune System in Patients With Early-Stage Parkinson Disease	Yan et al (2021) [46]	Randomizado	Análise de sangue periférico de 41 pacientes em fase inicial de DP e de 40 pessoas sem a doença. Células mononucleares periféricas foram analisadas através de citometria de fluxo na busca por marcadores de superfícies e produção intracelular	-Células T CD4 e T CD8 naives estão significativamente reduzidas em pacientes com DP enquanto células de memória T CD4 estão aumentadas. - Também estão significativamente aumentadas nos indivíduos com PD: T

			de citocinas.	CD4 Th17 produtoras de IL-17, T CD4 Th2 produtoras de IL-4, e T CD8 produtoras de interferon gama. -Em relação às células B, observou-se uma diminuição em células B naive, um aumento de memória irreversível e um aumento importante de células B CD19 produtoras de TNF alfa. -Foi destacado que essas alterações em células T CD4 e em células B estavam associadas à severidade de sintomas motores.
Alpha-Synuclein in the Regulation of Brain Endothelial and Perivascular Cells	Bogale et al (2021) [47]	Revisão	Revisão literatura que visa resumir achados que demonstram como a alfa-sinucleína pode afetar as funções de células endoteliais e ou de macrófagos associados a barreiras além da interferência do funcionamento de outras células na periferia do cérebro. Destaques para “gaps” de conhecimento e novas perspectivas de como a alfa-sinucleína pode contribuir para neurodegeneração ao provocar mudanças na homeostase da barreira hemato encefálica.	-Os níveis elevados de TNF alfa, IL beta e IL-6 além de micróglia ativada em cérebros de indivíduos com DP (e em estudos modelo com ratos) em cérebros de pacientes com DP evidenciam que o acúmulo e agregação de alfa-sinucleína ativam neuroinflamação. -Alfa-sinucleína está presente no líquido cefalorraquidiano e no sangue e é transferida/ultrapassa a barreira hemato encefálica por diversos mecanismos de transporte, como pelo receptor lipoproteico relacionado a proteína 1 (LRP-1) ou por vesículas extracelulares. Cérebro de pacientes com DP exibem exossomos com alfa-

				sinucleínas derivados de diversos tipos celulares, incluindo micróglia. -A alfa-sinucleína bloqueia/ prejudica moléculas de junção levando a degeneração endotelial, sub regulação de proteínas TJ e angiogênese. . -Essas mudanças foram observadas principalmente na substância nigra, no locus coeruleus e no putâmen caudado-regiões no cérebro em que a degeneração provocada por alfa-sinucleína é proeminente. Essas alterações foram também observadas no córtex cerebral, mas de maneira menos intensa.
Evidence for immune system alterations in peripheral biological fluids in Parkinson's disease	Bartl et al (2022) [48]	Revisão	Uma revisão narrativa que tem como objetivo investigar o papel dos processos imunológicos periféricos que afetam o SNC na DP através de variações de genoma humano e microbiota intestinal. Além disso o estudo busca analisar marcadores inflamatórios fluidos periféricos.	-Micróglia sobrecarregada transfere o excesso de alfa-sinucleína para micróglia naive vizinhas. -Baixa quantidade de patologia da alfa-sinucleína está associada com perfis menos inflamatórios de micróglia. -Um aumento de neovascularização já foi documentado em pacientes com DP e modelos com animais. -Infiltração de T CD4 e T CD8 na substância nigra e em regiões adjacentes atesta para uma resposta imunológica complexa

				com envolvimento de sistema imune periférico. -Uma publicação demonstrou que o sistema linfático meníngeo também sofre disfunção com DP, tendo seu sistema de drenagem/fluxo reduzido ao ser comparado com de um indivíduo sadio. -Aumento de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, TNF alfa e IL-2, aumento de quimiocinas pró-inflamatórias e alteração de subgrupos celulares foram observados no sangue de pacientes com DP.
T Lymphocytes in Parkinson's Disease	Contaldi et al (2022) [49]	Review	Essa revisão discute o envolvimento de células T na DP em ensaios clínico e pré-clínicos, sua importância como biomarcadores da progressão de sintomas motores e não-motores e as recentes estratégias terapêuticas na modulação das respostas de células T.	-Células T CD8 naive estão significativamente reduzidas no sangue periférico de pacientes com DP, enquanto T CD8 produtoras de IFN gama encontram-se aumentadas. -Uma metanálise que incluiu 21 estudos de caso controle e 943 pacientes com DP confirmou que os números de T CD3 e T CD4 estão significativamente reduzidas na DP. Por outro lado, há um aumento na proporção de Th1 e Th17 circulantes e uma redução de Th2 e TRegs. -T CD4 naive tratadas com alfa-sinucleína demonstraram uma

				polarização para os fenótipos Th1 ou Th17, notadamente pró inflamatórios e agentes de neurodegeneração e morte de neurônios dopaminérgicos. -Células Th1 se diferenciam sob influência de INF gama e IL-12 liberados por células apresentadoras de antígenos. -A liberação de citocinas pró-inflamatórias derivadas de Th1 são cruciais para ativação de células B e fagocitose de micróbios.
Dopamine, a co-regulatory component, bridges the central nervous system and the immune system	Li et al (2022)[50]	Revisão	Uma revisão literária acerca da relação entre o sistema dopaminérgico e o sistema imunológico.	-Dopamina é uma molécula co-reguladora do SNC e dos sistemas imunes e está envolvida na regulação de funções de células T, B, macrófagos, NK, células dendríticas. -Dopamina está envolvida na regulação de ativação de macrófagos e na modulação da severidade da resposta inflamatória. -Diferentes concentrações de dopamina ativam diferentes funções celulares e levam a expressão de diferentes receptores dopaminérgicos. -A combinação entre subtipo específico de DRs, somados à densidade da expressão do DR

				juntamente a diferentes concentrações de dopamina podem ativar DRs em células T, inibir ativação de células T e afetar sua diferenciação. -Uma baixa concentração de dopamina pode ativar diferentes tipos de células T efetoras, como TReg e T Helper. Também pode suprimir Treg ativada de uma maneira autócrina ou parácrina. -Ativação de D3R em células T em repouso leva a um aumento de TNF alfa. No mesmo subtipo de célula, ativação de D2R leva à liberação de IL-10. Essas evidências sugerem que uma alteração na sinalização de DRs pode levar a anormalidades no sistema imunológico. -Células B CD19 naive expressam todos DRs, exceto D1R Células B em repouso, apresentam uma expressão discreta de D4R. -Ensaios clínicos, demonstram que dopamina pode regular migração de fibroblastos sinoviais, sugerindo uma relação regulatória entre o sistema dopaminérgico e a tendência à artrite reumatóide apresentada por pacientes com DP.

Fonte: Elaborada pelo próprio Autor

DISCUSSÃO

Em relação à alfa-sinucleína como ativadora de reações pró-inflamatórias no SNC e na periferia, observou-se que ela aparece como uma protagonista na patogenicidade da doença, tanto para o diagnóstico *post-mortem* quanto como importante fator de ativação e perpetuação de inflamação e neurodegeneração. A identificação de níveis elevados de TNF alfa, IL beta e IL-6 além da micróglia ativada em cérebros de indivíduos com DP (e em estudos modelo com ratos) evidenciam que o acúmulo e agregação de alfa-sinucleína ativam neuroinflamação [47].

A presença de corpos de Lewy fora do cérebro apoia a discussão acerca do efeito inflamatório sistêmico da DP. Sua antigenicidade para células centrais e periférica é evidenciada pela ativação de micróglia e monócitos [35]. Anticorpos para uma ou várias formas de alfa-sinucleína são muito comuns em pacientes com DP, sugerindo que a alfa-sinucleína pode inclusive provocar uma resposta auto imune na DP, atuando como uma ponte entre a resposta imune inata e uma resposta adaptativa específica [44,49]. A ativação pró-inflamatória de células centrais pela alfa-sinucleína provoca alterações na barreira hematoencefálica, causando disfunções em moléculas de junção levando à degeneração endotelial, provocando sub regulação de proteínas TJ e angiogênese [47].

Além disso, a alfa-sinucleína também está presente no líquido cefalorraquidiano e no sangue e é transferida/ultrapassa a barreira hematoencefálica por diversos mecanismos de transporte, como o receptor lipoproteico relacionado a proteína 1 (LRP-1) ou por vesículas extracelulares [47]. Essas mudanças foram observadas principalmente na substância nigra, no locus coeruleus e no putâmen caudado- regiões no cérebro em que a degeneração dopaminérgica provocada por alfa-sinucleína é proeminente[36]. Pode-se inferir, portanto, que a quebra da barreira hematoencefálica possivelmente acontece pela reação inflamatória central. No entanto, estudos em tecidos *post-mortem* demonstram vazamento capilar cerebral pela deposição de derivados protéicos de sangue no estriado e no núcleo subtalâmico [36], o que sugere que a inflamação periférica contribui para danos na barreira também.

A maioria dos pacientes com DP exibem sintomas gastrointestinais como constipação e as perturbações gastrointestinais costumam preceder os sintomas motores e o diagnóstico da DP em anos. Muitos deles também apresentam uma alteração das populações da microbiota intestinal quando comparados a indivíduos sem DP[45]. Acredita-se que a microbiota intestinal afeta a agregação de alfa-sinucleína e foi demonstrado em estudos com ratos que além de interferir na patologia de alfa-sinucleína também está associada a déficits motores[35].

Em modelos animais, a elevada concentração de alfa-sinucleína leva a anemia, plaquetopenia, baixa maturação de maturação de células B, disfunção na geração de IgG, prejuízo na maturação de células T e redução total de células T [39]. A elucidação das vias de ativação imunológica da alfa-sinucleína ajudam a entender os caminhos que potencialmente levam a neurodegeneração no sistema nervoso central e no periférico e se relacionam com os sistemas imunes, microbiota intestinal, predisposições genéticas e agressões externas (patógenos externos).

Quanto à ativação, concentração e disfunções das células imunes centrais na DP, Corpos de Lewy induzem comportamentos pró-inflamatórios na micróglia por meio de ativação de receptores imunes inatos e através da interação com as cadeias de comunicação intracelular. Fenótipos microgliais na região central do cérebro são diferentes de todo SNC, uma implicação importante quanto à vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos à alfa-sinucleína fibrilar[38]. Existe uma alta concentração de micróglia na substância nigra, fazendo com que neurônios desta região estejam especialmente vulneráveis à ativação desregulada da micróglia. A micróglia sobrecarregada transfere o excesso de alfa-sinucleína para micróglia naive vizinha[48]- essa “contaminação” contribui para a exacerbação e alcance de reações inflamatórias.

Inflamação derivada de micróglia pode induzir à aquisição de funções neurotóxicas nos astrócitos ou perda de funcionalidade. Ativação microglial e a resultante inflamação local aumentam permeabilidade da barreira hematoencefálica levando ao extravasamento de células, proteínas (com destaque para alfa-sinucleína) e fragmentos na circulação sanguínea. Com a barreira hematoencefálica comprometida, células imunes da periferia passam a se comunicar com as centrais, destacando também a função da micróglia como uma célula apresentadora de antígeno e a consequente ativação de células T recém chegadas. A ativação de

micróglia através da interação com células periféricas aumenta a secreção de fatores pró-inflamatórios, provoca um supra regulação de receptores de complemento e de moléculas de adesão celular que exacerbam neurotoxicidade em células dopaminérgicas [42]. Assim, aglomerados de alfa-sinucleína ativam a micróglia desencadeando respostas inflamatórias. Micróglia, por sua vez, ativa outras células, incluindo células T que em resposta provocam uma exacerbação das respostas inflamatórias da micróglia. O papel da micróglia no curso da doença e da neuroinflamação está cada vez mais evidente, se apresentando como um alvo de tratamento anti-inflamatório e até mesmo imunoterapêutico para melhora da doença.

Evidenciou-se em relação à ativação, concentração e disfunções das células imunes periféricas na DP, que os fragmentos de alfa-sinucleína se conectam a variantes do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) principalmente através de MHC II ativando micróglia, células dendríticas e macrófagos além de induzirem respostas em células T[37]. Células apresentadoras de antígenos ativadas por esse DAMPs e mediadores pró-inflamatórios, processam a alfa-sinucleína e apresentam o auto-epítopo através de MHC II[42]. Em resposta, células T naive se diferenciam em T efetoras e em sequência fenótipos pró-inflamatórios como Th1 e Th17[42]. As alterações de fenótipos de células imunológicas estão evidenciadas em modelos de pesquisa animais e em pacientes com DP [39].

Respostas imunes adaptativas por células T ou anticorpos provocam quebras ou disfunções na tolerância imunológica e leva ao surgimento de células T CD4 e CD8 efetoras de memória que exacerbam respostas microgliais e aumentam a vulnerabilidade neuronal. Em sequência uma comunicação celular desregulada e respostas imunes sistêmicas ativam células imunes periféricas e levam à migração para áreas de inflamação do cérebro. Uma publicação demonstrou que o sistema linfático meníngeo também sofre disfunção com DP, tendo seu sistema de drenagem reduzido ao ser comparado com de um indivíduo sadio [48].

Células T periféricas reconhecem a alfa-sinucleína como antígeno, levando a um aumento de secreção de citocinas (principalmente IL-5)[42]. Em cérebro de DP *post mortem* T CD4 e T CD8 foram encontradas na substância nigra perto de vasos sanguíneos e ao redor de neuromelanina e neurônios, o que evidencia a participação dessas células na neurodegeneração da DP[45].

Pacientes com DP apresentam menos células T naive, incluindo CD4 helper, e possuem mais células T ativadas do que pacientes saudáveis[36]. Células T na DP tendem à hiperatividade, com aumento da liberação de IL-2, o principal fator de estimulação de células T, que age no crescimento e ativação de todas subpopulações de linfócitos, induzindo maturação de células T naive e expansão clonal de células T ativadas, e diminuição de IL-4, responsável por ativar Th2, inibir apoptose e atuar na proliferação diferenciação de linfócitos B[39, 42]. Aumento de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, TNF alfa e IL-2, aumento de quimiocinas pró-inflamatórias e alteração de subgrupos celulares foram observados no sangue de pacientes com DP[48].

Em modelos animais, a elevada concentração de alfa-sinucleína leva a anemia, plaquetopenia, baixa maturação de maturação de células B, disfunção na geração de IgG, prejuízo na maturação de células T e redução total de células T[45]. Ainda não foi detectada a presença de células B no cérebro *post mortem* de DP. No entanto, depósitos de IgG já foram encontrados em neurônios dopaminérgicos da substância nigra e em corpos de Lewy no SNC[45]. Em cérebro de DP *post mortem* T CD4 e T CD8 foram encontradas na substância nigra perto de vasos sanguíneos e ao redor de neuromelanina e neurônios, o que evidencia a participação dessas células na DP[45]. Alguns estudos identificam um decréscimo de células naive, T CD4 helper e T reguladora em DP. A redução de T helper em PD está associada ao aumento das subpopulações de Th2, Th17 e T reguladoras[42, 45, 47, 48, 49].

Quanto aos distúrbios dopaminérgicos fora do SNC na DP, os estudos demonstraram que a dopamina é uma molécula co-reguladora do SNC e dos sistemas imunes e está envolvida na modulação da atividade de várias subpopulações de células imunológicas- células T e B, células dendríticas, macrófagos, micróglia, neutrófilos, NK[35,41,49,50]. Regulações dopaminérgicas do sistema imune na mucosa intestinal estão disfuncionais em pacientes com PD o que leva aos comuns sintomas gastrointestinais e ou co-comorbidades inflamatórias como colite inflamatória[35]. Mucosa intestinal cronicamente inflamada (inclusive por aglomerados de alfa-sinucleína) leva a uma baixa concentração de dopamina local favorecendo potenciais inflamatórios de TCD4 e, consequentemente, à inflamação crônica. Microbiota desregulada e consequente diminuição de dopamina pode levar ao desenvolvimento de DP em indivíduos predispostos[35].

Células imunes expressam todos os receptores de dopamina (DRs) e as células T CD4 são as células mais afetadas pela presença de dopamina, destacando as CD4 CD25 que atuam como reguladoras de linfócitos e tem importante papel no controle a homeostase imunológica e intermedia a influência das células dendrítica na diferenciação de T CD4 naive. A dopamina está envolvida na regulação de ativação de macrófagos e na modulação da severidade da resposta inflamatória[41, 43].

Diferentes concentrações de dopamina ativam diferentes funções celulares e levam a expressão de diferentes receptores dopaminérgicos. A combinação entre subtipos específicos de DRs, somados à densidade da expressão do DR na célula, juntamente a diferentes concentrações de dopamina podem ativar DRs específicos em células T, inibir a ativação de células T e afetar sua diferenciação. Uma baixa concentração de dopamina pode ativar diferentes tipos de células T efetoras, como TReg e T Helper. Também pode suprimir TReg ativada de uma maneira autócrina ou parácrina[40,50].

Densidade de DRs específicos também está relacionada à idade da manifestação da doença e prediz prognóstico de tratamento dopaminérgico. DRs de baixa afinidade estão associados a mecanismos anti-inflamatórios enquanto que receptores de alta afinidade promovem inflamação[41]. Uma maior expressão de D3R em células periféricas está relacionada à neuroinflamação central, degeneração de neurônios dopaminérgicos no SNC e surgimento da DP [40]. Presença elevada de D3R geralmente está associada a pacientes mais jovens e a uma melhor resposta ao tratamento com drogas dopaminérgica[40]. Existe uma ampla expressão de D2R e D3R na área postrema (entre suas funções, controle de vômito) e no TGI[43], o que sustenta as evidências que associam sintomas gastrointestinais aos pacientes mais jovens. Ativação de D3R em células T em repouso leva a um aumento de TNF alfa. No mesmo subtipo de célula, ativação de D2R leva à liberação de IL-10[50]. Essas evidências sugerem que uma alteração na sinalização de DRs pode levar a anormalidades no sistema imunológico.

Os tipos mais comuns de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no genoma humano estão relacionados a genes de receptores de dopamina (DR). Como células imunes apresentam DRs, pode-se inferir que os SNPs nos DRs influenciam funções de células imunes de diversas maneiras, possivelmente resultando em uma

associação de diagnóstico devido a um distúrbio do sistema dopaminérgico periférico. Ensaios clínicos, demonstram que dopamina pode regular migração de fibroblastos sinoviais, sugerindo uma relação regulatória entre o sistema dopaminérgico e a tendência à artrite reumatóide apresentada por pacientes com DP[50].

CONCLUSÃO

Com a progressão das pesquisas e evolução dos métodos de detecção, fica evidente que mudanças nos componentes imunológicos na Doença de Parkinson ocorrem no início da patologia e sofrem mudanças dinâmicas com a progressão da doença. Inicialmente acreditava-se que a evolução da doença se dava exclusivamente por mecanismos imunológicos do sistema nervoso central. No entanto, as pesquisas desse estudo demonstram cada vez mais que assim como células imunológicas centrais, células imunes da periferia também estão envolvidas no estado de inflamação crônica da DP, o que fornece indicações que existe uma comunicação entre os sistemas imunológicos inatos e adaptativos do SNC e da periferia. Além do mais, a identificação de todos os subtipos de receptores de dopamina em células imunes periféricas atesta para a função dopaminérgica além do SNC. Alterações nas células circulantes e na concentração de dopamina periférica evidenciam que transtornos dopaminérgicos na DP vão além dos sintomas motores clássicos.

Deste modo, existe uma necessidade crítica de se identificar potenciais alvos para terapias anti-inflamatórias no tratamento da doença de Parkinson. Também se faz necessário entender os possíveis efeitos desses tratamentos, positivos e negativos, do bloqueio do estado inflamatório nas fases iniciais da doença. Compreender a ligação de mutações genéticas/disfunções no maquinário de transcrição genética também é crucial para identificar alvos terapêuticos e intervenções mais individualizadas para esses pacientes. Quanto maior os esforços destinados a entender processos demenciais como a Doença de Parkinson, maiores as chances de termos a parcela idosa da população- que ficará cada vez mais idosa - saudável e ativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Kandel ER, Schwartz J, Jessell TM, Siegelbaum AS, Hudspeth AJ, Dalmaz C, et al. Princípios da neurociência. 5ed. Porto Alegre: AMGH. 2014.

Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. 24ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2014 (2).

Augusto C, Milena L, Altona M. Principais temas em psiquiatria e geriatria. 1ed. São Paulo: medcel. 2018.

Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2020;91:795-808.

Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. World J Gastroenterol. 2015 Oct 7;21(37):10609-20.

Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghileri M, Rizzo MI, Gallo A, et al. Parkinson 's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. Autoimmunity reviews. 2016 out. 15 (10): 1005-11.

Volpicelli-Daley L, Brundin P. Prion-like propagation of pathology in Parkinson disease. Handb Clin Neurol. 2018;153:321-335.

Vendam-Mai V. Harnessing the immune system for the treatment of Parkinson 's disease. Brains Research. 2021 may. 1758: e147307.

Tansey M, Romero-Ramos, M. Immune system responses in Parkinson 's disease: Early and dynamic. European Journal of Neuroscience. 2018. 49(3): 364-383.

Latif S, Jahangeer M, Maknoon Razia D, Ashiq M, Ghaffar A, Akram M, et al. Dopamine in Parkinson's disease. Clin Chim Acta. 2021 Nov;522:114-126.

Caggiu E, Arru G, Hosseini S, Niegowska M, Sechi G, Zarbo IR, et al. Inflammation, Infectious Triggers, and Parkinson's Disease. Front Neurol. 2019 Feb 19;10:122.

Sulzer D, Alcalay RN, Garretti F, Cote L, Kanter E, Agin-Liebes J, et al. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α-synuclein peptides. Nature. 2017 Jun 29;546(7660):656-661.

Greggio E, Civiero L, Bisaglia M, Bubacco L. Parkinson's disease and immune system: is the culprit LRRKing in the periphery? J Neuroinflammation. 2012 Jul 9;9:94.

Planken, A, Kurvits L, Reimann E, Kadastik-Eerme L, Kingo K, Kõks S, et al. Looking beyond the brain to improve the pathogenic understanding of Parkinson's disease: implications of whole transcriptome profiling of Patients' skin. BMC Neurology. 2017. 17.

Gopinath A, Mackie P, Hashimi B, Buchanan AM, Smith AR, Bouchard R, et al. DAT and TH expression marks human Parkinson's disease in peripheral immune cells. NPJ Parkinsons Dis. 2022 Jun 7;8(1):72.

Thomas Broome S, Louangaphay K, Keay KA, Leggio GM, Musumeci G, Castorina A. Dopamine: an immune transmitter. Neural Regen Res. 2020 Dec;15(12):2173-2185.

Arreola R, Alvarez-Herrera S, Pérez-Sánchez G, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Flores-Gutierrez EO, et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. J Immunol Res. 2016;2016:3160486.

Mackie P, Lebowitz J, Saadatpour L, Nickoloff E, Gaskill P, Khoshbouei H. The dopamine transporter: An unrecognized nexus for dysfunctional peripheral immunity and signaling in Parkinson's Disease. Brain Behav Immun. 2018 May;70:21-35.

Franco R, Reyes-Resina I, Navarro G. Dopamine in Health and Disease: Much More Than a Neurotransmitter. Biomedicines. 2021 Jan 22;9(2):109.

Matt SM, Gaskill PJ. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease. J Neuroimmune Pharmacol. 2020 Mar;15(1):114-164.

Tan EK, Chao YX, West A, Chan LL, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system - associations, mechanisms and therapeutics. Nat Rev Neurol. 2020 Jun;16(6):303-318.

Schonhoff AM, Williams GP, Wallen ZD, Standaert DG, Harms AS. Innate and adaptive immune responses in Parkinson's disease. Prog Brain Res. 2020;252:169-216.

Barbut D, Stolzenberg E, Zasloff M. Gastrointestinal Immunity and Alpha-Synuclein. J Parkinsons Dis. 2019;9(s2):S313-S322.

Kline EM, Houser MC, Herrick MK, Seibler P, Klein C, West A, Tansey MG. Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation. Mov Disord. 2021 Jan;36(1):25-36.

Correia AS, Cardoso A, Vale N. Highlighting Immune System and Stress in Major Depressive Disorder, Parkinson's, and Alzheimer's Diseases, with a Connection with Serotonin. Int J Mol Sci. 2021 Aug 7;22(16):8525.

Vidal P, Pacheco R. Targeting the Dopaminergic System in Autoimmunity. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2020. 15: 53-73.

Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. Int J Mol Sci. 2020 Nov 10;21(22):8421.

Kempuraj D, Selvakumar GP, Zaheer S, Thangavel R, Ahmed ME, Raikwar S, Govindarajan R, Iyer S, Zaheer A. Cross-Talk between Glia, Neurons and Mast Cells in Neuroinflammation Associated with Parkinson's Disease. J Neuroimmune Pharmacol. 2018 Mar;13(1):100-112.

González H, Contreras F, Prado C, Elgueta D, Franz D, Bernales S, Pacheco R. Dopamine Receptor D3 Expressed on CD4+ T Cells Favors Neurodegeneration of Dopaminergic Neurons during Parkinson’s Disease. The Journal of Immunology. 2013. 190 (10): 5048-56.

Weiss F, Labrador-Garrido A, Dzamko N, Halliday G. Immune responses in the Parkinson's disease brain. Neurobiology of Disease. 2022 jun. 168: 105700.

Fan HX, Sheng S, Zhang F. New hope for Parkinson's disease treatment: Targeting gut microbiota. CNS Neurosci Ther. 2022 Nov;28(11):1675-1688.

Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. Acta neuropathol commun. 2013.

Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Cells. 2020 Jul 14;9(7):1687.

Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B. Dopamine Receptors and Neurodegeneration. Aging Dis. 2015 Oct 1;6(5):349-68.

Campos-Acuña J, Elgueta D, Pacheco R. T-Cell-Driven Inflammation as a Mediator of the Gut-Brain Axis Involved in Parkinson's Disease. Front Immunol. 2019 Feb 15;10:239.

Garretti F, Agalliu D, Lindestam Arlehamn CS, Sette A, Sulzer D. Autoimmunity in Parkinson's Disease: The Role of α-Synuclein-Specific T Cells. Front Immunol. 2019 Feb 25;10:303.

Hammond TR, Marsh SE, Stevens B. Immune Signaling in Neurodegeneration. Immunity. 2019 Apr 16;50(4):955-974.

Kam TI, Hinkle JT, Dawson TM, Dawson VL. Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2020 Oct;144:105028.

Grozdanov V, Danzer KM. Intracellular Alpha-Synuclein and Immune Cell Function. Front Cell Dev Biol. 2020 Oct 15;8:562692.

Yang P, Perlmutter JS, Benzinger TLS, Morris JC, Xu J. Dopamine D3 receptor: A neglected participant in Parkinson Disease pathogenesis and treatment? Ageing Res Rev. 2020 Jan;57:100994.

Thomas Broome S, Louangaphay K, Keay KA, Leggio GM, Musumeci G, Castorina A. Dopamine: an immune transmitter. Neural Regen Res. 2020 Dec;15(12):2173-2185.

Schwab AD, Thurston MJ, Machhi J, Olson KE, Namminga KL, Gendelman HE, Mosley RL. Immunotherapy for Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2020 Apr;137:104760.

Magistrelli L, Ferrari M, Furgiuele A, Milner AV, Contaldi E, Comi C, Cosentino M, Marino F. Polymorphisms of Dopamine Receptor Genes and Parkinson's Disease: Clinical Relevance and Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2021 Apr 6;22(7):3781

Harms AS, Ferreira SA, Romero-Ramos M. Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 2021 Apr;141(4):527-545.

Öberg M, Fabrik I, Fabrikova D, Zehetner N, Härtlova A. The role of innate immunity and inflammation in Parkinson´s disease. Scand J Immunol. 2021 May;93(5):e13022.

Yan Z, Yang W, Wei H, Dean MN, Standaert DG, Cutter GR, Benveniste EN, Qin H. Dysregulation of the Adaptive Immune System in Patients With Early-Stage Parkinson Disease. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Jul 22;8(5):e1036.

Bogale TA, Faustini G, Longhena F, Mitola S, Pizzi M, Bellucci A. Alpha-Synuclein in the Regulation of Brain Endothelial and Perivascular Cells: Gaps and Future Perspectives. Front Immunol. 2021 Feb 19;12:611761.

Bartl M, Xylaki M, Bahr M, Weber S, Trenkwalder C, Mollenhauer B. Evidence for immune system alterations in peripheral biological fluids in Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2022 Aug;170:105744

Contaldi E, Magistrelli L, Comi C. T Lymphocytes in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2022;12(s1):S65-S74.

Li M, Zhou L, Sun X, Yang Y, Zhang C, Wang T, Fu F. Dopamine, a co-regulatory component, bridges the central nervous system and the immune system. Biomed Pharmacother. 2022 Jan;145:112458.

BENEFÍCIO DO INÍCIO PRECOCE DO TRATAMENTO CLÍNICO HORMONAL NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DOLOROSOS EM MULHERES COM SUSPEITA DE ENDOMETRIOSE PÉLVICA

Raquel Moraes Guedes [a]
Prof. Dr. Luís Carlos Sakamoto [b]

[a] Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM
e-mail:quelguedes@gmail.com
[b] Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

A endometriose pélvica é uma doença ginecológica crônica, dependente do estrogênio, que se caracteriza pelo aparecimento de glândulas e/ou estroma endometriais fora da cavidade uterina. É uma condição que afeta aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva, aproximadamente 176 milhões delas em todo o mundo. Apesar da alta prevalência, o seu reconhecimento ainda é inadequado, pois o tempo médio para seu diagnóstico varia entre 6 a 12 anos, retardando o início do tratamento. A endometriose tem impacto significativo na redução da qualidade de vida da mulher, portanto, a importância da suspeita e o início precoce do tratamento não podem ser desconsiderados, já que esse atraso tem consequências significativas para a progressão da doença. Através de uma revisão bibliográfica, esse trabalho buscou relacionar o início precoce da terapia clínica hormonal em mulheres com suspeita de endometriose pélvica e seus benefícios na redução de sintomas dolorosos. O objetivo do tratamento clínico na suspeita de endometriose se baseia no alívio dos sintomas dolorosos, melhora da qualidade de vida da paciente, além da estabilização das lesões, através da remoção ou diminuição da atividade dos depósitos de endométrio ectópico, que se julga ser responsável para os sintomas da doença. Observou-se que as principais queixas dolorosas das mulheres eram dispareunia, dismenorreia e dor pélvica cíclica e acíclica e que essas apresentaram melhora após tratamento hormonal precoce instituído. Destacase o uso de contraceptivos hormonais combinados e de progestagênios isolados como terapia de primeira linha, e o agonista de GnRH como terapia de segunda linha.

Palavras-chave: “suspeita de endometriose”; “tratamento hormonal”; “tratamento clínico”; “sintomas de endometriose”.

1. INTRODUÇÃO

A endometriose pélvica é uma doença ginecológica não maligna, crônica, dependente do estrogênio, que se caracteriza pelo aparecimento de glândulas e/ou estroma endometriais fora da cavidade uterina. (1) É uma condição comum que afeta entre 10% e 15% das mulheres em idade reprodutiva na população geral, aproximadamente 176 milhões de mulheres em todo o mundo, sendo que, a dor pélvica crônica pode estar presente em 70% das pacientes, além de, até 50% delas podem relatar dificuldade para engravidar. Anualmente, essa incidência atinge cerca de 0,1% em mulheres com idade entre 15 a 49 anos. (2,3,4,5,6,7)

Apesar da alta prevalência, o reconhecimento da endometriose pélvica ainda é inadequado, pois, o tempo médio para seu diagnóstico varia entre 6 e 12 anos, considerando a confirmação histológica das lesões através da laparoscopia como "padrão ouro" para a confirmação do quadro. Dessa forma, 65% das mulheres, inicialmente, são diagnosticadas incorretamente. (2,8,9) Por se tratar de uma doença com caráter heterogêneo, as pacientes afetadas não apresentam condições clínicas características, fato que dificulta o seu diagnóstico. No entanto, é subdiagnosticada em estádios iniciais ou em mulheres inférteis assintomáticas ou poucos sintomas. (3,10)

Estima-se que nos Estados Unidos, 6 entre 10 mulheres com endometriose pélvica não recebem o diagnóstico corretamente, isto é, aproximadamente 6 milhões de mulheres americanas sofrem com a repercussão da doença. A persistência no atraso do diagnóstico tem sido referida pela literatura contemporânea como um fenômeno mundial, ocorrendo mesmo em países com acesso universal à saúde. (11)

A suspeita clínica para endometriose pélvica deve ser baseada em uma abordagem bem estruturada, com anamnese e exame físico preciso e exaustivo da paciente, abordando sua sintomatologia, história pessoal e familiar. (2,10)

Na maioria dos casos, os sintomas comuns incluem, dismenorreia ou dor pélvica não cíclica, mas relacionada ao ciclo menstrual, seja dor relacionada à ovulação e/ou que antecede a menstruação, dispaurenia de profundidade, infertilidade, alterações dos hábitos intestinais e urinários durante a menstruação, como disquezia e hematoquezia, disúria e hematúria, respectivamente. (2,5,10,11) Em casos graves, a endometriose pode levar à dor pélvica crônica, que é definida pelo

Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) como dor na região pélvica que tem duração de pelo menos 6 meses. (12) Contudo, devido a sintomatologia inespecífica, com similaridade de sintomas entre várias outras doenças ginecológicas, a inexistência de um achado clínico patognomônico e da sua fraca correlação com a gravidade da doença, o diagnóstico clínico é demorado e inconclusivo, além de um exame clínico e de exames subsidiários de imagem normais não afastarem o diagnóstico. (10,13)

A doença tem impacto significativo na redução da qualidade de vida da mulher (QV), impondo um transtorno às pacientes e à sociedade através do aumento de hospitalizações, cirurgias, atendimentos de emergência, tratamentos de infertilidade, dor, ansiedade e perda de produtividade, que repercutem em faltas no trabalho. A carga econômica excede US$ 22 bilhões somente nos EUA, os custos diretos e indiretos são diagnóstico dependente. (2,12) Portanto, a importância da suspeita e início precoce do tratamento da endometriose não podem ser desconsiderados, pois, esse atraso traz consequências significativas para a progressão da doença, que é relevante para a melhora da sintomatologia dolorosa, o bom funcionamento físico e psicológico, atenuando o prejuízo de produtividade, o impacto na QV e na saúde. (10,12)

O objetivo do tratamento clínico da endometriose se baseia no alívio dos sintomas dolorosos, melhora da qualidade de vida da paciente, além da estabilização das lesões, através da remoção ou diminuição da atividade dos depósitos de endométrio ectópico, que se julga ser responsável para os sintomas da doença. (3,5) A escolha da terapia médica para endometriose pélvica deve considerar as características clínicas da paciente, como idade, os sintomas de dor, os planos reprodutivos, os riscos do tratamento e os efeitos adversos, incluindo repercussão financeira das pacientes e familiares. (4,14)

As terapias recomendadas pelas diretrizes para o tratamento da dor relacionada à endometriose incluem contraceptivo hormonal combinado (CHC) com estrogênio e progestagênio, como pílulas orais (ACO), o anel vaginal e o adesivo transdérmico, dos progestagênios como o acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona e sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU), danazol, os agonistas de GnRH, drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINES) e inibidores de

aromatase.(5) Os progestagênios ou os contraceptivos combinados são os tratamentos mais utilizados e, conforme as evidências atuais e as diretrizes das sociedades de ginecologia, os diversos tratamentos hormonais são igualmente efetivos. (3)

Apesar das terapias endócrinas aliviarem os sintomas da dor, elas não remetem cura da doença, que pode não apenas persistir, mas também progredir. Como consequência, a dor retoma seu limiar quando descontinuado o tratamento. (15)

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura, entre abril e julho de 2022, sobre a temática da relação entre o início precoce da terapia clínica hormonal em mulheres com suspeita de endometriose pélvica e seus benefícios na redução de sintomas dolorosos.

Para isso, foram utilizados artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), Lilacs (Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MedLine/PubMed (US National Library of Medicine). Utilizando terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvidos a partir do Medical Subject Headings da US National Library of Medicine.

Na busca, foram utilizados os termos “suspected endometriosis”; “hormonal treatment”; “clinical treatment”; “endometriosis symptons”.

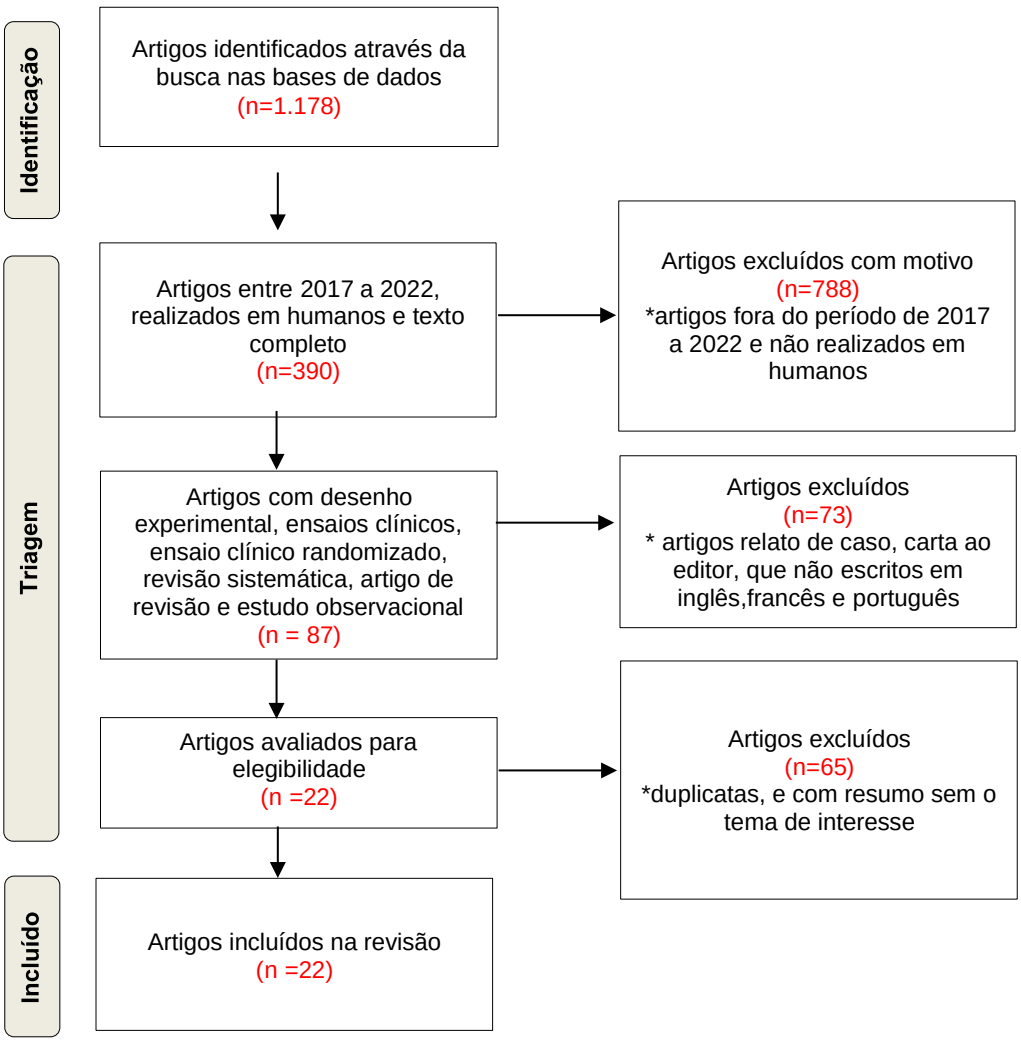
3. RESULTADOS

Foram localizados 1.178 artigos aplicando as palavras chave descritas anteriormente. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados nos últimos 5 anos, artigos com desenho do tipo experimentais, de caso controle, revisões bibliográficas, ensaios clínicos, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática, artigo de revisão e estudo observacional, artigos em língua inglesa, francesa e português, artigos disponíveis de forma integral. Os resultados de interesse foram o efeito do tratamento na dismenorreia, dor pélvica (incluindo crônica e não menstrual) e dispareunia.

Os critérios de exclusão englobam duplicatas, artigos publicados há mais de 5 anos, artigos do tipo relato de caso, carta ao editor e artigos que não constam na língua inglesa ou em português ou que no resumo não tinha o tema de interesse.

As etapas podem ser visualizadas segundo a tabela prisma na tabela 1:

Tabela 1. Identificação dos estudos através de bases de dados e registro



4. DISCUSSÃO

A endometriose é uma desordem complexa caracterizada sobretudo por dor, que quando não tratada adequadamente, pode comprometer significativamente a qualidade de vida e a saúde da paciente. A dor pélvica em mulheres com endometriose é caracterizada como dor antes do início da menstruação e dispareunia profunda que piora com o fluxo menstrual. Portanto, a suspeita clínica de endometriose, que envolve sintomas como dismenorreia e dispareunia e achados do exame físico que podem incluir sensibilidade e nodularidade do ligamento uterossacro ou do fundo de saco, sensibilidade dos anexos bem como a presença de uma massa anexial, supostamente um endometrioma ovariano, endurecimento do septo retovaginal e a presença de um útero retrovertido fixo, deve ser acompanhada com terapia clínica adequada e as pacientes informadas sobre as complicações que podem surgir dessa condição. (16)

Apesar da Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) propor uma diretriz clara e simples de aconselhar mulheres com sintomas presumivelmente devidos à endometriose e tratá-los empiricamente imediatamente com analgesia adequada, associada à contraceptivos hormonais combinados ou progestagênios, porém, como paradoxo ao recomendar esse tratamento empírico, podemos induzir atraso no diagnóstico da doença, que é fechado quando realizado laparoscopia com biópsia. (9)

Estudos concluíram que a terapia medicamentosa no tratamento da endometriose não é curativa e serve apenas para suprimir a progressão e tratar os efeitos sistêmicos da doença, dessa forma em 2018, o ACOG e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASMR), endossaram a terapia empírica antes do diagnóstico cirúrgico definitivo. (2,16,17)

Durante décadas, os pilares do tratamento convencional da endometriose têm sido os AINES, os CHC, os progestagênios orais, seguidos por agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e progestaogênios de alto custo. (17)

Antiinflamatórios Não hormonais

Os antinflamatórios não hormonais (AINEs) são considerados tratamento sintomático de primeira linha para dismenorreia e dor pélvica acíclica, pois inibem a

função das enzimas ciclooxigenase, reduzindo assim as concentrações de prostaglandinas e a inflamação. Não sendo recomendado o uso a longo prazo; devido aos seus efeitos colaterais o Federal Drug Administration (FDA) indica que seu uso contínuo deve ser restrito a seis meses, pelo risco de sangramentos gastrointestinais. Apesar do uso generalizado, os AINES isolados têm demonstrado eficácia mínima na redução da dor em pacientes com endometriose.(12) Uma revisão Cochrane de 2017, apontou que todos os Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) que descrevem o uso de AINEs para o manejo da dor associada à endometriose em mulheres de todas as idades, tem evidência disponível muito baixa, medida pelo sistema GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) e nenhuma diferença no alívio da dor em comparação com placebo, apesar de demonstrar que as mulheres que o utilizam, são menos propensas à analgesia adicional.(9) Em 2021, segundo a diretriz do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE), em concordância com o ACOG e ESHRE (12), o tratamento de primeira linha deve consistir no uso de AINEs, geralmente em combinação com progestagênio. A terapia de adição de progestina somente ou progestina com baixa dose de estrogênio foi associada a melhora dos sintomas dolorosos. (2,5,17,18)

Contraceptivos Hormonais Combinados

Ainda como primeira linha os CHC, em suas diversas vias de administração como; as pílulas combinadas de estrogênio e progestagênio (ACO), adesivos transdérmicos e anéis vaginais, prescritos de forma cíclica ou continuamente são recomendados por causar decidualização e atrofia do tecido endometrial, reduzindo a dispareunia associada à endometriose, dismenorreia e dor não menstrual.(9) As vantagens do uso de CHCs para o tratamento da endometriose, conhecidos pela maioria das mulheres como contraceptivos, incluem a boa tolerabilidade e os baixos custos. No entanto, medicamentos contendo estrogênio são contraindicados em certas populações, incluindo as que sofrem de enxaqueca com aura, hipertensão, fumantes e aquelas com certas condições metabólicas, hematológicas e cardiovasculares. Os efeitos adversos incluem aumento do risco de tromboembolismo venoso e alto risco de recorrência da dor relacionada à endometriose após a descontinuação. (12,20)

O ACO é um método contraceptivo amplamente propagado, também é muito utilizado pelos médicos empiricamente em pacientes com dismenorreia, respaldados pela maioria das diretrizes que propõem que estes sejam o primeiro tratamento médico empírico na dor associada à endometriose antes da realização da laparoscopia diagnóstica. (18).

Dois estudos randomizados controlados (RCT) com 354 mulheres compararam o CHC com placebo em relação à dismenorreia, sendo que o tratamento com ACO foi associado a uma pontuação mais baixa na Escala de Avaliação Verbal (VRS) em comparação com placebo (MD -1,30 pontos, IC 95% -1,84 a -0,76; 96 mulheres), uma pontuação mais baixa na Escala Visual Analógica (VAS) em comparação com placebo (MD -23,68 pontos, IC 95% -28,75 a -18,62; 327 mulheres) no final do tratamento e uma maior redução na dor menstrual desde a linha de base até a final do tratamento (MD 2,10 pontos, IC 95% 1,38 a 2,82; 169 mulheres.). Em relação à dor não menstrual, não houve evidência clara da diferença entre mulheres tratadas com CHC e mulheres tratadas com placebo na Escala de Avaliação Verbal (VRS) (MD 0,10, IC 95% -0,48 a 0,68; 96 mulheres) ou na Escala Visual Analógica (VAS) (MD -1,90, IC 95% -11,72 a 7,92; 96 mulheres). Em relação à dispareunia mulheres do grupo CHC relataram uma maior redução na 'dispareunia severa' desde a linha de base até o final do tratamento em comparação com placebo (MD 1,40 pontos, IC 95% 0,46 a 2,34; 89 mulheres). (5)

Uma revisão sistemática concluiu que o tratamento com CHCs administrado ciclicamente ou continuamente, resulta em reduções clinicamente importantes e estatisticamente significativas na linha de base da dor relacionada à endometriose. Em particular, uma redução significativa da dismenorreia, dor pélvica não cíclica e dispareunia. O tratamento com CHCs também resultou em melhorias da linha de base na QV na maioria dos estudos que medem esse resultado específico. Evidências mais limitadas foram publicadas para o uso de anel vaginal e adesivo transdérmico no tratamento da dor devido à endometriose, mas suas eficácias parecem ser menores quando comparada à dos ACOs. (12,19)

Um outro estudo de revisão de literatura, em 2021, sugeriu que as mulheres cujo principal sintoma era a dismenorreia, o uso contínuo de CHC levando à amenorreia deve ser considerado, pois promoveu melhores resultados em curto prazo no controle da dismenorreia e na melhora da QV das pacientes. (10)

Em relação ao uso de ACO cíclico versus contínuo, a vantagem do uso contínuo é, como esperado, uma redução na dismenorreia em comparação com o uso de ACO cíclico. Todavia ao reunir os dados já publicados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois esquemas de tratamento em outros sintomas de dor, incluindo dispareunia profunda. O NICE, afirma que as evidências mostram que o uso cíclico é eficaz, mas também compreende que o uso contínuo e de forma estendida (onde três embalagens são tomadas seguidas de um intervalo sem pílula) são usados na prática clínica e, embora não hajam evidências disponíveis sobre esses regimes na literatura, o Instituto percebeu em sua experiência, que estes também foram eficazes e com eventos adversos limitados. (21)

Como os estrogênios têm um efeito estimulador sobre a atividade metabólica da mucosa endometrial, seja dentro ou fora da cavidade uterina, ao serem a opção de tratamento escolhida, deve-se optar por combinações com a menor dose de estrogênio possível, como aquelas com apenas 15 ou 20 mg de etinilestradiol (EE) ou 1,5 mg de estradiol (E2). Dados de ECRs indicam que um ACO contendo 1,5 mg de E2 com 2,5 mg de acetato de nomegestrol (NOMAC) em uma formulação 24/4 está associado a uma prevalência de sangramento programado ausente de até 30%. Contribuindo para redução substancial também do fluxo retrógrado e do decorrente estresse oxidativo pélvico, que sustenta o desenvolvimento da endometriose, o estado inflamatório, a geração de fibrose e a insurgência da dor. (21)

Em um estudo de preferência do paciente, foi comparada a eficácia do anel vaginal cíclico liberando EE 15 mg com etonogestrel (ETN) 120 mg/dia (n: 83) com pílula de desogestrel (DSG) 75 mg/dia (n: 60) para o tratamento de sintomas causados por endometriose retovaginal. Com 48 semanas de acompanhamento, as mulheres do grupo progestagênio relataram um maior índice de satisfação com o tratamento em comparação com aquelas do grupo do anel vaginal. Além disso, as mulheres do grupo progestagênio ficaram significativamente mais satisfeitas com as mudanças no padrão doloroso. A redução do volume do nódulo endometriótico, a taxa de abandono ao tratamento após a conclusão do estudo e a taxa de mulheres que decidiram se submeter à cirurgia foram semelhantes entre os dois grupos. (22)

Portanto, as diretrizes da ESHRE oferecem uma classificação de evidência grau B para prescrição de ACOs, afim de reduzir a dispareunia, dismenorreia e dor

não menstrual na suspeita de endometriose. Embora a literatura seja limitada, há uma consistência observada nos efeitos relatados que sustenta o uso de CHCs como opções de tratamento acessíveis. (12,19)

Progestagênios

A monoterapia com progestagênios como tratamento de primeira linha, tem sido considerada em mulheres que falharam com a terapia hormonal combinada, fumantes com mais de 35 anos e mulheres com fatores de risco predisponentes para infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou eventos trombóticos, por apresentarem diversas vias de administração como a via oral, intrauterina, parenteral ou implante subdérmico. (2,17) Apresentam menor risco de tromboembolismo em comparação com CHCs com menos contraindicações médicas. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados das progestinas incluem sangramento de escape ou spotting, ganho de peso, sensibilidade mamária e depressão. (1)

Os progestagênios de baixo custo incluem acetato de medroxiprogesterona (MPA), acetato de noretisterona (NETA), levonorgestrel (LNG) e acetato de nomegestrol (NOMAC). Dienogeste (DNG) é o único progestagênio de alto custo atualmente licenciado para o tratamento da endometriose, por isso o único considerado como tratamento de segunda linha. (21)

As progestinas atuam nos implantes endometrióticos através de efeitos sistêmicos e locais para induzir anovulação e hipoestrogenismo, causando decidualização do endométrio, amenorreia, reduzindo a inflamação e induzindo a apoptose nas células endometrióticas, além de melhorias na dismenorreia e sintomas de dor pélvica quando comparado com ACOs e agonistas de GnRH. (1,2,17) Cada progestina apresenta farmacocinética distinta, com diferentes afinidades para receptores de progesterona, estrogênio, androgênio e glicocorticoide, e com atividade biológica distinta. (1)

A MPA tem sido utilizada por via oral, intramuscular e subcutânea, com uso aprovado pela FDA. Embora os achados de RCTs que demonstrem um efeito semelhante no controle da na dor ao comparar MPA de depósito (DMPA) com agonista de GnRH intramuscular; este progestagênio não tem sido a preferência de escolha no tratamento de endometriose. O sangramento errático pode ser difícil de controlar e o

estado anovulatório pode se estender apesar do fim do tratamento com a injeção de DMPA de 3 meses. Isso pode ser problemático no caso de insurgência de efeitos indesejáveis ou desejo de gravidez, apesar do custo do DMPA 150 mg intramuscular ser muito baixo. (21) A MPA oral tem seus dados na literatura controversos. Um dos estudos dessa revisão, mostrou melhora da dismenorreia e da dispaurenia em, respectivamente, 88% e 83% das pacientes usuárias de 50 mg/dia de AMP oral. Em contrapartida um estudo prospectivo, randomizado e placebo-controlado, realizado em 2000; incluso na mesma revisão, apontou que essa medicação não apresentou melhora significativamente maior que o placebo no controle da dismenorreia em pacientes com endometriose depois de 12 semanas de uso contínuo e oral de 50 mg/dia, além de apresentarem alta incidência de efeitos colaterais (40%), como acne e dor localizada, que não foram bem descritas. (10)

O NETA tem um custo muito baixo e é aprovado para o tratamento da endometriose nos Estados Unidos pela FDA. Utilizado por via oral, na dose de 2,5 e 5 mg ao dia, foi avaliado em estudos observacionais e um RCT, que demonstrou ser eficaz em pacientes com dispareunia e lesões retovaginais. A redução da dor na relação sexual foi gradual, mas progressiva ao longo do tempo. A atividade androgênica residual do NETA podem causar ganho de peso, acne e seborreia. Por não apresentar efeito hipoestrogênico pode ser usado por um período prolongado sem consequências prejudiciais sobre o conteúdo mineral ósseo. (21) Um outro estudo concluiu que quando utilizado de forma contínua, mostrou-se tão eficaz quanto os ACOs na melhora da dor associada à endometriose com taxa de satisfação de 60-70% entre as mulheres. Porém perfis lipídicos devem ser monitorados em série durante o uso de doses mais altas e durações mais longas de acetato de noretisterona. (3,17)

O dienogeste (DNG) é um progestagênio derivado da 19-nortestosterona, altamente seletivo para os receptores de progesterona, embora demonstrando ligação insignificante para receptores de estrogênio, androgênio, glicocorticóide e mineralocorticoide. Como não causa desequilíbrio metabólico, o tratamento com DNGe pode ser realizado através de um regime longo e contínuo. (20)

Utilizado dose diária de 2 mg, o DNG é o progestagênio apoiado pela maior evidência originada de ECRs e estudos de coorte, sendo melhor ao placebo e não

inferior a um agonista de GnRH para o alívio da dor associada à endometriose. Comparado com o NETA, em um estudo antes e depois, foi igualmente eficaz para a dor, porém, melhor tolerado. Ainda assim, sua eficácia foi inferior à do NETA devido o seu alto custo, cerca de um terço das mulheres recusaram seu uso. De fato, o custo parece ser a única grande desvantagem desse progestagênio eficaz e bem tolerado, e o preço parece difícil de justificar, considerando também, que o DNG é uma molécula antiga, sintetizada em 1979, e investigada na década de 80 pela Jenapharm como um potencial componente de um ACO. (21)

Em 2010, o DNG de 2 mg foi aprovado na Europa para o tratamento dos sintomas de endometriose, demonstrando eficácia na melhora da dismenorreia, da dor pré-menstrual, da dispareunia e da dor pélvica difusa, além de diminuir a duração do sangramento menstrual e o tamanho dos endometriomas. Ao ser investigado em populações heterogêneas, as observações iniciais sobre eficácia e segurança foram confirmadas para o tratamento a longo prazo (20)

A dosagem usual de 2 mg por dia, causa apenas uma redução mínima dos níveis de estrogênio, portanto, nenhum efeito colateral hipoestrogênico é descrito. (18)

O sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) tem um efeito supressor local no endométrio devido à colocação intrauterina direta e reduz muitos efeitos colaterais sistêmicos. Ele contém 52 mg de levonorgestrel e libera aproximadamente 20 mcg de hormônio diariamente durante os primeiros 90 dias, diminuindo gradualmente para cerca de 18 mcg/dia após 1 ano e aproximadamente 10 mcg/dia após 5 anos. Atua reduzindo a expressão dos receptores glandulares e estromais de estrogênio e progesterona no endométrio ectópico, em mulheres com endometriose, promovendo a regulação negativa da proliferação de células endometriais, a intensificação das atividades apoptóticas e induz atrofia glandular e decidualização endometrial. Essa revisão concluiu que, apesar do SIU-LNG apresentar maior risco de sangramento irregular, cistos ovarianos simples e dor abdominal inferior unilateral, quando comparado aos CHC, mostrou-se eficaz na redução da dor por 3 anos. (12).

Um estudo clínico randomizado foram incluídas 82 mulheres com endometriose, dismenorreia e/ou dor pélvica crônica para tratamento com SIU-LNG (n: 39) ou um análogo de de GnRH (leuprorrelina intramuscular 3,75 mg a cada 28 dias) (n: 43). A dor pélvica crônica diminuiu significativamente ao longo das 24

semanas de terapia com ambos os tratamentos e não houve diferença entre os grupos. Em ambos os grupos de tratamento, o escore de dor VAS melhorou significativamente de forma mais rápida em mulheres com endometriose estágio III e IV do que naquelas com estágios I e II da doença. As usuárias de SIU-LNG tiveram uma pontuação de sangramento mais alta em comparação com as usuárias de análogos de GnRH. Durante todo o estudo, 34% das mulheres nos grupos de SIU-LNG e 71% das mulheres nos análogos de GnRH, não relataram sangramento durante o primeiro mês de tratamento, e, 70% e 98%, não relataram sangramento durante o sexto mês, respectivamente. Não foi observada diferença entre os grupos quanto à melhora da QV. (22)

Portanto o ACOG menciona que o SIU-LNG é semelhante ao agonista de GnRH na redução da dor da endometriose pélvica. (18)

Em geral, os progestagênios são seguros, podem ser usados através de quaisquer de suas vias de administração, quando os ACOs não são tolerados ou contraindicados, e, devem ser preferidos em mulheres com lesões profundas e com dispareunia de profundidade como principal queixa. Evidências provenientes de estudos controlados demonstram consistentemente que cerca de dois terços das pacientes estão satisfeitas com o uso de progestagênios para tratar os sintomas da endometriose. Os efeitos colaterais associados a esses medicamentos são frequentes, mas raramente causam abandono da terapia. O principal problema é o sangramento não programado (spotting), que geralmente causa recaída temporária da dor pélvica. Em caso de sangramento persistente, a interrupção do tratamento por alguns dias mostrou-se eficaz na restauração da amenorreia. (21)

Agonistas do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

A terapia de segunda linha para endometriose é representada pelos agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) que podem ser administrados pelas vias intramuscular, subcutânea ou intranasal. O acetato de leuprorrelina e triptorelina (parenteral), acetato de nafarelina (intranasal), acetato de goserelina (subcutâneo), são os compostos mais utilizados. (4) Vários ensaios clínicos mostraram que cerca de 85% das mulheres com dor associada à endometriose tratadas com agonistas de GnRH têm alívio da dor. (2)

Seu uso relacionado à endometriose foi descrito pela primeira vez em 1982, em um estudo-piloto, em que cinco pacientes que utilizaram essa medicação subcutânea diariamente, por um mês, e apresentaram melhora clínica significativa. (10,17)

Vários estudos foram realizados nas últimas décadas sobre o efeito dos agonistas de GnRH para o tratamento da endometriose comparando essa classe de droga com os tratamentos para endometriose já instituídos, mostrando excelente resposta terapêutica. O profundo estado hipoestrogênico alcançado durante o uso dessa droga explica sua eficácia em termos de alívio da dor pélvica concomitante à sua limitada tolerabilidade e segurança. A combinação de agonistas de GnRH com terapia add-back (geralmente, um progestagênio poupador de osso, como NETA ou uma terapia de reposição hormonal estrogênioprogestagênio) limita os efeitos colaterais vasomotores e previne a reabsorção óssea, mas aumenta ainda mais os custos. (21)

O tempo exato no tratamento clínico da dor associada à endometriose ainda não está definido na literatura. Alguns autores preconizam o uso por seis meses, outros, por três meses, porém a tendência parece ser utilizar pelo menor tempo necessário. Um estudo comparou o uso de agonistas de GnRH por três e seis meses de tratamento em pacientes com dor pélvica associada à endometriose e evidenciaram não haver diferença entre os dois períodos de tratamento no que se refere a melhora da dor, tempo de recidiva dos sintomas ou necessidade de tratamento clínico ou cirúrgico posterior. No entanto, os efeitos adversos secundários ao hipoestrogenismo, sendo como os principais, ondas de calor e o ressecamento vaginal, que podem estar presentes em até 90% dos casos, são um grande problema no uso de agonistas de GnRH no tratamento da dor associada à endometriose. Outra adversidade encontrada é a perda de massa óssea decorrente do hipoestrogenismo induzido por seu uso, que pode variar de 3% a 6% em um período de seis meses de uso e até 12% em um ano. Para evitar essa perda óssea e mitigar os efeitos colaterais, pode-se utilizar a terapia add-back, que é a utilização de baixas doses de progestagênios isolados, como 5 mg acetato de noretindrona diariamente, ou associados a estrogênios (CHC), durante o uso de agonistas de GnRH, o que pode permitir cursos de tratamento mais longos. (10,17)

Em um RCT, a combinação de leuprolida em uma formulação de depósito de 12 semanas mais NETA 5 mg/dia em terapia add-back foi superior a um ACO contendo 1 mg de NETA e 35 mg de EE na redução dos sintomas de dor e melhora do estado psicológico e função sexual. No entanto o custo do tratamento de 48 semanas foi de US$ 8.006 com 11,25 mg de depósito de leuprolida mais NETA e US$ 454 com o

ACO. (21)

Entretanto, todas essas considerações devem ser levantadas ainda que se trate da prescrição de agonistas do GnRH para mulheres jovens, antes da aquisição do pico de massa óssea. (10,17)

5. CONCLUSÃO

6.

Como conclusão, a endometriose afeta negativamente a QV da mulher, devido à incapacidade causada pelos seus sintomas dolorosos.

Como o tempo para seu diagnóstico padrão-ouro atual, com cirurgia e estudo histológico é longo podendo levar até mais que uma década, é de extrema importância, que se saiba reconhecer seus sintomas, para um diagnóstico clínico precoce, com instituição de tratamento imediato e eficaz.

Dismenorreia, dispareunia e dor pélvica cíclica e acíclica apesar de sintomas distintos e heterogêneos, presentes em diversas outras doenças; são queixas dolorosas comuns às pacientes com endometriose pélvica, portanto, devem levantar suspeita do quadro durante exame clínico.

Os tratamentos medicamentosos disponíveis para a endometriose atuam modificando o meio hormonal com o objetivo de induzir a atrofia do endométrio ectópico, e apesar de não curativo, parece ser seguro e satisfatório na redução dos sintomas dolorosos nas mulheres com suspeita de endometriose. O manejo da terapia endócrina deve ser à longo prazo, pois, a dor retoma seu limiar quando descontinuado o tratamento.

O planejamento do tratamento deve ser individualizado, considerando vários fatores como adaptação ao método, custo, desejo reprodutivo e reações adversas.

Sugere-se uma abordagem gradual, começando com os tratamentos de primeira linha, em ordem, CHCs como ACOs ou progestagênios isolados de baixo custo, e avançando para os medicamentos de segunda linha ou alto custo incluindo DNG e agonistas de GnRH, apenas em caso de ineficácia ou intolerância.

De acordo com as evidências disponíveis, cerca de 70% das pacientes sintomáticas terão sucesso com o tratamento de primeira linha, enquanto o restante precisa de compostos de alto custo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Han E, Kim JH. Endometriosis and Female Pelvic Pain. Seminars in Reproductive Medicine. 2018 Mar; 36(02):143–51;

Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. The Lancet. 2021 Feb; 397(10276):839–52;

Andres MP, Mendes RFP, Hernandes C, Araújo SEA, Podgaec S. Hormone treatment as first line therapy is safe and relieves pelvic pain in women with bowel endometriosis. Einstein (São Paulo). 2019; 17(2);

Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. Fertility and Sterility. 2017 Mar; 107(3):537–48;

Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 May 22;5(5);

Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. Cell. 2021 May; 184(11):2807–24;

Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction [Internet]. 2018 Sep; 47(7):265–74. Available from: https://www.hal.inserm.fr/inserm-01823259/document

Ducarme G, Planche L, Lebœuf A. Repérage et prise en charge de l'endométriose en soins primaires par les médecins généralistes. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 2021 Sep; 49(9):672–6;

Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. F1000Research [Internet]. 2019 Apr 23;8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480968/

Silva JCR e, Valerio FP, Herren H, Troncon JK, Garcia R, Poli Neto OB. Endometriose: aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. Femina [Internet]. 2021 [cited 2022 May 19];134–41. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/esSiqueira/biblio-1224073;

Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2019 Apr; 220(4):354.e1–12. Available from:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293781930002X;

Han E, Kim JH. Endometriosis and Female Pelvic Pain. Seminars in Reproductive Medicine. 2018 Mar; 36(02):143–51;

Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. BMJ. 2017 Sep 6;j3935.

Alio L, Angioni S, Arena S, Bartiromo L, Bergamini V, Berlanda N, et al. When more is not better: 10 “don’ts” in endometriosis management. An ETIC* position statement. Human Reproduction Open [Internet]. 2019; 2019(3). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560357/;

Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2018 Jul 3; 19(10):1109–25.

Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs RS. The Clinical Anatomy of Endometriosis: A Review. Cureus [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 14]; 10(9):e3361. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257623/

Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2018 Mar; 131(3):557–71. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2018/03000/Clinical_Management_of_Endometriosis.23.aspx

Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. BMC Women’s Health. 2021 Nov 29;21(1).

Barra F, Grandi G, Tantari M, Scala C, Facchinetti F, Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. Expert Opinion on Biological Therapy. 2019 Feb 27; 19(4):343–60.

Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Gerlinger C, Becker K, Moehner S, et al. Safety of Dienogest and Other Hormonal Treatments for Endometriosis in Real-World Clinical Practice (VIPOS): A Large Noninterventional Study. Advances in Therapy. 2020 Apr 16; 37(5):2528–37.

Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2018 Aug; 51:68–91

Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2019 Jan 2;24(1):61–70.

O USO DE IMUNOBIOLÓGICOS NO BRASIL PARA O TRATAMENTO DA ASMA GRAVE NA PEDIATRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ruth Cordeiro do Rosário [1]

Prof. Dr Raul Emrich Melo [2]

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: ruthcordeiro.med@gmail.com.br; [2] Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

Introdução: Asma é uma patologia heterogênea que possui vários fenótipos, sendo definida como uma inflamação de caráter crônico acompanhada por obstrução das vias respiratórias, hiperresponsividade brônquica e em alguns casos remodelamento das vias aéreas. Esta é uma doença frequente no mundo afetando cerca de 1-18% da população em diferentes países; durante a infância e adolescência apresenta uma prevalência 5-10%, já no Brasil a prevalência na população adolescente é de 20%, tonando-se uma das mais altas do mundo. Dentre as várias classificações tem-se a forma grave, que faz parte da asma de difícil controle, e apresenta alta taxa de mortalidade uma vez que o tratamento tradicional não é suficiente para manter a doença sob controle e por tal motivo pode se dispor das terapias imunológicas como tentativa para melhorar a qualidade de vida do paciente pediátrico e reduzir a quantidade de medicações utilizada. Objetivos: Compreender a eficácia da terapia imunológica no tratamento da asma grave em pacientes pediátricos. Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada entre abril e outubro de 2022 utilizando-se as bases de dados Scielo-Brasil, Google Acadêmico e MedLine/PubMed e protocolos do *GINA*, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, ASBAI, Sociedade Brasileira de Pediatria e Ministério da Saúde. Resultados: Foram localizados 1494 e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram incluídos 16 artigos e 5 protocolos clínicos. Conclusão: Os imunobiológicos são medicações promissoras para auxílio do controle da asma grave em pacientes pediátricos uma vez que atuam em células específicas da cascata de inflamação da doença. Contudo são necessários mais estudos sobre a temática na população pediátrica.

Palavras-chave: terapia biológica; asma; tratamento; pediatria.

INTRODUÇÃO

Asma é uma patologia heterogênea que possui vários fenótipos, sendo definida como uma inflamação de caráter crônico com obstrução das vias respiratórias, hiperresponsividade brônquica e pode apresentar remodelamento das vias aéreas (1,3,5,6). É caracterizada por quadro respiratório acompanhado de sibilos, tosse, aperto retroesternal e falta de ar, sendo variáveis de acordo ao tempo de curso e intensidade associando-se a uma limitação do fluxo aéreo expiratório (1, 2).

A asma é uma doença frequente no mundo afetando cerca de 1-18% da população em diferentes países (1), durante a infância e adolescência apresenta uma prevalência 5-10%, sendo classificada como uma patologia de baixa letalidade, porém de alta morbidade (4, 5). No Brasil, a prevalência de asma na população adolescente é de 20%, tonando-se uma das mais altas do mundo (2).

Por ser uma doença de muitas faces a asma pode ser classificada de várias maneiras. De acordo com seus fenótipos é classificada como: asma alérgica, asma não alérgica, asma de início tardio, asma com limitação persistente ao fluxo aéreo e asma relacionada a obesidade (1). Já a classificação de acordo ao nível de controle da doença a asma divide-se em asma bem controlada, parcialmente controlada e não controlada, estes níveis baseiam-se na frequência e intensidade dos sintomas, necessidade de medicação e o grau de limitação das atividades por asma sendo feita em relação às últimas quatro semanas (1,2,4). A divisão desta patologia também pode se dar de acordo com sua gravidade e necessidade medicamentosa para controle da exacerbação, classificando-se em: asma leve, moderada e asma grave, sendo está uma forma de classificação mutável ao longo dos meses e anos (7).

O controle da asma é dado a partir da intensidade com que o quadro clínico do paciente é contido pelo tratamento, variando em dias ou semanas, a gravidade por sua vez se relaciona com a quantidade de medicamentos necessária para o paciente alcançar o controle, sendo uma característica mutável progressivamente com o tempo (2).

A asma grave faz parte da asma de difícil controle (ADC), ou seja, mesmo após a otimização do tratamento com corticoide inalatório de dose alta associada a um segundo medicamento de controle (β2 agonistas de longa duração/LABA, antagonistas muscarínicos de longa duração/LAMA, antileucotrienos) ou corticoide

oral em mais da metade dos dias do ano anterior, adesão correta a terapia e tratamento dos fatores desencadeantes o paciente continua tendo uma patologia não controlada (2,7,9,10). Os pacientes com asma grave possuem alta taxa de mortalidade, um número maior de comorbidades graves e são os principais responsáveis pela utilização dos recursos voltados a asma disponibilizados pelo sistema de saúde (10).

A inflamação crônica das vias aéreas decorrente da fisiopatologia da asma pode ser desencadeada por uma série de fatores, tais quais: aeroalégenos, obesidade, infecções, tabagismo direto e indireto, exposição ambiental e ocupacional, mutações genéticas, eosinofilia sistêmica, dentre outros, levando a ativação do sistema imune inato e adaptativo causando no paciente o quadro clínico característico da asma (1,8).

Por se tratar de uma doença crônica todo paciente necessita de um plano de ação para acompanhamento e controle. Este baseia-se em quatro pilares: tratamento diário durante a fase controlada da doença, em caso exacerbação como e por qual período usar a medicação de resgate, estabelecer as necessidades do uso de corticoide oral e por fim quando deve-se procurar ajuda médica (1,2).

No caso da asma grave as terapias clássicas não são suficientes para manter a qualidade de vida do paciente, sendo disponibilizado o uso de terapias imunobiológicas para controle da doença tendo seus efeitos baseados na inibição de células especificas envolvidas na fisiopatologia da doença (10,11). No Brasil, é liberado para uso pediátrico três imunobiológicos: omalizumabe, o mepolizumabe e o dupilumabe, contundo o Sistema Único de Saúde oferece apenas dois deles para a faixa etária pediátrica a partir dos 6 anos, o Omalizumabe e o Mepolizumabe (11).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura entre abril e outubro de 2022 sobre o tema imunobiológico para tratamento da asma grave na pediatria. Para tal objetivo foram utilizados artigos das bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Eletronic Library Online), Google Acadêmico e MedLine/PubMed (US National Library of Medicine) e protocolos do *GINA* (Global Initiative for Asthma), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia), Sociedade Brasileira de Pediatria e Ministério da Saúde. Utilizando terminologias

cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvidos a partir do Medical Subject Headings da US National Library of Medicine. Foram incluídos apenas artigos publicados a partir de 2015 até 2022.

Na busca, foram utilizados os termos “terapia biológica”; “asma”; “tratamento”; “pediatria”.

RESULTADOS

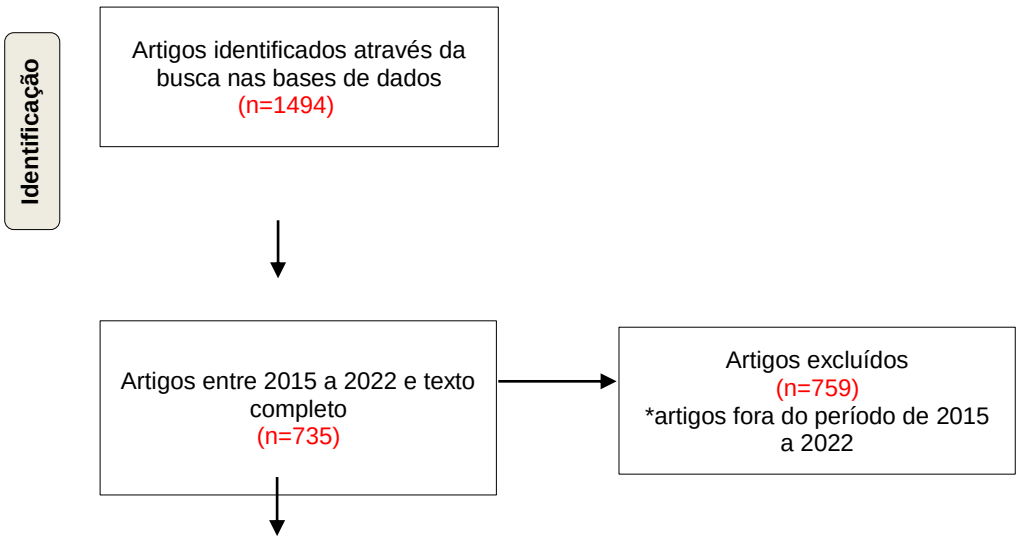
Foram localizados 1494 artigos aplicando os termos descritos. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 8 anos; artigos tipo experimentais, controle de caso, revisões bibliográficas, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática, estudo observacional, artigos em língua inglesa e em português e artigos disponíveis na íntegra.

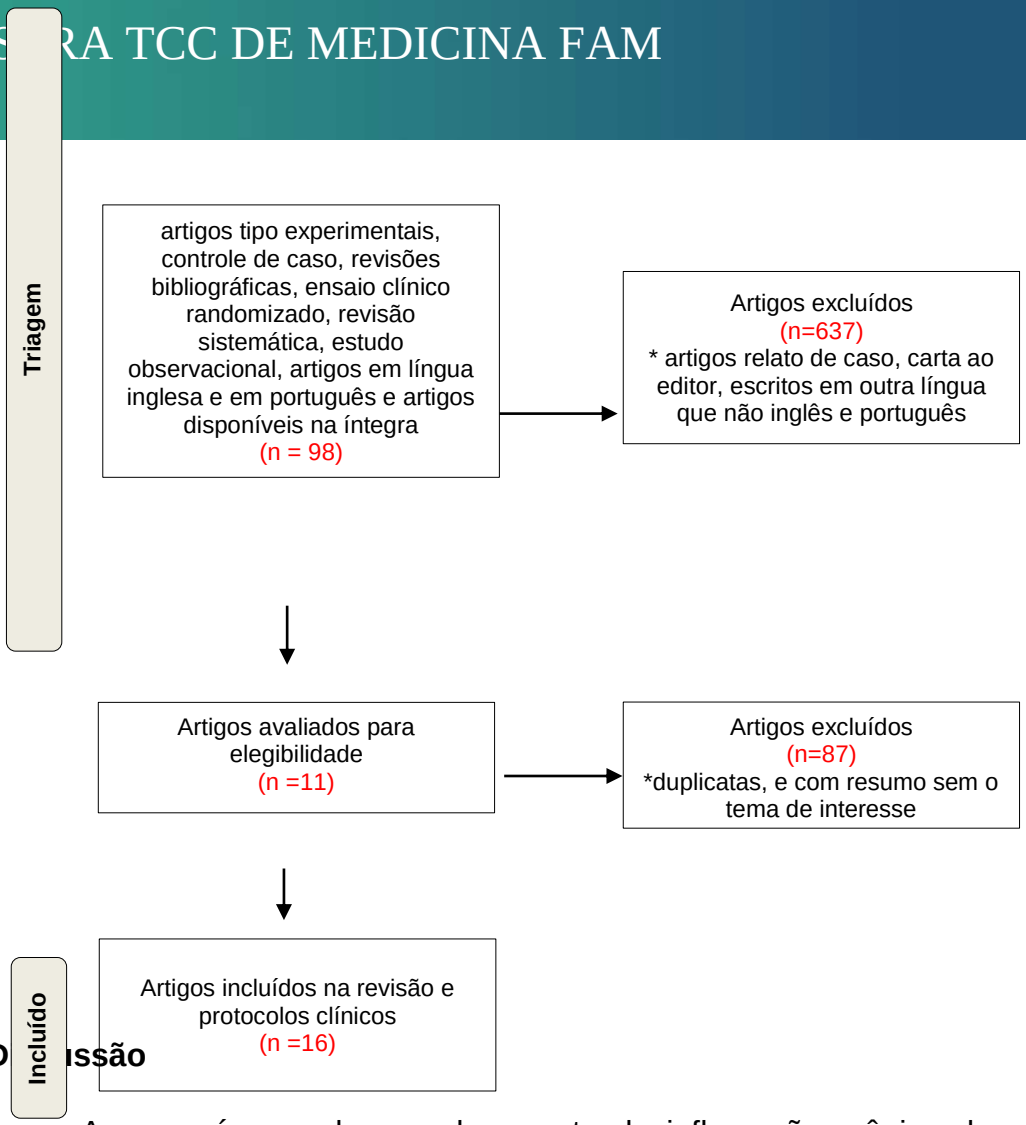
Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, publicados há mais de 8 anos, do tipo relato de caso, carta ao editor e artigos em outras línguas que não sejam inglesa ou portuguesa ou que no resumo não tinha o tema de interesse.

Para enriquecimento deste trabalho foram incluídos a discussão 5 protocolos clínicos para tratamento da asma publicados entre 2020 e 2022.

As etapas para escolha dos artigos e protocolos podem ser visualizadas na tabela 1:

Tabela 1. Identificação dos estudos através de bases de dados e registro





Discussão

A asma é uma doença decorrente da inflamação crônica das vias aéreas ocasionando aumento da sensibilidade brônquica e obstrução, tendo fator desencadeante situações ambientais e genéticas (1,2,12).

A caracterização desta patologia de acordo a sua gravidade e necessidade medicamentosa classifica-a em leve, moderada e grave, sendo esta última um desafio para médicos especialistas visto a dificuldade para tratamento e controle da doença (7).

A asma grave, um subtipo da asma de difícil controle, é definida como necessitando de altas doses de corticoide inalatório, somado a um medicamento de controle e/ou com necessidade corticoide sistêmico para evitar que a doença evolua para descontrole ou continue sem controle mesmo com tratamento adequado e otimizado (2,9). A população pediátrica que apresenta asma grave possui um risco aumento para desenvolver efeitos colaterais relacionados a medicações, exacerbações com potencial risco de morte e uma qualidade de vida muito prejudicada (9).

O diagnóstico da asma grave na infância é considerado um desafio uma vez que o paciente não responde ao tratamento adequado sendo necessário o

acompanhamento para definir de fato esse diagnóstico. Foi-se criado a “Regra do abecedário” para auxiliar nessa confirmação:

A: verificar a adesão adequada a terapia;

B: avaliar a qualidade de vida deste paciente;

C: investigar comorbidades e doenças que mimetizem os sintomas da asma;

D: confirmar o diagnóstico;

E: avaliar e orientar sobre o uso adequado dos equipamentos terapêuticos;

F: eliminar os fatores de risco que possam estar induzindo ao descontrole (9).

A divisão da asma grave de acordo com seus endotipos (fenótipo molecular) é de suma importância para determinar a resposta terapêutica-alvo com o imunobiológico (10). A fisiopatologia da doença baseia-se na existência de dois endotipos: Tipo 2 (T2) alta e o T2 baixa, diferenciando-se quanto a forma de inflamação imunomediada levando a alterações em vias aéreas (10,11).

O endotipo T2 alto ocorre a partir da inflamação eosinofílica. A apresentação dos agentes alergênicos pelas células dendríticas para os linfócitos T virgens levarão a uma resposta mediada por linfócitos T helper 2 (TH2), estes liberam grande quantidade de citocinas inflamatórias em especial as interleucinas 4, 5 e 13. A IL-13 e principalmente a IL-4 são responsáveis por induzirem a biossíntese de IgE específico a partir dos linfócitos B e posterior ativação de mastócitos e basófilos. A IL-13 contribui para aumento do muco e hiperresponsividade brônquica. A IL-5 é a responsável pela maturação, diferenciação e ativação dos eosinófilos além de possui ação quimiotática atraindo-os de outros locais para as vias aéreas (3,8,13,14). As células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2), que fazem parte da imunidade inata, são fundamentais para a imunologia da asma T2 alta, visto que são responsáveis por produzir grande quantidade de IL-5 e IL-13 (10). Este endotipo é mais comum na infância apresentando um início precoce e sintomas não controlados (11).

O endotipo T2 baixo tem sua fisiopatologia pouco compreendida sendo definida pela ausência de resposta inflamatória do tipo T2 alta, é marcada a partir da inflamação neutrofílica ou paucigranilocitica provenientes da ação de células Th1 e/ou Th17 sendo sustentada principalmente pelas interleucinas 8, 17A e 2 (3,11,13,14). A forma T2 baixa desenvolve-se de forma tardia, ou seja, é infrequente na pediatria, não apresenta histórico de alergias ambientais e são pouco responsivas ao uso de corticoide (11,14).

Os imunobiológicos revolucionaram a terapêutica dos pacientes pediátricos com asma grave melhorando significativamente a qualidade de vida dos mesmos. O objetivo dessa linha de tratamento é reduzir a inflamação nas vias aéreas controlando o número de exacerbações e em muitos casos reduzindo as doses das medicações.

Atualmente, no Brasil, há a disponibilidade de quatro drogas imunomediadoras: Omalizumabe, Mepolizumabe, Benralizumabe e Dupilumabe, contudo para uso pediátrico as drogas aprovadas e seguras são apenas o Omalizumabe, Mepolizumabe e Dupilumabe (11).

OMALIZUMABE

É um anticorpo monoclonal anti-IgE e foi a primeira terapia imunológica desenvolvida. Ao se ligar com a IgE circulante, formando um imunocomplexo, impede a interação do anticorpo com o receptor, diminuindo os níveis de IgE sérico e desta forma inibe a liberação de mediadores inflamatórios de mastócitos e basófilos (9,11,15). Também é responsável por promover uma modulação negativa dos receptores de membrana, tornando-os menos numerosos (10). Está indicado para pacientes com 6 anos ou mais com asma alérgica crônica, não controlada com altas doses de CI e outras medicações associadas. Apresenta dose variável de acordo ao peso e IgE sérica total (30-1500UI/mL), sendo 0,016mg/kg de peso por UI de IgE/ml e por mês, a via de administração é subcutânea a cada 2 ou 4 semanas (9,11,15). Para avaliar a eficácia recomenda-se pelo menos 16 semanas do início do tratamento (10).

Uma revisão sistemática de literatura analisou cinco estudos de vida real e três estudos randomizados e controlados em crianças com idade igual ou superior a 6 anos e concluiu-se que o Omalizumabe melhorou a função pulmonar, o nível de controle da asma, reduziu a dose necessária de corticoide inalatório e levou a menos hospitalizações por exacerbações (9). Um estudo brasileiro estudou a resposta ao tratamento na asma grave em pacientes com idade de três a 18 anos, dos oito pacientes que receberam este imunobiológico, sete tiveram melhora significativa na qualidade de vida, redução nas hospitalizações e menos exacerbações (11).

Anafilaxia pode ocorrer em 0,1 a 0,2% dos pacientes que recebem a medicação nas primeiras duas horas após administração, principalmente em uma das três primeiras doses, recomendando-se portanto a administração em ambiente hospitalar (10,15).

MEPOLIZUMABE E BENRALIZUMABE

O Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal completamente humanizado IgG1/k voltado ao tratamento da asma eosinofilica grave que tem como alvo o bloqueio da IL-5, reduzindo o crescimento, diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos além de reduzir os receptores de interleucina 5 na superfície de eosinófilos e basófilos (9,10,16,12).

Está medicação é indicada para crianças a partir de 6 anos de idade com asma grave eosinofílica com contagem de eosinófilos maior que 150 células/µL (10,11). A dose de Mepolizumabe para pacientes de 6-11 anos é de 40 mg e a partir dos 12 anos ou com peso superior a 40 kg a dose recomendada passa a ser de 100mg, via subcutânea a cada 4 semanas (9,10). A eficácia deve ser avaliada a partir dos desfechos clínicos após 12 semanas do início do tratamento (10).

O efeito adverso mais comum desta droga é a dor de cabeça, que pode afetar 1 em 10 pacientes, também se relatou dor nas costas e no local da injeção, há evidência de reações de hipersensibilidade como anafilaxia, rash cutâneo, hipotensão, broncoespasmos dor abdominal e espasmos musculares (9,10,11, 15). Deve-se estar atento a possíveis infecções parasitárias no paciente elegível para imunoterapia a partir de drogas anti IL-5 uma vez que esta citocina é fundamental para a resposta imunológica contra esses organismos (11,15).

O Benralizumabe também é um anticorpo monoclonal humanizado, porém ele se liga a cadeira alfa do receptor da IL-5 levando a apoptose dos eosinófilos (10,11,15). Está indicado para pacientes com asma perfil T2 alto com idade superior a 18 anos, sua administração é via subcutânea com dose de 30 mg, inicialmente as aplicações são a cada 4 semanas e a partir da quarta dose o intervalo passa a ser de 8 semanas (10,11,15).

DUPILUMABE

Esta medicação é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG4 que age bloqueando a ativação dos receptores de IL-4 e IL-13, que fazem a biossíntese de IgE e em especial a IL-13 aumenta a hiperresponsividade brônquica (9,10,14,15).

No Brasil esta medicação esta indicada para pacientes acima de 06 anos com asma eosinofilica grave (eosinófilos no sangue periférico e/ou fração exalada de oxido

nítrico elevados) e que não seja controlada ou com necessidade de uso contínuo de corticoide oral (10,11, 16). Para pacientes de 6 a 11 anos com peso de 15 a 30 kg recomenda-se a dose de 300 mg, subcutânea a cada quatro semanas; para os com peso igual ou superior a 30 kg a dose a ser utilizada é de 200 mg a cada duas semanas via subcutânea. Em adolescentes para início do tratamento utiliza-se 400 mg via subcutânea, após deve-se administrar 200 mg a cada 2 semanas. Caso o paciente seja dependente de corticoide ou apresente comorbidades, tais como dermatite atópica, polipose nasal ou esofagite eosinofílica, a dose inicial indicada é de 600 mg e as posteriores de 300 mg a cada 2 semanas (10,18).

Dois ensaios clínicos avaliaram 210 e 1902 pacientes com idades acima de 12 anos, com asma moderada a grave não controlada ou dependente de corticoide e demonstrou-se a eficácia desta medicação para controle da asma e melhora da função respiratória (9). A eficácia também foi comprovada por um ECR fase III com acompanhamento por 52 semanas em pacientes acima de 12 anos e asma moderada a grave não controlada. Em comparação a um placebo o Dupilumabe diminuiu em até 48% as exacerbações, aumentou o volume expiratório forçado no primeiro segundo e melhorou a qualidade de vida dos pacientes (10). Um ECR envolvendo 408 crianças com idade entre 6 e 11 anos com asma moderada a grave e não controlada demonstrou que o Depilumabe reduziu o número de exacerbações graves e melhorou significativamente a função pulmonar, apresentando efeitos mais relevantes em crianças com asma do tipo T2 alta e com contagem de eosinófilos no sangue maior de 150 microlitro ou valores de fração exalada de óxido nítrico maior de 20 partes por bilhão (15).

Os efeitos adversos mais recorrentes são reações no local da injeção em 15% dos pacientes, hipereosinofilia (mais de 1500 eosinófilos por microlitro) em 4 a 25% dos pacientes e conjuntivite leve e autolimitada em 8,6 a 28% dos pacientes (15,17).

A escolha do imunobiológico mais adequada para os pacientes pediátricos permanece um desafio para os profissionais principalmente por não haver ensaios comparando a eficácia e segurança a longo prazo dos imunobiológicos na população pediátrica (15). Inicialmente o médico deve avaliar a gravidade da asma, excluir possíveis comorbidades e mal uso da terapia preconizada além de determinar o endotipo da doença, a necessidade de uso de corticoide oral e os biomarcadores (contagem de eosinófilos no sangue, FeNo e IgE sérica total e específica para alérgenos) (11,15).

O Omalizumabe geralmente é considerado a escolha inicial dentre os imunobiológicos na asma alérgica com IgE elevada, o Mepolizumabe é mais indicado para crianças com asma com endótipo T2 alta e não controlada e por fim o Dupilumabe é a primeira escolha em pacientes com asma grave com fração exalada de oxido nítrico maior que 25 partes por bilhão e que apresentam outras comorbidades alérgicas (11).

CONCLUSÃO | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma grave é uma patologia de difícil tratamento e que traz grandes consequências para a qualidade de vida da população pediátrica, podendo levar a atrasos no desenvolvimento acadêmico e interpessoal. As medicações clássicas não são suficientes para promover o controle da doença, fazendo-se necessário o uso de outras estratégias como tentativa de manter o paciente pediátrico sem exacerbações. Neste contexto os imunobiológicos são uma alternativa promissora para redução das medicações clássicas em especial dos glicocorticoides orais, que a longo prazo são responsáveis por alterações endócrinas e metabólicas na criança.

Os imunobiológicos são medicações com comprovada eficácia para o tratamento da asma grave eosinofilica não controlada. Atualmente o Brasil tem aprovado pela Anvisa três imunobiológicos para a população pediátrica: o Omalizumabe, Mepolizumabe e o Dupalizumabe, que agem respectivamente inibindo a ligação do IgE com seu receptor, inibindo o receptor alfa da IL-5 e último bloqueando o receptor da IL-4, em todos os casos objetivando a interrupção da cascata inflamatória e desta forma reduzindo os sintomas da asma grave. O planejamento e escolha do melhor imunobiológico para a criança e os adolescentes deve ser individualizado, levando-se em conta os altos custos destas medicações, adaptação e possíveis reações adversas.

Apesar da existência de muitos estudos sobre a eficácia desta classe medicamentosa para adultos, os estudos voltados a população pediátrica ainda são restritos, em especial para crianças menores de 6 anos de idade, fazendo-se necessário maiores investigações sobre o tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma GINA, editor. 2022 [cited 2022 May 20]. Available from: https://ginasthma.org/reports/

Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2020 [cited 2022 May 20];46(1). Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132020000100400&script=sci_arttext&tlng=pt#B12

Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. Cell [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2022 May 23];184(6):1469–85. Available from: https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(21)00166-5.pdf

Licari A, Ciprandi G, Marseglia GL, Silvestri M, Tosca MA. Asthma in children and adolescents: the ControL'Asma project. Acta Bio Medica : Atenei Parmensis [Internet]. 2020 [cited 2022 May 19];91(Suppl 11):e2020002. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023065/

Roncada C, Souza RG de, Costa DD, Pitrez PM. Pediatric asthma: impact of the disease in children receiving outpatient treatment in southern brazil. Revista Paulista de Pediatria [Internet]. 2020 [cited 2022 May 19];38. Available from: https://www.scielo.br/j/rpp/a/jryYhdzVKLtYh8WMsbfYLcx/?lang=en

Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Asma alérgica e não alérgica apresentam diferentes características fenotípicas e genotípicas. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia [Internet]. 2017 [cited 2021 May 21];1(1). Available from: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=764

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Maio/2021 Asma [Internet]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210526_pcdt_relatorio_asma_cp_39.pdf

Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. Paediatric Respiratory Reviews [Internet]. 2019 Oct [cited 2022 May 21];36. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526054219300818?via%3Dihub

Chong-Neto HJ, Wandalsen GF, Pastorino AC, Bianca CD, Chong-Silva DC, Riedi CA, et al. Practical guide to approaching children and adolescents with severe asthma: a

joint document of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia [Internet]. 2020;4(1). Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/v4n1a02.pdf

Maria De Carvalho-Pinto R, Delfini Cançado J, Margaret M, Pizzichini M, Fiterman J, Rubin A, et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia -2021 a. [cited 2021 Nov 29]; Available from: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2030_1_1_3594_portugues.pdf

Silva MT de O, Naves GB, Silva BVN, Vasconcelos JA de, Castro LA, Carvalho LAS, et al. Uso de imunobiológicos no manejo da asma grave em pediatria. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2021 Sep 17;13(9):e8150.

Brom L, Mendonça TN, Oliveira FR, Sarti W, Melo JML, Arruda LK de P. New biologicals for asthma: anti interleukin-5 therapy. Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI) [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 23];3(5). Available from: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=740#:~:text=Em%20futuro%20pr%C3%B3ximo%2C%20novos%20biol%C3%B3gicos

Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. Frontiers in Immunology. 2020 Nov 30;11.

Huang J, Pansare M. New Treatments for Asthma. Pediatric Clinics of North America. 2019 Oct;66(5):925–39.

Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. Taichman DB, editor. New England Journal of Medicine. 2022 Jan 13;386(2):157–71.

Dupixent (dupilumabe): ampliação de uso [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [cited 2022 Nov 1]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-ampliacao-de-uso

Popiela MZ, Barbara R, Turnbull AMJ, Corden E, Martinez-Falero BS, O'Driscoll D, et al. Dupilumab-associated ocular surface disease: presentation, management and long-term sequelae. Eye. 2021 Jan 28;

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Bula do medicamento Dupixent®. Disponível em: https://www.sanoficonecta.com.br/-/media/Sanofi/Conecta/Products/Dupixent/Bula-do-paciente-v2.ashx Acesso em: 02/11/2022

PRINCIPAIS TRANSTORNOS MENTAIS RELACIONADOS À SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO - UMA REVISÃO NARRATIVA

Samara Garcia Ruiz [1]

Prof. Me. Tereza Attem Felix Santos Manpetit [2]

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e -mail: samaragruiz@gmail.com.br;

[2] Docente do Curso de Psicologia pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

A síndrome do ovário policístico é a endocrinopatia mais comum nas mulheres em idade reprodutiva, acometendo de 5% a 10% da população mundial. Alguns dos sintomas manifestados são: irregularidade menstrual, infertilidade, hirsutismo, acne e alopecia. Esses sintomas interferem na qualidade de vida das mulheres que vivem com a síndrome, já que as consequências dos mesmos podem levar à depressão, ansiedade e infertilidade. Esse estudo tem como objetivo descrever os transtornos mentais relacionados aos sintomas da síndrome do ovário policístico. Trata-se de uma revisão narrativa, em que os dados foram retirados de artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Electronic Library Online), MedLine/PubMed (US National Library of Medicine) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Critérios de inclusão: artigos que continham conceitos de síndrome do ovário policístico, depressão, ansiedade, infertilidade e obesidade; e artigos que correlacionaram tais transtornos com a qualidade de vida da mulher com SOP. Critérios de exclusão adotados foram os artigos do tipo carta ao editor ou relato de caso que não fossem na língua portuguesa ou inglesa. Foi identificada a relação entre os sintomas mais comuns da síndrome do ovário policístico e transtornos mentais decorrentes, principalmente depressão e ansiedade. A qualidade de vida da mulher que vive com SOP é afetada não apenas pelos sintomas da endocrinopatia, mas até mesmo pelo tratamento de doenças subsequentes a essa condição, como é o caso do tratamento para infertilidade que pode resultar no aumento dos transtornos depressivos e ansiedade. São necessárias

pesquisas de abordagem qualitativas a fim de avaliar não apenas o fator biológico envolvido, mas, também, o acometimento psicossocial. A equipe multidisciplinar é essencial no cuidado integral dessas mulheres, para melhorar a qualidade de vida que foi afetada mesmo antes do diagnóstico.

Palavras-chave: síndrome do ovário policístico; ansiedade; depressão e qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

Síndrome dos ovários policísticos

A Síndrome dos Ovários Policísticos, conhecida também como SOP, é um conjunto de sintomas de uma disfunção endócrina. Os sinais e sintomas podem incluir hirsutismo (caracterizado pelo aparecimento de pelos mais grossos em locais dependentes da ação de andrógenos como tórax, queixo, entre o nariz e o lábio superior, o abdome inferior e as coxas), acne, alopécia androgênica, irregularidade do ciclo menstrual, anovulação crônica, hiperandrogenismo/hiperandrogenia, infertilidade, resistência insulínica e obesidade, (HAHN et al., 2005; ROSA-E-SILVA, 2018).

Esses sintomas não ocorrem, necessariamente, concomitantes. A doença tem uma apresentação heterogênea, variando entre diferentes prevalências e intensidade dos sintomas. É a endocrinopatia mais comum nas mulheres, principalmente as em idade reprodutiva, acometendo de 5% a 10% da população mundial, (BLAY et al., 2016).

Não há, ainda, uma explicação clara da fisiopatologia desse distúrbio, no entanto, sabe-se do aumento na produção de hormônios androgênicos, que leva a sintomas de hiperandrogenismo: aumento de pelos (hirsutismo), acne e alopecia androgênica. Além disso, a SOP, em decorrência da resistência insulínica que pode levar à diabetes mellitus tipo II, que aumenta o risco de doenças cardiovasculares, (NORMAN et al.,2007).

Rotterdam é o critério diagnóstico mais difundido e utiliza os seguintes fatores: anovulação crônica, hiperandrogenia e/ou hiperandrogenismo e presença de ovários policísticos à ultrassonografia transvaginal. Rotterdam considera positivo mulheres com dois dos três fatores. Além disso, assume-se que outras causas de hiperandrogenismo já foram descartadas, (FERRIANI, 2004).

Tratar-se de uma doença ainda muito subdiagnosticada. A prevalência da SOP na adolescência, por exemplo, não é bem estabelecida, porque os sintomas e sinais que definem a síndrome podem ser confundidos com as mudanças fisiológicas do eixo reprodutivo que ocorrem nesse período, (YELA, 2018).

Assim, a SOP compreende não só a endocrinopatia, mas também, a síndrome reprodutiva e psicossocial. Essas mulheres têm sua aparência física alterada pela obesidade, hirsutismo e acne. Esses sintomas culminam na mudança do estilo de vida que pode gerar insatisfação sexual, ansiedade e depressão, (MOREIRA et al., 2010; KERCHNER et al., 2009; HAHN et al., 2005).

DEPRESSÃO E ANSIEDADE

O atual Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM-V, define a depressão como um grau de tristeza muito grave ou persistente, podendo acabar interferindo na vida das pacientes, diminuindo o seu interesse ou prazer em suas atividades diárias. Os sintomas clínicos da depressão incluem: humor triste, perda de interesse e prazer, distorções do apetite, alterações do peso, sentimento de inutilidade, culpa excessiva, baixa autoestima, fadiga, perda de energia e de motivação. Deve-se ressaltar que o sofrimento psíquico classificado como depressão revela aspectos complexos da subjetividade e das condições sociais dos indivíduos. Esse sofrimento, que pode incluir tristeza, apatia, busca da identidade e representa enormes desafios para a clínica psiquiátrica, (DSM-V, 2014; BARBOSA, 2006).

A fisiopatologia da depressão ainda não é totalmente conhecida, entretanto, acredita-se que estejam envolvidas a hereditariedade, alterações nos níveis de neurotransmissores, mudanças na função neuroendócrina e fatores psicossociais. Epidemiologicamente, as mulheres são duas vezes mais propensas a desenvolverem depressão durante a vida. Na adolescência a proporção chega a 2:1 (meninas:meninos) e se mantém até a vida adulta, (KUEHNER, 2017; DSM-V, 2014).

A ansiedade é, de modo geral, um fator frequente e importante nos quadros depressivos. É caracterizada por uma reação natural do corpo contra agentes estressores, podendo ser identificada pela observação de diferentes manifestações somáticas, fisiológicas e psíquicas como os distúrbios de sono, tremores, inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, sudorese, taquicardia, tontura, apreensão, desconforto mental, insônia, cefaleia, tensão, dores musculares, angústia, irritabilidade, dentre outras, (FERNANDES et al.,2017).

Segundo a Anxiety Disorders Association of America - ADAA, metade dos pacientes diagnosticados com depressão também são diagnosticados com ansiedade, e, apesar de serem transtornos clinicamente diferentes, os pacientes

podem apresentar sintomas de ansiedade e de depressão conjuntamente, tais como nervosismo, irritabilidade e problemas de concentração, (ADAA, 2009).

INFERTILIDADE

A infertilidade é considerada pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) uma doença que representa um problema de saúde pública. Ela é definida pela incapacidade de conseguir uma gravidez bem-sucedida após 12 meses ou mais de relações sexuais sem o uso de medidas anticonceptivas, (BATISTA et al., 2016).

Essa condição pode acontecer pela dificuldade de se atingir a gravidez ou de mantê-la, podendo ser classificada em três tipos: infertilidade primária, infertilidade secundária e infertilidade relativa. Na infertilidade primária, o casal não conseguiu atingir a concepção desde a primeira tentativa. Na infertilidade secundária, o casal já conseguiu levar pelo menos uma gravidez a termo, mas falhou nas tentativas seguintes. A infertilidade relativa ocorre quando, apesar de atingir a concepção, o casal não consegue levar a gravidez adiante, (DELGADO, 2007).

As causas de infertilidade pode ser dividas em: a) masculinos e femininos isolados - representam aproximadamente 35% das causas da infertilidade; b) variáveis desconhecidas (10%) e c) associação de causas masculinas e femininas (20% a 30%). As causas da infertilidade feminina encontradas foram: alterações tubárias (65%), anovulação crônica (10%), endometriose (5%) e sem causa aparente (20%), (MONTAGNINI et al., 2009).

Para casais que têm a constituição de prole como objetivo conjunto, o diagnóstico de infertilidade pode levar a transtornos na relação conjugal, na vida profissional e nas interações sociais. A infertilidade interrompe um projeto de vida pessoal e do casal, produzindo sofrimento para ambos. Homens e mulheres que

buscam tratamento para infertilidade apresentam alto nível de estresse, (GRADVOHL et al., 2013; GORAYEB et al., 2009; MONTAGNINI et al., 2009).

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura do tipo integrativa, entre maio de 2022 e outubro de 2022, sobre a temática da relação entre os sintomas da síndrome do ovário policístico e os transtornos psiquiátricos decorrentes dos mesmos.

Para isso, foram utilizados artigos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados Scielo-Brasil (Scientific Electronic Library Online), MedLine/PubMed (US National Library of Medicine) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Utilizando terminologias cadastradas nos descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvidos a partir do Medical Subject Headings da US National Library of Medicine.

Para busca, foram utilizados os termos síndrome do ovário policístico, ansiedade, depressão, qualidade de vida e disfunção sexual.

Foram selecionados artigos que continham os conceitos de síndrome do ovário policístico, depressão, ansiedade, infertilidade, obesidade e artigos que correlacionaram tais transtornos com a qualidade de vida da mulher com SOP.

Foram excluídos artigos que não fossem na língua portuguesa ou inglesa e que fossem do tipo carta ao editor ou relato de caso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as mudanças experimentadas pelas mulheres que vivem com SOP interferem diretamente na qualidade de vida das mesmas. Um estudo feito por Hanh et al., (2005) mostrou redução significativa na qualidade de vida, aumento dos distúrbios psicológicos e declínio na satisfação sexual dessas mulheres quando comparadas ao grupo controle. O índice de massa corpórea (IMC) e a escala para

hirsutismo foram associados a aspectos físicos que mais interferem na qualidade de vida e satisfação sexual dessas mulheres, (HANH, 2005).

Quanto à infertilidade, está presente em quase 70% das mulheres com SOP, que sofrem com a estigmatização que atribui a elas a culpa. Um estudo realizado com essa população relacionou a infertilidade a sentimentos de tristeza e anormalidade à condição feminina, além de ter sido considerada como o evento mais estressante da sua vida. Quando identificada a dificuldade para engravidar, os casais podem recorrer ao principal tratamento, a fertilização in vitro (FIV). Porém, até mesmo o tratamento da condição que traz angústia ao casal pode desencadear ainda mais sofrimento. Beaurepaire et al. (1994), relataram que as mulheres, quando comparadas aos homens, apresentam níveis mais elevados de ansiedade e depressão, autoestima mais baixa, culpa e vergonha associadas à infertilidade, (BEAUREPAIRE et al., 1994; MOREIRA et al., 2006; SCHMID et al., 2004).

O estudo feito por Bovin e Takefman (1995) evidenciou que o nível de ansiedade experimentado pelas mulheres durante o processo de fertilização in vitro influencia no resultado esperado, que é a gravidez. Neste estudo foram acompanhadas 40 mulheres, posteriormente separadas em grupo de gestantes (n=17) e não gestantes (n=23), foram aplicados formulários que mediam o nível de ansiedade todos os dias durante o tratamento e os relacionam ao período do ciclo menstrual e a fase do tratamento com FIV. A análise dos resultados pode comprovar que o nível de ansiedade era superior no grupo das não gestantes e que essas tiveram resposta biológica pior do que as gestantes, (BOIVIN & TAKEFMAN, 1995). As doenças relacionadas à síndrome dos ovários policísticos podem interagir entre si, fazendo com que seu tratamento seja ainda mais difícil. É o que ocorre com a depressão, obesidade e ansiedade. Segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), a depressão ocorre em 25% dos obesos**.** A relação de causa e consequência entre a obesidade e a depressão não é ainda muito bem explicada. A ABESO destaca que a obesidade aumenta em 55% o risco de depressão, e a depressão em 58% o risco de obesidade, indicando possível circularidade entre as duas patologias, (ABESO, 2009).

A mudança de hábitos é indispensável para o enfrentamento da obesidade, para a qual a motivação é primordial, sendo especialmente difícil de ser alcançada

nos deprimidos. No estudo de Moreira (2006), observa-se que o sintoma de obesidade esteve associado a sentimentos de tristeza e ansiedade, inclusive quando as mulheres tinham consciência da necessidade de mudar seu estilo de vida, incorporando exercício físico às suas atividades cotidianas e realizando reeducação alimentar, mas não conseguiam sustentar a longo prazo e atribuiam a resistência às mudanças ao sentimento de ansiedade, (MOREIRA et al.,2006).

Moreira (2010) realizou uma abordagem quantitativa e qualitativa, a fim de não apenas citar os fatores que mais interferem na qualidade de vida dessas mulheres, mas também explicar de que forma esses fatores são experimentados por tais pacientes, já que os estudos anteriores abrangiam apenas o fator biológico associado. O estudo foi realizado em dois momentos distintos. Primeiramente, foi realizado estudo transversal, no qual a Qualidade de Vida das 109 mulheres com SOP (Grupo Caso) foi comparada com a de 104 mulheres saudáveis e na mesma faixa etária que não vivenciaram situações estressantes ou ansiogênicas, como luto, separação ou desemprego (Grupo Controle). Após isso, foram selecionadas 15 mulheres do Grupo Caso, que expressaram uma não adaptação à sua condição de saúde (escolha proposital) para a realização de entrevistas em profundidade, mediante um roteiro semiestruturado, (MOREIRA et al., 2010).

Para avaliar a qualidade de vida da população do estudo, foi utilizado o questionário SF-36, traduzido para o português e validado para nossa população. Esse instrumento contém 36 itens, que avaliam oito domínios divididos em dois grandes componentes: físico (capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral da saúde) e mental (saúde mental, aspectos emocionais, sociais e vitalidade), (MOREIRA et al., 2010).

Quanto ao componente físico, a capacidade funcional é avaliada pela presença e extensão das limitações relacionadas à capacidade física, a partir de três níveis de resposta (muita limitação, pouca e sem limitação), e os aspectos físicos são avaliados pelas limitações físicas na realização do trabalho e das atividades diárias. A dor é pesquisada por meio de sua intensidade, extensão e/ou interferência nas atividades

diárias, e o estado geral de saúde é avaliado pela autopercepção, (MOREIRA et al., 2010).

Já o componente mental foi avaliado pela presença de ansiedade, depressão, alterações de comportamento ou descontrole emocional e bem-estar psicológico. Os aspectos emocionais são avaliados pelas dificuldades emocionais que limitam o trabalho e as atividades da vida diária, enquanto os aspectos sociais, pela integração do indivíduo nas atividades sociais. A vitalidade é avaliada pelo nível de energia e fadiga na realização das atividades da vida diária, (MOREIRA et al., 2010).

Sabe-se que a manifestação dos sintomas da SOP se dá de forma heterogênea e a abordagem qualitativa utilizada neste estudo contribuiu para melhor compreensão do impacto dos sintomas da SOP nos aspectos psicossociais dessas mulheres. A amenorreia e a irregularidade menstrual são percebidas pelas pacientes com SOP como inadequação à condição feminina,esse aspecto interfere nas relações conjugal e social dessas mulheres, (MOREIRA et al., 2010).

CONCLUSÃO

A manifestação dos sintomas da síndrome do ovário policístico se dá de forma heterogênea, isso quer dizer que as mulheres nessa condição relacionam-se ao diagnóstico de formas diferentes uma das outras. Os sinais e sintomas que levam a um maior sofrimento são a obesidade, hirsutismo e a infertilidade. Não apenas esses sinais e sintomas interferem na vivência das mulheres, como também o próprio tratamento dos mesmos podem levar ao sofrimento e permanente angústia das mesmas**.**

A depressão e a ansiedade estão diretamente relacionadas à SOP, uma vez que as mudanças hormonais causadas pela síndrome afetam a imagem da paciente (obesidade, sobrepeso e hirsutismo) e interferem na fertilidade; a ansiedade está intimamente ligada ao tratamento da infertilidade, quando há uma preocupação excessiva com o sucesso do tratamento.

Apesar do grande impacto que os sintomas da SOP provocam na vida das mulheres, repercutindo nos seus aspectos psicossociais, a maioria dos estudos tem uma perspectiva biológica, não sendo capaz de explorar a própria experiência dessas

mulheres. Acredita-se que a incorporação da metodologia qualitativa é importante para o reconhecimento de que a SOP interfere não apenas na condição física da mulher, mas também nos seus aspectos psicológicos e sociais.

Dessa forma, profissionais de saúde devem se atentar não apenas a severidade dos sintomas e a resposta ao tratamento, mas, também, considerar as dimensões psicossociais implicadas nessas mulheres. O entendimento das diversas esferas do cuidado integral permite o planejamento de práticas de saúde mais eficazes, que contemplem não apenas a condição biológica, mas também a psicossocial da mulher com SOP. Além disso, é importante valorizar e reconhecer os sentimentos advindos dos sintomas, que podem contribuir significativamente para a adesão da mulher ao tratamento proposto, como a mudança do estilo de vida, incluindo a prática de atividade física. Não basta informar os benefícios da mudança, se faz necessário, também, entender os sentimentos de ansiedade que estão presentes para que a proposta terapêutica seja feita de acordo com a realidade e as possibilidades de cada paciente.

Por fim, concluímos que a equipe multidisciplinar é essencial no cuidado integral da mulher que vive com SOP. Os profissionais da saúde envolvidos devem ir muito além dos ambulatórios de médicos ginecologistas, contando, ainda, com pediatras, endocrinologistas, cardiologistas, psiquiatras e psicólogos, geriatras e nutricionistas; a fim de melhorar a qualidade de vida que foi certamente afetada mesmo antes do diagnóstico da endocrinopatia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Anxiety and Depression Association of America (ADAA). Recurso na Internet em Português | LIS - Localizador de Informação em Saúde, LIS-bvsms | ID: lis-46833.

BARBOSA, S. Subjetividade e complexidade social: contribuições ao estudo da depressão. Physis: Rev. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 317-350, 2006.

BATISTA L. A. T., Bretones, W. H. D., Almeida, R. J. (2016). O impacto da infertilidade: Narrativas de mulheres com sucessivas negativas pelo tratamento de reprodução assistida. Reprodução & Climatério, 31(3), 121-127.

BEAUREPAIRE, J., Jones, M., Thiering, P., Saunders, D., & Tennant, C. (1994). Psychosocial adjustment to infertility and its treatment: male and female responses at different stages of IVF/treatment. Journal of Psychosomatic Research, 38 (3), 229-40.

BLAY SL, Aguiar JV, Passos IC. Polycystic ovary syndrome and mental disorders: a systematic review and exploratory meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Nov 8;12:2895-2903. doi: 10.2147/NDT.S91700. PMID: 27877043; PMCID: PMC5108561.

BOIVIN, J., & Takefman, J. E. (1995). Stress level across stages of in vitro fertilization in subsequently pregnant and non pregnant women. Fertility and Sterility, 64 (4), 802-810.

DELGADO, M. J. C. (2007). O desejo de ter um filho: As vivências do casal infértil (Dissertação de Mestrado). Universidade Aberta-Lisboa, Lisboa, Portugal.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Cap. 2. p. 16-28. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

FERRIANI, Rui Alberto. Novo consenso para a síndrome dos ovários policísticos. Revista da Associação Médica Brasileira [online]. 2004, v. 50, n. 1, pp. 13.

FERNANDES MA, Meneses RT, Franco SLG, Silva JS, Feitosa CDA. Transtornos de ansiedade: vivências de usuários de um ambulatório especializado em saúde mental. Rev Enferm UFPE on line. 2017;11(10):3836-44.

GRADVOHL, S. M. O., Osis, M. J. D., Makuch, M. Y. (2013). Estresse de homens e mulheres que buscam tratamento para infertilidade. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 35(6):255-61.

GORAYEB, R., Borsari, A., Gomes, A. C. R., Romão, A. P., Shuhama, R. (2009). Caracterização clínica e psicossocial da clientela de um ambulatório de esterilidade. Estudos de Psicologia, 26(3), 287-296.

HAHN S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2005;153(6):853-60.

KERCHNER A, Lester W, Stuart SP, Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. Fertil Steril. 2009;91(1):207-12.

KUEHNER, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? The Lancet Psychiatry, 4(2), 146–158. doi:10.1016/s2215-0366(16)30263-2.

MONTAGNINI, H. M. L., Blay, S. L., Novo, N. F., Freitas, V., Cedenho, A. P. (2009). Estados emocionais de casais submetidos à fertilização in vitro Estudos de Psicologia, 26(4), 475-481.

MOREIRA, Simone da Nóbrega Tomaz et al. Estresse e ansiedade em mulheres inférteis. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. 2006, v. 28, n. 6.

MOREIRA S, Soares E, Tomaz G, Maranhão T, Azevedo G. Síndrome dos ovários policísticos: enfoque psicossocial. Acta Med Port. 2010;23(2):237-42.

NORMAN RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007;370(9588):685-97.

ROSA-E-SILVA, AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. p. 1-15. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

SCHMID J, Kirchengast S, Vytiska-Binstorfer E, Huber J. Infertility caused by PCOS - health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. Hum Reprod. 2004;19(10):2251-7.

YELA DA. Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Cap. 2. p. 16-28. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

“CHEMSEX” UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Sergio Dib Leite[1]
Roberto José Carvalho da Silva, MD, PHD.[2]

[1]Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM, e-mail: sergio.dib.leite@gmail.com
[2]Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas – FAM

RESUMO

O chemsex é a denominação dá prática de uso de substâncias psicoativas para facilitar, aumentar, prolongar a sensação de prazer durante o ato sexual. As drogas frequentemente usadas nesta prática são: metanfetamina, GHB/GBL, mefedrona, cocaína e cetamina. A prevalência de chemsex varia de 0% a 69,9% de acordo com a metodologia empregada em cada estudo, esses índices variam de acordo com a região, orientação e prática sexual. A prática proporciona aumento no risco de infecções sexualmente transmissíveis assim como danos psicossociais aos usuários, porém quando os adeptos possuem o conhecimento sobre a prática e o que ela ocasiona há um aumento no número de buscas por testes de HIV assim como para profilaxia pré e pós exposição. Foi realizado uma revisão narrativa onde foram selecionados 26 artigos para a composição desse trabalho com o objetivo de descrever o surgimento da prática de “chemsex’, prevalência, drogas mais utilizadas; e identificar os fatores de risco para infecções sexualmente transmissíveis e a população mais vulnerável. Possibilitando assim a elaboração de uma pergunta de pesquisa: Analisar o conhecimento sobre chemsex de uma amostra populacional do sexo masculino, maiores de 18 anos e frequentadoras da região conhecida como Baixo Augusta na cidade de São Paulo – SP.

Descritores: Sexo químico, HSH, metanfetamina; Saúde sexual.

INTRODUÇÃO

Uma prática sexual emergente vem desafiando profissionais de saúde e governos, o *Chemsex* é a junção de duas palavras “Chemical” e “sex”, esse termo é utilizado para se referir ao uso de substâncias psicoativas especificamente para promover eventos sexuais com o objetivo de prolongar, facilitar, sustentar o ato sexual assim como aumentar o prazer percebido pelo usuário. (1,2,3)

As festas de sexo para a realização de prática “chemsex” e encontros sexuais em grupos se tornaram prioridade de saúde pública no Reino Unido em 2015, após diversos alertas de organizações sociais LGBTQIA+, e, em especial pelo ativista e escritor David Stuart e pelo relatório “chemsex” and harm reduction need among gay men in South London (Bourne, Reid, Hickson, Torres Rueda & Weatherburn, 2014), que definiu o termo “chemsex”. Em países de alta renda per capita essa prática se tornou uma grande preocupação para a prevenção de infecções sexualmente transmissíveis uma vez tal prática aumenta o risco de exposição aos agentes infecciosos, dentre eles o HIV. (4)

As drogas comumente associadas ao “chemsex” são as metanfetaminas, popularmente conhecidas como cristal, mefedrona , substância derivada da catinona e popularmente chamada de miaumiau e gama hidroxibutirato/gama-butirolactona (GHB/GBL), popularmente conhecido como gi, as quais são denominadas “chems”. (5)

No Brasil, há poucos estudos nessa linha de pesquisa, o que estimula a curiosidade da comunidade científica e ações de políticas públicas que assistam essa população vulnerável, os praticantes de chemsex. Em face da escassez de dados na literatura brasileira apresentamos essa breve revisão de literatura sobre o tema cujo objetivos são descrever o surgimento da prática de “chemsex’, drogas mais utilizadas, prevalência, identificar os fatores de risco para a saúde, caracterizar a população mais vulnerável e por fim criar uma pergunta de pesquisa com o tema proposto.

METODOLOGIA

Primeiramente foi realizado a pesquisa na Biblioteca virtual de saúde (www.brasil.bvs.br) sobre a existência do descritor em saúde “chemsex” cujo resultado foi o encontro do descritor “sexo químico”.

Foi realizada uma revisão narrativa em trabalhos publicados, a seleção ocorreu entre abril e agosto de 2022 sobre o tema sexo químico e serão utilizados artigos encontrados nas bases eletrônicas de dados MedLine/PubMed (US National Library of Medicine) e google acadêmico® com os descritores “Sexo químico”, “*HSH*”, “*metanfetamina*” e “*Saúde sexual*”.

Os critérios de inclusão foram:

- Artigos publicados nos últimos 05 anos;
- Artigos publicados na língua inglesa e portuguesa;
- Textos completos;
- Tema específico sobre sexo químico (chemsex).

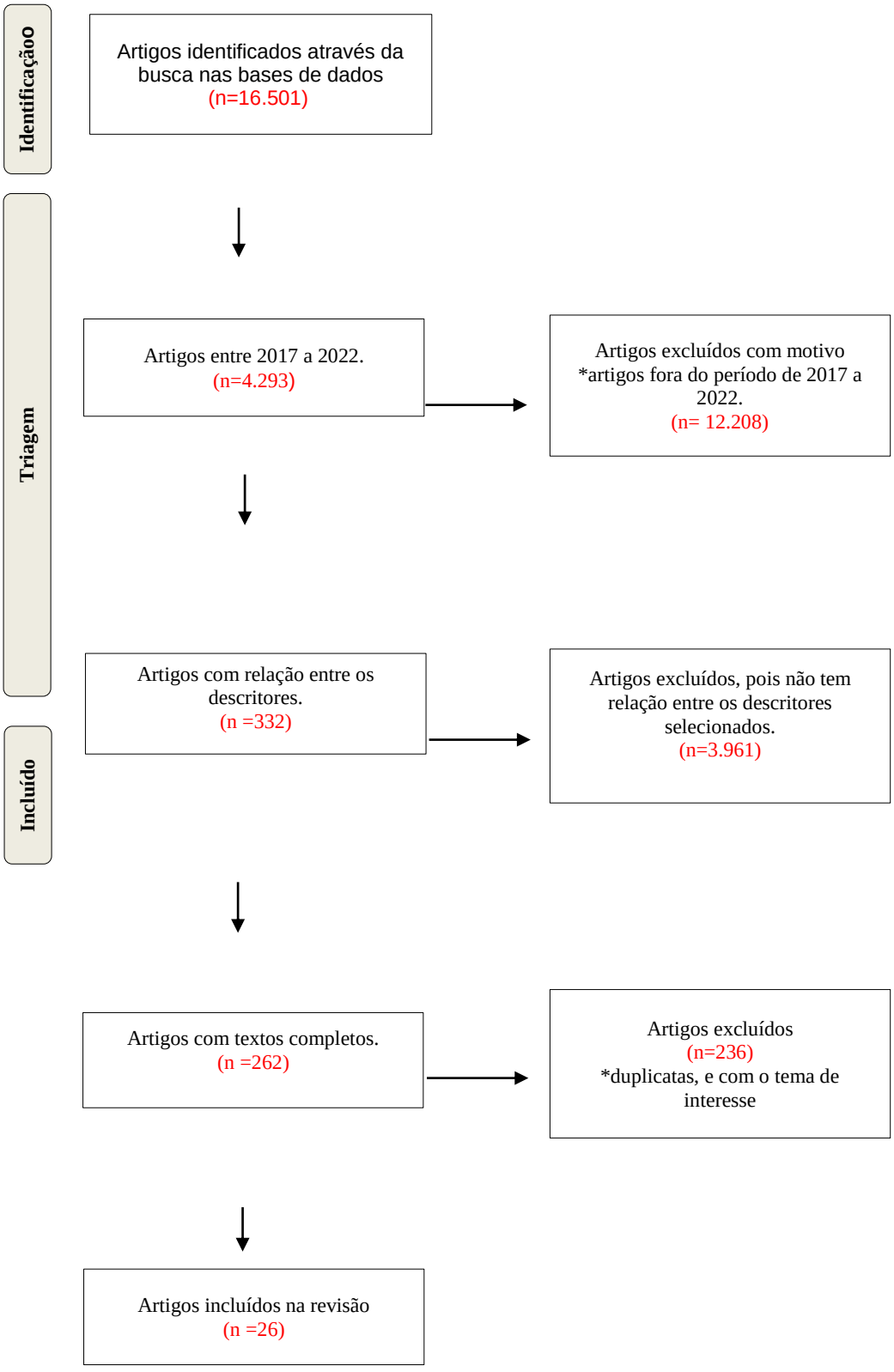
Os critérios de exclusão foram:

- Artigos publicados há mais de 05 anos;
- Artigos em outras línguas que não inglesa e portuguesa;
- Textos incompletos;
- Não ter relação ao tema específico sexo químico (chemsex).

RESULTADOS

Foram encontrados um total de 16.501 artigos com os descritores de saúde *“sexo químico*”, “*HSH*”, “*metanfetamina*” e “*Saúde sexual*”, desses ao selecionarmos últimos 05 anos encontramos 4.293 artigos, publicações em língua inglesa e portuguesa chegamos ao número de 818 artigos, ao relacionarmos os temas em conjunto chegamos a um total de 332 artigos e ao colocarmos textos completos chegamos a 262 artigos. Selecionando artigos pelo tema específico de sexo químico “chemsex” obtivemos o resultado de 26 artigos para esse trabalho.

Tabela 1. Identificação dos estudos através de bases de dados e registro



DISCUSSÃO

O surgimento do “chemsex” foi relatado por David Stuart, um dos primeiros e principais ativistas que apresentou e definiu essa nova prática sexual como “chemsex’: junção das palavras “chem e sex”. “Chem” derivado de chemical, palavra de origem inglesa, foi usada para diferenciar novas drogas sintéticas que chegavam às casas noturnas em Londres e que eram notoriamente diferentes das que existiam na época como a cocaína, anfetaminas, nitritos e a cetamina. Além de ser a abreviação da palavra “chemical” ela era o apelido usado entre os usuários e os fornecedores dessas substâncias, ao se comunicarem por mensagens em celulares, para se referirem às drogas que seriam comercializadas, na época, em sua maioria, por comissários de bordo de empresas aéreas que faziam voos internacionais originários principalmente da Cidade do Cabo, Nova Iorque e São Francisco, onde as mesmas eram fabricadas. (3)

Este termo foi usado inicialmente no Reino Unido para expressar o ato de usar substâncias psicoativas para efetivar as relações sexuais, com o objetivo de prologar, facilitar, sustentar o ato sexual e o prazer percebido pelo usuário e para isso as mais utilizadas são a Mefedrona, metanfetaminas e gamabutirolactona / gamahidroxibutirato (GBL/GHB).(1,2,3,5,6,7,8,9,10,11)

Fatores socioeconômicos, culturais, acesso a substâncias pelo usuário, orientação e práticas sexuais interferem diretamente nas substâncias consumidas de acordo com a região estudada (7). Essas drogas são frequentemente usadas em combinações para facilitar sessões sexuais que duram várias horas ou dias e com múltiplos parceiros sexuais. Além das substâncias descritas, pode-se associar outras drogas, como a cocaína, anfetaminas e seus derivados, cetamina, nitritos (poppers), canabis, álcool e agentes para tratamento de disfunção erétil. Ao realizar entrevistas com participantes desta prática, foi relatado que a grande maioria dos usuários utilizaram duas ou mais drogas durante o ato, repetidamente e com especificidade de doses, tempo e vias de administração: inaladas, ingeridas e injetadas, o denominado *Slam.* (5, 6, 12)

Estudos epidemiológicos recentes apontam que o uso de inibidores de fosfodiesterase V, agentes de tratamento de disfunção erétil como sildenafil e tadalafil, são frequentemente associados a prática de chemsex para o aumento de desempenho sexual; o que ocasiona grande preocupação com a interação

medicamentosa como também pelo aumento das situações de risco para as doenças sexualmente transmissíveis.(10)

A revisão literária realizada por Maxwell S.et al. (13) apresenta um panorama variado sobre a prevalência de chemsex na população de HSH, este estudo relata em 8 artigos selecionados que a prevalência varia de 3% à 27% em participantes atendidos em clínicas de saúde sexual e para aqueles entrevistados por aplicativos de geolocalização chega à 29%. Uma pesquisa realizada em 13 países europeus apresentou prevalência de 0 à 14%, enquanto outros três estudos realizados nos Estados Unidos apresentaram taxas de 9% à 22%. Quando nos referimos a drogas injetáveis quatros estudos revelaram a prevalência de 25% à 50% dos entrevistados. O autor destaca que em estudos onde a amostra populacional selecionada é de pessoas que estiveram em “festas sexuais” ou sexo em grupo essas taxas variam de 63% à 75% sendo esse o maior número observado em um estudo realizado no Reino Unido. (13)

Outro estudo realizado por meio de aplicativos de georreferencia com metodologia em bola de neve, no qual 15 brasileiros composto por homens que fazem sexo com homens, foram selecionados e convidaram outros usuários do mesmo aplicativo chegando em uma amostragem de 1.651 brasileiros e desses 777 relataram terem praticado chemsex no período do isolamento social imposto pelo vírus da covid 19, perfazendo 69,9% de prevalência de chemsex entre os brasileiros e desses 31,4% realizaram sexo em grupo e 47,6% não usaram preservativos nas relações. (14)

O relatório apresentado pelo Hong Kong Jockey Club Drug Info Centre descreve que 17% dos HSH já se envolveram ou irão se envolver em algum momento da sua vida com chemsex e especifica quais as drogas foram utilizadas, sendo que 49% dos praticantes faziam uso de metanfetamina, 27% faziam uso de GBL/GHB, 18% de ecstasy e 10% de cetamina esse trabalho relata ainda que 31% dos que usaram metanfetamina associaram também agentes para tratamento de disfunção erétil. (15)

Os dados apresentados pela Rede Francesa de vigilância de adictos relatam que 75% dos praticantes de chemsex fizerem uso de mais de uma substância, exceto álcool. E as substâncias mais utilizadas foram a mefedrona com 71%, GBL/GHB com 31%, poppers com 15%, cannabis com 11,1%, cetamina com 6,4%. (16)

A mefodrona e a metanfetamina são substâncias estimulantes, mesmo em baixas doses, que promovem aumento da frequência cardíaca e pressão arterial

provocando excitação sexual e euforia. Seu uso dentro das “festas de sexo” tem sido relatado há mais de uma década e suas principais características são de proporcionar ao usuário elevação do humor, euforia, melhora a função mental e física assim como estimulação sensorial e sexual.

A metanfetamina possui a caraterística de ser uma droga neurotóxica ocasionando rápida dependência e prejuízos a longo prazo. A mefodrona, devido a sua curta duração e alta capacidade de desenvolver tolerância, faz com que o usuário utilize várias doses para se obter o efeito esperado por maior tempo e assim casos de fatalidade decorrente do abuso dessa substância vem aumentando consideravelmente. Já o GBL/GHB é um anestésico leve e um grande desinibidor assim os usuários relatam melhora na qualidade sexual ao promover o bloqueio de sentimentos negativos, como a falta de auto estima e confiança, tabela 2. [6,10]

Tabela 2 : Ação, efeito, risco e vias de administração das drogas mais frequentes.[6,10,11]

	Metanfetamina	Mefodrona	GHB/GBL	Cetamina
Ação	Estimulante do SNC	Estimulante do SNC	Depresor do SNC	Depressor do SNC
Efeito	Aumento da excitação sexual, euforia, aumento da sociabilidade, hiperatividade.	Aumento da excitação sexual, euforia, alucinógeno.	Aumento da excitação sexual, aumento da sociabilidade, euforia, relaxamento e sensação de calma	Aumento da excitação sexual, relaxamento, e efeito alucinógeno.
Risco	Distúrbio do humor, ansiedade, insônia e agressividade, arritmias cardíacas.	Vasoconstrição, aumento da frequência cardíaca, hipertensão arterial e parada cardíaca.	Sonolência, tontura, perda do controle muscular e da consciência,	Hipertensão, arritmias, delírios,
Vias de administração	Ingerido, inalado, injetado.	Ingerido, inalado, injetado.	Ingerido, inalado.	Ingerido, inalado, injetado.

O aumento no risco à saúde para os adeptos dessa prática se estabelece em diferentes frentes pois, ao estarem sob os efeitos dos psicoativos os usuários estão

expostos a um maior risco de adquirir IST, isto se dá tanto pela quantidade de troca e número de parceiros durante um único ato sexual quanto pela prática de sexo anal sem preservativos e também pelo ressecamento das mucosas, ocasionada pela não ingestão hídrica, pelo tempo de duração das sessões de chemsex, e maior frequência de sangramentos pois, um dos efeitos destas drogas é a diminuição da sensibilidade local.(15)

Estudos realizados com participantes de chemsex no Reino unido apresentam dados que corroboram com a necessidade de atenção à saúde aos usuários. Dentro de uma amostra de 99 indivíduos praticantes de chemsex, 36% relatam alguma infeção sexualmente transmissível e 84% disseram que necessitaram de atendimento médico para sintomas geniturinários; e, ao serem questionados sobre o uso de camisinha 35% relataram não ter usado por mais de 10 vezes, 25% afirmaram que não usaram de duas a cinco vezes e desse total de usuários 6% eram positivos ao vírus de HIV (17).

De acordo com Donnadieu-Rigole H. et al. (12) houve aumento das IST em homens que fazem sexo com homens, usuários de aplicativos de relacionamento e praticantes de chemsex por assim se colocarem em comportamentos de alto risco. O uso de metanfetamina, anfetaminas, GHB/GLB, mefodrona associadas ou não a medicamentos de para tratamento de disfunção erétil ou outras drogas ocasionam aumento na relação sexual sem camisinhas e levam ao esquecimento de ingestão de medicamentos como a Profilaxia pré-exposição ao HIV (PREP) e antirretrovirais, aumentado assim as IST. (12,14,18)

Drevin G, Rossi et al.(19) conclui em seu estudo que há poucos casos de intoxicações fatais e não fatais relacionados ao chemsex e que laboratórios e comunidade científica necessitam estar preparados para novos padrões de intoxicações. (19) Felmlee MA et al. (12) afirmam em seu estudo que houve um aumento de 119% de mortes em um período de 04 anos de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 e que o GHB foi considerado pela Rede Europeia de Emergências de Drogas como a quarta substância de abuso mais frequentemente utilizada depois da heroína, cocaína e cannabis. (12)

A rede Francesa de vigilância de adictos ao coletar dados de 235 pessoas que se encaixam na prática de chemsex relata que 63% dos usuários admitem sofrerem rápido transtorno pelo uso dessas substâncias, 50% apresentaram intoxicações agudas cardiológicas e/ou neurológicas, 39% apresentaram transtornos psiquiátricos,

19% tiveram infecção bacteriana e 95% dos pacientes que entraram em coma foi pelo uso de GHB/GBL. (16)

De acordo com a OMS, a curva de dose resposta do GHB é acentuada, podendo assim causar problemas ao usuário em sua manipulação e pequenos aumentos da dose podem ocasionar sérios agravos a saúde, pois segundo a mesma organização, o GBH só perde em toxicidade para o pentobarbital provocando rapidamente abstinência, comprometimento cognitivo e letalidade alta após overdose. (11)

Os praticantes de chemsex reconhecem os potenciais danos os quais estão expostos, pois cerca de 14% e 25% relataram impacto psicossocial após a prática, como falta ao trabalho no dia seguinte e grande parte dos participantes testemunharam danos durantes as sessões como psicose, traumas e até mesmo mortes.(19) Íncera-Fernández D (1) relata em seu estudo que em uma amostra de 280 pessoas praticantes de chemsex, 76,8% afirmam terem presenciado uma experiência traumatizante, como violência física ou acidente grave, 13,2% relataram ouvir vozes ou ter experiências paranoicas, 2,9% relataram agredir outra pessoa, 49,6% afirmaram terem perdido o controle em relação ao tempo dedicado a essa prática ou da quantia financeira gasta durante uma sessão de chemsex e 33,6% faltaram a um evento previamente marcado.(9)

Outras consequências observadas e que geram preocupação são: o uso das substancias sintéticas a longo prazo no sistema nervoso central, pois a metanfetamina, por exemplo, é extremamente nefrotóxica causando apoptose neuronal, sendo assim, as substancias usadas, doses administradas, frequência e via de administração atuam diretamente sob o risco de exposição destes usuários. (10)

Já os que frequentam clinicas com orientações de saúde possuem conhecimento sobre os riscos que estão expostos e apesar de reduzirem o uso de camisinha em suas relações, estes apresentam maior disponibilidade a realizar o teste de HIV e a conversar sobre o status sorológico de seus parceiros, assim como procuram os serviços para o uso profilaxia pré-exposição ao HIV, profilaxia pós exposição sexual (PEP) e para início do tratamento com antirretrovirais. (13,20,21)

Uma vertente, ou considerada como uma subprática do chemsex, é o “slamsex”, que se subtende como prática sexual associada ao uso de substâncias psicoativas injetáveis. Ao analisarmos essa prática, e encontramos associados três elementos conectivos e de riscos à saúde: o contexto sexual, o uso de substâncias

psicoestimulantes e a injeção. A metanfetamina e os derivados da mefodrona são as substâncias mais usadas em via parental, o que implica na utilização de agulhas, aumentando consideravelmente o risco de infecções causadas pelo vírus do HIV e da hepatite C [19].

A prática ganha mais adeptos entre homens que fazem sexo com homens a partir do surgimento e proliferação das substâncias químicas, assim como o surgimento e utilização de aplicativos de encontros sexuais pois, tais aplicativos servem de facilitadores de encontros dos adeptos dessa prática. Nos aplicativos os adeptos utilizam uma linguagem baseada em símbolos, também conhecidos como ideograma (emojis), tabela 3, em seus perfis, facilitando a identificação entre adeptos desta prática e aumentando assim, de forma geral, o número de parceiros em um curto período de tempo [12].

Tabela 3: Ideogramas utilizados para comunicação em aplicativos de georreferencia. [26]

Ideograma	Significado
	Metanfetamina
	GHB/GBL
	Cetamina
	Cocaína
	Nitrito (Poppers)
	Cannabis

A proliferação dessa prática ganhou velocidade com o isolamento social imposto pela pandemia do covid-19, assim como aumento no custo das casas noturnas e barateamento, por maior disponibilidade e pela facilitação da distribuição das drogas sintéticas pelo uso de aplicativos de geolocalização, os praticantes após isolamento social imposto pelo vírus da covid 19 preferem festas privadas à clubes noturnos. [4]

A população mais exposta a esse fenômeno são os homens que fazem sexo com homens por suas características socioculturais, preferência por drogas sintéticas, uso de aplicativos de georreferencia e por estarem em grandes centros urbanos, uma

consonância de fatores que promovem o que David Stuard chama de tempestade perfeita para a disseminação dessa prática. [3]

Os estudos relatam que a desinibição provocada pelas substâncias os usuários, mesmo que momentaneamente, contribui para que os usuários esqueçam os preconceitos internalizados por suas práticas sexuais e sorologia ao HIV e se sintam pertencentes ao grupo que estão inseridos, porém, com o passar do tempo notam que os sentimentos estão fora de controle, o que inicia um processo de isolamento social e percepção do alto risco em que se colocaram. [24,26]

Segundo estudo realizado por Lawn W et all [24], o chemsex não se limita apenas ao HSH, porém a prevalência é maior entre aqueles que se declaram homossexuais, bissexuais, transexuais por serem mais abertos às entrevistas de cunho sexuais e por frequentarem clínicas de saúde sexual.

Em estudos apresentados por Gertzen M et al. [25] com um número de 1840 pacientes os praticantes de chemsex apresentam cinco vezes mais propensão em receber um diagnóstico de HIV e três vezes mais chances de se infectarem por patologias bacterianas. Outro estudo realizado na Bélgica relata que os participantes de festas de sexo que associam o uso de substâncias psicoativas e relatam que não usaram preservativos dobrou entre 2011 e 2016. [25]

Uma medida de prevenção aos prejuízos causados por essa prática é a utilização de profilaxia pré-exposição ao vírus do HIV (PREP) que de acordo com o estudo de Flores Anato JL et al. [21], o chemsex se apresenta como um empecilho à prevenção, pois a sessões podem durar horas e dias e o usuário ao não tomar o medicamento antirretroviral, promove falha terapêutica, e, sendo assim, orienta-se sobre colocar alarmes no celular para que o usuário se lembre do horário de tomar o medicamento. Dados também afirmam que ao tomar PREP 50% dos pacientes realizam o exame sorológico para o HIV duas vezes ao ano, assim o diagnóstico precoce fortalece o início do tratamento de antirretrovirais. [20]

Pakianathan MR [27] apresenta a tríade dos fatores que perfaz a diferença na saúde da população HSH que são: a saúde sexual, maior prevalência em algumas patologias sexualmente transmissíveis, saúde mental e abuso substâncias uma vez que de acordo com este estudo, a população HSH tem taxas de dependência maiores que a população heterossexual como exemplo a dependência de álcool é 50% maior na população HSH do que na população heterossexual.

Para melhor controle e auxílio aos usuários de chemsex os profissionais da saúde podem promover uma comunicação sensível pois, essa área é de difícil discussão, sendo necessário também delinear as políticas de confidencialidade. A redução de danos também é um forte aliado para a promoção da saúde do usuário, não compartilhar seringas e os apetrechos usados para cheirar as substâncias assim como determinar as prioridades médicas ao oferecer a profilaxia pós exposição sexual (PEP), mapear as possíveis interações medicamentosas e observar a possibilidade de celulite ou tromboflebite quando as drogas são injetáveis já transformam o atendimento aos praticantes de chemsex. [27]

CONCLUSÃO

"Chemsex" é o termo utilizado para o uso de substâncias psicoativas especificamente em função de relações em "festas sexuais" com o objetivo de prolongar, facilitar, sustentar o ato sexual e aumentar o prazer sexual, cunhado por David Stuard, um dos primeiros estudiosos do assunto. As substâncias utilizadas nesta prática são: metanfetamina, mefedrona, gamabutirolactona e gamahidroxibutirato, usadas isoladamente ou associadas com cocaína, anfetamina e seus derivados, cannabis, cetamina, nitratos, álcool e medicamentos para tratamento de disfunção erétil.

Diversos riscos à saúde dos usuários foram descritos, dentre eles altas taxas de infeções sexualmente transmissíveis, dentre elas o HIV, impactos psicossociais durante e após a prática e problemas mentais durante e após o uso das substâncias. A população mais vulnerável ao chemsex é a população de homens que fazem sexo com homens, homossexuais, bissexuais e transexuais e a taxa de prevalência varia de 0% à 69,9% dependendo da metodologia empregada nos estudos.

Esse tema carece de mais estudos nacionais tanto para instrumentalizar profissionais da saúde no atendimento dessa população, como para debater com a sociedade sobre os riscos que essa prática envolve.

Sendo assim, o próximo passo desta pesquisa será analisar o conhecimento sobre chemsex em uma amostra populacional do sexo masculino, maiores de 18 anos e frequentadoras da região conhecida como Baixo Augusta na cidade de São Paulo –

SP, por meio de pesquisa quantitativa e transversal de preenchimento voluntário, que se encontra nesse momento em análise do comitê de ética e pesquisa do Centro Universitário das Américas com o CAAE 63251122.3.0000.9487.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Íncera-Fernández D, Gámez-Guadix M, Moreno-Guillén S. Mental Health Symptoms Associated with Sexualized Drug Use (Chemsex) among Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021.

Lawn W, Aldridge A, Xia R, Winstock AR. Substance-Linked Sex in Heterosexual, Homosexual, and Bisexual Men and Women: An Online, Cross-Sectional "Global Drug Survey" Report. J Sex Med. 2019.

STUART, D. (2019). Chemsex: origins of the word, a history of the phenomenos and respect to the cukture. *Drugs and Alcohol today*.

Santoro P, Rodríguez R, Morales P, Morano A, Morán M. One "chemsex" or many? Types of chemsex sessions among gay and other men who have sex with men in Madrid, Spain: findings from a qualitative study. Int J Drug Policy. 2020.

Nimbi FM, Rosati F, Esposito RM, Stuart D, Simonelli C, Tambelli R. Chemsex in Italy: Experiences of Men Who Have Sex With Men Consuming Illicit Drugs to Enhance and Prolong Their Sexual Activity. J Sex Med. 2020.

McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? BMJ. 2015.

Hibbert MP, Hillis A, Brett CE, Porcellato LA, Hope VD. (2021). A narrative systematic review of sexualised drug use and sexual health outcomes among LGBT people. *Drug Policy*.

Nimbi FM, Rosati F, Esposito RM, Stuart D, Simonelli C, Tambelli R. Chemsex in Italy: Experiences of Men Who Have Sex With Men Consuming Illicit Drugs to Enhance and Prolong Their Sexual Activity. J Sex Med. 2020.

Whitlock GG, Protopapas K, Bernardino JI, Imaz A, Curran A, Stingone C, Shivasankar S, Edwards S, Herbert S, Thomas K, Mican R, Prieto P, Nestor Garcia J, Andreoni M, Hill S, Okhai H, Stuart D, Bourne A, Conway K. Chems4EU: chemsex use and its impacts across four European countries in HIV-positive men who have sex with men attending HIV services. HIV Med. 2021.

Giorgetti R, Tagliabracci A, Schifano F, Zaami S, Marinelli E, Busardò FP. When "Chems" Meet Sex: A Rising Phenomenon Called "ChemSex". Curr Neuropharmacol. 2017.

Felmlee MA, Morse BL, Morris ME. γ-Hydroxybutyric Acid: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology. AAPS J. 2021.

Donnadieu-Rigole H, Peyrière H, Benyamina A, Karila L. . (2020). Complications Related to Sexualized Drug Use: What Can We Learn From Literature? Front Neurosci, 14

Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. . (2019). Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. Int J Drug Policy., 74-89.

Sousa ÁFL, Queiroz AAFLN, Lima SVMA, Almeida PD, Oliveira LB, Chone JS, Araújo TME, Brignol SMS, Sousa AR, Mendes IAC, Dias S, Fronteira I. . (2020). chemsex practice among men who have sex with men (MSM) during social isolation from COVID-19: multicentric online survey. . Cad Saude Publica, 20-

Choi EPH, Chau PH, Wong WCW, Kowk JYY, Choi KWY, Chow EPF. Developing and testing of an interactive internet-based intervention to reduce sexual harm of sexualised drug use ('chemsex') among men who have sex with men in Hong Kong: a study protocol for a randomised controlled trial. BMC Public Health. 2021.

Batisse A, Eiden C, Deheul S, Monzon E, Djezzar S, Peyrière H. Chemsex practice in France: An update in Addictovigilance data. Fundam Clin Pharmacol. 2022.

Hibbert MP, Brett CE, Porcellato LA, Hope VD. Psychosocial and sexual characteristics associated with sexualised drug use and chemsex among men who have sex with men (MSM) in the UK. Sex Transm Infect. 2019.

F. H. (2018). Chemsex as edgework: towards a sociological understanding. Sex Health., 102-107.

Drevin G, Rossi LH, Férec S, Briet M, Abbara C. Chemsex/slamsex-related intoxications: A case report involving gamma-hydroxybutyrate (GHB) and 3-methylmethcathinone (3-MMC) and a review of the literature. Forensic Sci Int. 2021.
Flores Anato JL, Panagiotoglou D, Greenwald ZR, Trottier C, Vaziri M, Thomas R, Maheu-Giroux M. . (2021). Chemsex practices and pre-exposure prophylaxis (PrEP) trajectories among individuals consulting for PrEP at a large sexual health clinic in Montréal, Canada 2013-2020. Drug Alcohol Depend.

Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. . (2022). Pre-exposure prophylaxis (PrEP) uptake and adherence experiences of gay and bisexual men who engage in chemsex: A qualitative. J Drug Policy

Hibbert MP, Hillis A, Brett CE, Porcellato LA, Hope VD. A narrative systematic review of sexualised drug use and sexual health outcomes among LGBT people. Int J Drug Policy. 2021.

MixBrasil. Emojis que têm significados diferentes em apps de relacionamento. Mixbrasil.com.br. 02 de agosto de 2022 [acessado em 05/11/2022]. www.mixbrasil.com.br.

Lawn W, Aldridge A, Xia R, Winstock AR. Substance-Linked Sex in Heterosexual, Homosexual, and Bisexual Men and Women: An Online, Cross-Sectional "Global Drug Survey" Report. J Sex Med. 2019.

Gertzen M, Strasburger M, Geiger J, Rosenberger C, Gernun S, Schwarz J, Rabenstein A, Rüther T. Chemsex : Eine neue Herausforderung der Suchtmedizin und Infektiologie [Chemsex : A new challenge in addiction medicine and infectious diseases]. Nervenarzt. 2022 Mar.

Smith V, Tasker F. Gay men's chemsex survival stories. Sex Health. 2018.

Pakianathan MR, Lee MJ, Kelly B, Hegazi A. How to assess gay, bisexual and other men who have sex with men for chemsex. Sex Transm Infect. 2016.

O IMPACTO DA VIA DE PARTO NA IMUNIDADE DA CRIANÇA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Tainá Batista Arruda[1]

Prof. Dra. Claudia Malisano Barreto [2]

Prof. Dra. Aline Fernandes de Barros [3]

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. E -mail: taina.arruda@hotmail.com;
[2, 3] Docentes do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM.

RESUMO

Introdução: A formação da microbiota intestinal da criança é influenciada diretamente por diversos fatores, entre eles via de parto, tipo de alimentação, idade materna, idade gestacional ao nascimento, entre outros. Esse trabalho tem enfoque em destacar a via de parto vaginal ou cesariana, e como cada uma pode impactar de forma diferente na formação da microbiota intestinal e por consequência na imunidade. **Objetivos:** Avaliar o impacto da via de parto na imunidade da criança. **Materiais e Métodos:** Revisão Integrativa da literatura nas bases de dados MedLine, Scielo e LILACS, além do site de Residência Pediátrica e documentos da Sociedade Brasileira de Pediatria. Foram utilizados os seguintes descritores: Way of delivery, immunity, immune system, neonate, microbiota. Os critérios de inclusão foram artigos publicados na íntegra nos anos de 2016 a 2022, em inglês e português. **Resultados:** As buscas realizadas levaram a um total de 16 artigos encontrados correspondendo aos critérios de inclusão/exclusão já previamente estabelecidos. **Conclusão:** O trabalho evidenciou que a colonização microbiótica durante o período fetal, intraparto e após o nascimento, é o evento fundamental no mutualismo microbianohospedeiro que tem como principal função a maturação e desenvolvimento do sistema imunológico do neonato.

Palavras-chave: Via de parto; imunidade; sistema imunológico; neonato; microbiota

ABSTRACT

Introduction: The formation of the child's intestinal microbiota is directly influenced by several factors, including mode of delivery, type of diet, maternal age, gestational age at birth, among others. This work focuses on highlighting the vaginal or cesarean delivery route, and how each can impact differently on the formation of the intestinal microbiota and, consequently, on immunity. **Objectives:** To assess the impact of the mode of delivery on the child's immunity. **Methodology:** Integrative literature review in MedLine, Scielo and LILACS databases, in addition to the Pediatric Residency website and documents from the Brazilian Society of Pediatrics. The following descriptors were used: Way of delivery, immunity, immune system, neonate, Microbiota. Inclusion criteria were articles published in full, in the years 2016 to 2022, in English and Portuguese. **Results:** The searches conducted us to a total of 16 articles, corresponding to the previously established inclusion/exclusion criteria. **Conclusion:** The study showed that microbial colonization during the fetal period, intrapartum and after birth is the fundamental event in microbial mutualism host whose main function is the maturation and development of the newborn's immune system.

Keywords: Way of delivery, immunity, immune system, neonate, Microbiota

INTRODUÇÃO

Inúmeros estudos realizados recentemente mostraram que o desenvolvimento da microbiota intestinal dos recém-nascidos (RN) tem relação direta com o modo de nascimento, tipo de alimentação, idade gestacional ao nascimento, idade materna, exposição a antibióticos no início da vida, ambiente externo, hábitos de higiene, amamentação e obesidade materna. (Nagpal, Yamashiro, 2018). A via de parto seja ela vaginal ou cesariana pode influenciar nas condições fisiológicas e patológicas, como no desenvolvimento do sistema imune de acordo com os micro-organismos que o RN entrar em contato no momento do nascimento (Zhang et al, 2021).

A escolha da via de parto deve ser feita de acordo com as indicações obstétricas, podendo ela ser por via vaginal ou cesariana, porém o Brasil ocupa o segundo lugar no ranking de países que mais realizam cesarianas, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), apresentando no ano de 2018 uma taxa de 55,7% de partos cesarianas. Os números variaram entre 58,1% na República Dominicana e 5% na África Subsaariana (Batista Filho; Santos, 2018). A taxa de cesariana não deveria ultrapassar 15% pela OMS.

No Brasil, temos uma grande discrepância sendo, na rede privada a taxa de cesáreas de 82% e na rede pública de 45% (ANS, 2020). Isso mostra uma disparidade na qualidade obstétrica ligada ao poder socioeconômico em cada país, inclusive no Brasil, e visto que a via de parto influencia diretamente o desenvolvimento do sistema imunológico da criança, esses números deveriam ser analisados com mais cuidado.

No momento do parto o recém-nascido entrará em íntimo contato com organismo e estruturas maternas, sendo a via de parto a primeira exposição da criança a microrganismos diversos (Reyman et al, 2019). Na via de parto vaginal terá contato direto com a flora bacteriana que habita o canal vaginal, já na via de parto cesariana predominam microrganismos da pele materna, ficando evidente diferentes exposições no momento do parto (Dominguz-Bello et al, 2016). Destaca-se então, importante diferença de interação destes agentes, que de acordo com a via de parto levam a maturações ímpares no organismo dos recém-nascidos.

As crianças que nascem por parto cesáreo, sofrem uma ativação das células intestinais e do desenvolvimento do sistema imune de maneira diferente, que podem resultar em uma disbiose da microbiota (Zhanget al, 2021). A microbiota é um

importante indutor no sistema imune por meio das respostas regulatórias, células T Reguladoras e dos macrófagos a atuar contra antígenos patogênicos (Unger e Bogaert, 2017). Essa disbiose pode prolongar a maturação da imunidade e com isso aumentar o risco de doenças imunológicas nessas crianças, tornando o período neonatal um momento crítico (Aguero et al, 2016).

Assim, a primeira exposição que os neonatos sofrem, irá influenciar seu sistema imunológico ao longo da vida (Arboleya et al, 2018). Grande parte de doenças crônicas estão relacionadas com a maturação do sistema imune e essa primeira grande exposição que estimula a maturação, acontece ao nascimento (Aguero et al, 2016).

Uma boa colonização intestinal no início da vida está ligada a um menor risco de desenvolver doenças crônicas ao longo da vida, sendo assim, a escolha do tipo de parto é importante por influenciar nesse processo (Arboleya et al., 2018).

Apesar de ser um tema bem descrito na literatura, tem autores que acreditam necessitar de mais estudos para comprovar essa associação (Clemente et al, 2016).

Portanto, esse trabalho tem como objetivo uma melhor compreensão do impacto da via de parto na formação da microbiota intestinal e imunidade da criança, além de analisar as evidências cientificas existentes na literatura sobre a influência da via de parto e a microbiota adquirida, e sua implicação na predisposição a doenças.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, seguindo as etapas: Investigação do tema e levantamento das perguntas norteadoras; Identificação do material e seleção dos textos de interesse; Compilação do material selecionado; síntese e análise dos dados; redação da revisão bibliográfica.

A pergunta norteadora do estudo foi: A via de parto tem influência no desenvolvimento da imunidade da criança?

Os dados foram coletados a partir de artigos disponíveis nas bases de dados: MedLine, Scielo e LILACS, além do site de Residência Pediátrica e documentos da Sociedade Brasileira de Pediatria. As buscas foram realizadas utilizando o operador

boleano AND para cruzar os seguintes descritores: “Way of delivery and immunity", "Immune system and neonate", “Microbiota and route of delivery”.

Os critérios de inclusão foram: publicações resultantes da pesquisa utilizando os filtros descritores, nas bases de dados, publicados em português e inglês, nos anos de 2016 até 2022 e disponíveis na íntegra, sendo os critérios de exclusão: documentos que não estavam de acordo com os objetivos deste trabalho, além cartas ao editor, teses, dissertações, e artigos repetidos.

RESULTADOS

Após pesquisa de artigos nas bases de dados, com os descritores a partir de 2016, foram obtidos os resultados demonstrados no Quadro 1, e assim identificados os mais relevantes com base nos critérios de inclusão e exclusão.

Quadro 1. Resultados das bases de dados

	Way of delivery and immunity	Immune system and neonate	Microbiota and route of delivery
PubMed	83263	41333	9475
LILACS	0	112	5
Scielo	1139	3547	1218

Ao final, 16 artigos foram utilizados para a presente revisão com maior enfoque na temática proposta (Quadro 2).

Quadro 2. Principais achados dos estudos selecionados

Autor	Tipo de estudo	Resultados	Conclusão
Liu et al. 2019	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização	Um total de 550 amostras de pares mãe-neonato com partos vaginais e 42 pares mãeneonato com cesarianas foram incluídos neste estudo. Os controles negativos mostraram que a análise dos dados neste estudo não foi afetada pela contaminação. Houve uma alta diversidade de comunidades microbianas no ambiente de gestação do feto. As amostras de mecônio podem ser divididas em três tipos distintos que não foram influenciados pelo tipo de parto.	Apenas as amostras de líquido amniótico mostraram diferenças significativas (p <0.001), de acordo com o tipo de parto. As amostras de mecônio, da placenta e da membrana fetal não mostraram quaisquer diferenças significativas entre os recém-nascidos por via vaginal e cesárea. Parto vaginal: Lactobacillus e Gardnerella; Parto cesáreo: Thermus e Tepidiphilus.

Reyman et al. 2019	Coorte	Avaliação do efeito do tipo de parto na microbiota intestinal, independente de antibióticos intraparto, adiando a administração de antibióticos de rotina às mães até após o clampeamento do cordão umbilical em 74 bebês de parto vaginal e 46 nascidos por cesariana. A microbiota difere entre os nascidos por cesariana e os nascidos de parto vaginal ao longo do primeiro ano de vida, mostrando enriquecimento de Bifidobacterium spp., e redução de Enterococcus e Klebsiella spp. em recémnascidos de parto vaginal. A composição da microbiota em uma semana de vida está associada ao número de infecções respiratórias no primeiro ano.	A comunidade microbiana em crianças nascidas por parto vaginal é mais estável, quando comparada com crianças nascidas por cesárea, até os 2 meses de vida. A abundância de Bifidobacterium está associada ao tipo de parto, idade e amamentação. No entanto, a amamentação não compensa a falta de Bifidobacterium em crianças nascidas por cesárea. Parto vaginal: Bifidobacterium e Escherichia; Parto cesáreo: Klebsiella e Enterococcus.

Li et al. 2018	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização	Dezoito bebês nascidos por cesariana e 74 por parto vaginal foram incluídos no estudo. O sequenciamento de alto rendimento do rRNA bacteriano 16S foi realizado em amostras orais coletadas imediatamente após o nascimento. Todos os dados foram analisados por meio de abordagens de bioinformática. Nossos resultados indicaram que diferentes bactérias orais foram encontradas entre os bebês nascidos por cesariana em comparação com o grupo de parto vaginal. Lactobacillus, Prevotella e Gardnerella foram os gêneros mais abundantes no grupo vaginal, enquanto Petrimonas, Bacteroides, Desulfovibrio, Pseudomonas, Staphylococcus, Tepidmicrobium, VadinCA02, e Bifidobacterium foram as bactérias dominantes no grupo de cesariana (cesariana). Além disso, as bactérias isoladas de 27 bebês de parto vaginal não foram agrupadas no grupo vaginal. A maioria passou mais de 24 horas na sala de parto e isso levou a repetidos procedimentos de esterilização. Nossa hipótese é que a esterilização repetida pode ter influenciado a	O grupo de parto vaginal possui significativamente mais Bifidobacterium e Akkermansiaceae, evidenciando o aspecto saudável do parto natural. Duas bactérias patogênicas comuns, Providencia e Gardnerella, também foram encontradas em alguns bebês desse grupo, o que pode ser justificado pela presença de mães com infecções vaginais não manifestadas.

		microflora oral nesses casos.	
Shi et al. 2018	Coorte	A diversidade do microbioma de mecônio foi maior em bebês nascidos por via vaginal do que em	O microbioma das crianças nascidas por parto normal é um pouco mais diferenciado do que o microbioma das crianças nascidas

		bebês nascidos por cesariana.	
		Propionibacterium foram as espécies foram mais abundantes nos recém-nascidos de parto vaginal, enquanto o grupo de cesariana apresentou altos níveis de Bacillus licheniformis.	por parto cesáreo. Parto normal: Actinobacteria, Gammaproteobacteria e Betaproteobacteria; Parto cesáreo: Deinococcus, Alphaproteobacteria e Bacilli.
Wampach et al. 2018	Coorte	Identificamos diferenças nas funções codificadas entre microbiomas de recém-nascidos de parto vaginal e cesariana. Várias vias funcionais estão super-representadas em recém-nascidos com DV, incluindo a biossíntese de lipopolissacarídeos (LPS).	O tipo de parto foi considerado o impulsionador dominante da colonização do microbioma intestinal neonatal. O parto vaginal influencia a transferência de características funcionais envolvidas em vias microbianas, como a biossíntese de lipopolissacarídeos importantes na estimulação do desenvolvimento do sistema imunológico do recém-nascido.
		Amostras de fezes foram coletadas de recém-nascidos saudáveis em hospitais do Gabão (n = 6) e República do Congo (n = 9) em diferentes momentos durante o primeiro mês de vida: mecônio, dia 2 (D02), dia 7 (D07) e dia 28 (D28). Além disso, uma amostra fecal foi coletada de cada mãe após o parto. O sequenciamento	O tipo de parto influenciou a composição microbiana fecal. Parto vaginal: Bacteroides e

Brazier et al. 2017	Ensaio clínico bem delineado e semrandomização	metagenômico foi realizado para determinar as comunidades bacterianas e a PCR multiplex em tempo real foi usada para detectar a presença de sete vírus entéricos (rotavírus a, adenovírus, norovírus I e II,	Collinsella; Parto cesáreo: Klebsiella e Sarcina
		sapovírus, astrovírus, enterovírus) nessas amostras. A diversidade bacteriana foi alta nos primeiros dias de vida, e foi dominada pelo gênero Prevotella. Então, diminuiu rapidamente e permaneceu baixo até D28, quando a flora intestinal era composta quase exclusivamente por bactérias estritamente anaeróbicas. A composição da microbiota bacteriana fecal de cada bebê foi significativamente mais próxima da mãe do que de qualquer outra mulher do grupo de mães, sugerindo uma origem intrauterina, placentária ou líquido amniótico de tais bactérias. Além disso, as comunidades bacterianas diferiram de acordo com o tipo de parto.	

Chu et al. 2017	Coorte	Uma coorte de mulheres grávidas no início do terceiro trimestre n = 81) foi prospectivamente inscrita para amostragem longitudinal até 6 semanas após o parto, e uma segunda coorte transversal pareada (n= 81) foi recrutado adicionalmente para amostragem uma vez no momento do parto. Amostras em vários locais do corpo, incluindo fezes, gengiva oral, narinas, pele e vagina foram coletadas para cada díade mãe-bebê.	A estrutura da comunidade microbiana neonatal no momento do parto não demonstrou diferenciação significativa no local do corpo. Parto vaginal: Lactobacillus; Parto cesáreo: Propionibacterium e Streptococcus. A microbiota de neonatos nascidos por via vaginal tendeu a ser mais semelhante à da vagina materna. Recémnascidos por uma cesariana eletiva foram principalmente povoadas por microbiota encontrada na pele materna.

Hill et al. 2017	Coorte	A microbiota de bebês a termo (FT), parto vaginal espontâneo (SVD) permaneceu estável em níveis de filo e gênero durante o período de 24 semanas examinado. Recém-nascidos FT Cesariana (CS) apresentaram uma abundância fecal aumentada de Firmicutes ($p < 0,01$) e menor abundância de Actinobacteria ($p < 0,001$) após a primeira semana de vida em comparação com os bebês FTSVD. Os bebês FT-CS progrediram gradualmente para abrigar uma microbiota muito semelhante à FT-SVD (que permaneceu estável) na semana 8 de vida, que foi mantida na semana 24. A microbiota intestinal de bebês prematuros (PT) exibiu uma abundância significativamente maior de Proteobacteria em comparação para bebês FT ($p < 0,001$) na semana 1. A análise metabolômica da urina na semana 4 indicou que bebês PTCS têm um perfil de metabólitos funcionalmente diferente do que bebês FT (tanto CS quanto SVD). A análise de co-inércia mostrou covariação entre o metaboloma da urina e a microbiota fecal dos lactentes. As vias metabólicas do triptofano e da tirosina, bem como o metabolismo dos ácidos graxos e dos ácidos biliares,foram afetados pelo tipo de parto e pela idade gestacional.	A estrutura da microbiota intestinal do bebê é afetada pelo tipo de parto. Parto vaginal: Bifidobacterium, Bacteroides; Parto cesáreo: Clostridium. Houve grande diversidade de estruturas populacionais individuais dentro de cada grupo, mostrando a composição heterogênea da microbiota intestinal infantil em desenvolvimento.

Bokulich et al. 2016	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização	Avaliou-se o perfil do desenvolvimento microbiano durante os primeiros 2 anos de vida em uma coorte de 43 crianças norte-americanas e identificamos vários distúrbios associados à exposição a antibióticos, cesariana e alimentação com fórmula. Essas exposições contribuíram para o estabelecimento alterado de bactérias maternas, atrasou o desenvolvimento do microbioma e alterou a diversidade.	As crianças nascidas por cesariana exibiram uma diversidade filogenética significativamente maior (P< 0,05). No entanto, estas diminuíram significativamente durante o primeiro mês após o nascimento, e as crianças nascidas de cesárea apresentaram subsequentemente menor diversidade e riqueza até os 2 anos de idade.
Bosch et al. 2016	Coorte	Estudou-se longitudinalmente o impacto do tipo de parto no desenvolvimento da microbiota nasofaríngea desde o nascimento até os seis meses de idade em uma coorte de nascimento saudável e não selecionada de 102 crianças (n = 761 amostras).	As crianças nascidas por parto vaginal tendem a mudar para os perfis dominados por Moraxella e Corynebacterium/Dolosigranulum em um estágio anterior, em comparação com as crianças nascidas por cesariana, que permanecem por mais tempo no perfil dominado por S. aureus.

Brumbaugh et al. 2016	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização	Os bebês com DV apresentaram maior abundância de Firmicutes (principalmente lactobacilos) em aspirados de OP, enquanto os aspirados de OP de CS foram enriquecidos em bactérias da pele. Os aspirados OP foram mais semelhantes aos microbiomas vaginais e retais maternos em VD em comparação com CS. Bacteroidetes foram mais	Foram observadas diferenças significativas no nível de filo e na abundância bacteriana no nível do gênero por tipo de parto para todos os tipos de amostras infantis. Parto vaginal: Orofaringe: Firmicutes (Lactobacillus). Amostras fecais: Bacteroidetes; Parto cesárea: Orofaringe: Actinobacteria (Propionibacterium) e
		abundantes durante 6 semanas nas fezes de crianças com VD. Os microbiomas fecais infantis em ambos os grupos de parto não se assemelhavam aos microbiomas retais ou vaginais maternos. Diferenças no potencial genético bacteriano fecal entre CS e VD em 6 semanas agruparam-se em vias metabólicas e foram mediadas pela abundância de Proteobacteria e Bacteroidetes.	Proteobacteria. Amostras fecais: Proteobacteria. Uma perturbação na colonização e sucessão intestinal do recémnascido pode influenciar o risco dedoença em longo prazo.

Dominguez Bello et al. 2016	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização	Aqui realizamos um estudo no qual bebês nascidos por cesariana foram expostos a fluidos vaginais maternos no nascimento. Da mesma forma que os bebês de parto vaginal, as comunidades bacterianas intestinais, orais e de pele desses recémnascidos durante os primeiros 30 dias de vida foram enriquecidas em bactérias vaginais – que estavam subrepresentadas em bebês nascidos por cesariana não expostos – e a semelhança do microbioma com os de parto vaginal recém-nascidos foi maior em amostras orais e de pele do que em amostras anais.	Independentemente do local do corpo, os microbiomas de bebês que nasceram por via vaginal ou cesariana, embora expostos aos fluidos vaginais, foram mais semelhantes aos microbiomas vaginais maternos do que os bebês nascidos de parto cesáreo (não expostos).
Kristensen; Herinksen 2016	Coorte	Foram incluídas 750.569 crianças de 0 a 14 anos. Crianças nascidas por CS aguda e eletiva tiveram um risco aumentado de asma, laringite e gastroenterite. Crianças nascidas por CS aguda tiveram um risco aumentado de colite ulcerativa e doença celíaca, enquanto crianças nascidas	O parto cesáreo foi associado à infecção e inflamação da mucosa. Com relação à asma, o efeito da cesárea eletiva foi maior que o da cesárea de emergência. As estimativas de doença do trato respiratório não se
		de CS eletiva tiveram um risco aumentado de infecção do trato respiratório inferior e artrite idiopática juvenil. O efeito da CS eletiva foi maior do que o efeito da CS aguda sobre o risco de asma.	alteraram, após o ajuste para a morbidade respiratória neonatal.

Martin et al. 2016	Tranversal	Amostras fecais foram coletadas de 108 neonatos saudáveis no primeiro semestre de vida. A composição e funcionalidade da microbiota foi caracterizada pela medição de 33 táxons bacterianos diferentes por qPCR/RT qPCR e 8 metabólitos bacterianos. Informações sobre sexo, local e tipo de nascimento, presença de irmãos ou animais de estimação; padrão de alimentação e uso de antibióticos foi coletado por meio de questionários. Técnicas de análise de regressão foram usadas para estudar associações entre parâmetros da microbiota e fatores de confusão ao longo do tempo. O DNA bacteriano foi detectado na maioria das amostras de mecônio, sugerindo que aexposição bacteriana ocorre no útero. Após o nascimento,a colonização por espécies de Bifidobacterium, Lactobacillus e Bacteroides foi influenciada pelo tipo de parto, tipo de alimentação e presença de irmãos, com diferenças encontradas em nível de espécie e ao longo do tempo.	O tipo de parto foi um dos fatores que tiveram maior impacto na composição inicial da microbiota do recém nascido. Os bebês nascidos por parto vaginal tiveram contagens bacterianas significativamente mais altas no mecônio do que aqueles nascidos por cesárea. Os bebês nascidos por cesárea tiveram uma colonização tardia de vários grupos ou espécies bacterianas. Parto vaginal: Bifidobacterium, Bacteroides fragilis, B. ovatus, B. vulgatus, B. uniformis, B. caccae e B. longum subsp. Longum; Parto cesárea: Enterococcus e C. perfringens.
Shilts et al. 2016	Coorte	Amostras de microbioma foram coletadas colocando	O perfil taxonômico do microbioma nasal de

		papel filtro nas narinas de 33 bebês saudáveis, a termo, inscritos como parte do estudo de suscetibilidade infantil a infecções pulmonares e asma após exposição ao RSV (INSPIRE). Após a extração do DNA genômico bacteriano dos filtros, os amplicons foram gerados com primers universais visando a região V1-V3 do gene 16S rRNA. Este método foi capaz de capturar uma grande variedade de táxons que se espera habitar a cavidade nasal. Foram realizadas análises estratificando os indivíduos por fatores demográficos e ambientais previamente observados ou previstos para influenciar as comunidades microbianas. A riqueza microbiana da comunidade foi maior em bebês que nasceram por cesariana e naqueles que foram alimentados com fórmula; foi observada associação entre dieta e parto, o que confunde esta análise.	recém-nascidos por via vaginal se aproximou mais do perfil de microbioma nasal observado anteriormente em adultos, comparado ao microbioma daqueles que nasceram por cesariana, sustentando a hipótese de que o microbioma nasal de bebês nascidos por via vaginal pode ser mais representativo de um ambiente que foi colonizado com sucesso por comensais estáveis. Parto vaginal: Actinobacteria (Corynebacterium); Parto cesárea: Firmicutes (Staphylococcus).
Stokholm		Setenta e oito por cento das crianças nasceram por parto normal, 12% por cesariana de emergência e 9% por cesariana eletiva. O nascimento por cesariana foi significativamente associado à colonização do trato intestinal por Citrobacter freundii, espécies de Clostridium, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae e	O tipo de nascimento foi associado aos diferentes padrões de colonização bacteriana intestinal na primeira infância, normalizando-se durante o primeiro ano de vida. A cesariana eletiva e a emergencial foram associadas aos padrões de colonização distintamente diferentes. Parto vaginal: E. coli; Parto cesárea:

et al. 2016	Coorte	Staphylococcus aureus na	
		idade de 1 semana, enquanto a colonização por Escherichia coli foi associada a Parto natural. Com 1 mês de idade, essas diferenças eram menos proeminentes e, com 1 ano, não eram aparentes, o que foi confirmado por meio de análises multivariadas de mínimos quadrados parciais orientadas por dados. A microbiota inicial das vias aéreas não foi afetada pelo método de nascimento.	Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae e Staphylococcus aureus.

Com base nos artigos descritos no Quadro 2, 75% dos trabalhos evidenciaram que o tipo de nascimento foi associado aos diferentes padrões de colonização bacteriana intestinal na primeira infância. Além disso, foram observadas diferenças significativas na abundância bacteriana no nível do gênero por tipo de parto.

DISCUSSÃO

A via de parto escolhida influencia a saúde do recém-nascido (RN). Crianças nascidas por cesariana possuem risco maior de desenvolverem asma, distúrbios sistêmicos do tecido conjuntivo, artrite juvenil, doenças inflamatórias do intestino, deficiências imunológicas e leucemia. Parte destas doenças está relacionada com a maturação do sistema imunológico do RN (Arboleya et al., 2018).

O sistema imunológico do RN é amplamente estimulado pelo primeiro contato aos microrganismos durante o período neonatal e que o modo de nascimento interfere nas comunidades microbianas dos lactentes que, consequentemente, atuam na maturação da imunidade. Desta forma, sabemos que a via de parto influencia a colonização de microorganismos no corpo do RN (Coelho, 2021).

O período neonatal é uma fase crítica para o desenvolvimento do sistema imunológico. A estimulação microbiótica correta se torna necessária para a maturação apropriada de respostas das células TReg. Os ácidos graxos de cadeia curta, subproduto da fermentação bacteriana, também são conhecidos por modular a homeostase reguladora das células T (Treg). Essas são responsáveis pelas respostas imunomoduladoras ou imunossupressoras, exercendo papel de tolerância imunológica no corpo e controlando as respostas inflamatórias. O desequilíbrio dessas células está diretamente ligado ao desenvolvimento de problemas alérgicos e doenças autoimunes (Coelho, 2021).

As Bifidobacterium e os Lactobacillus são bactérias ideais para o organismo humano, pois exercem papel de comensalismo no corpo. A presença de Bifidobacterium entre uma semana a três meses de idade, foi associada a um menor risco de desenvolver eczema. Além disso, o número diminuído de Bifidobacterium e Lactobacillos pode estar relacionado com o aparecimento de alergias. Alguns estudos não encontraram diferença significativa entre a microbiota de indivíduos asmáticos e saudáveis, no entanto, baixos níveis de Bifidobacterium são encontrados em indivíduos portadores de asma em longo prazo, quando comparados às pessoas com diagnóstico recente (Reyman et al., 2019).

Outro componente encontrado na microbiota do recém-nascido são os Bacteroides. Ajudam a regular a imunidade intestinal. Sua deficiência foi identificada em recémnascidos que nasceram por cesárea. Essa situação provoca o rompimento das reações tolerogênicas, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação e obesidade. Além disso, essas bactérias estão envolvidas na digestão do leite humano, e a sua escassez no intestino neonatal pode provocar problemas digestivos (Brazier et al.,2017; Hill et al., 2017).

Considera-se que os neonatos nascidos por via vaginal apresentam, nos primeiros dias de vida, maior concentração de Bacteroides, Bifidobacterium e

Lactobacillus e, com o passar das semanas, mostram maior variabilidade microbiótica. Esta microbiota é semelhante aos microbiomas vaginais maternos. Cabe destacar que as principais comunidades bacterianas encontradas na vagina materna são os Lactobacillus, Bifidobacterium e Streptococcus (Coelho, 2021).

Os recém-nascidos por cesárea apresentam um microbioma semelhante ao da pele materna e do ambiente hospitalar, possuem menor diversidade, sendo principalmente constituído de Staphylococcus, Streptococcus e Clostridium. Entretanto, em um estudo longitudinal, com 43 bebês, encontrou-se uma diversidade bacteriana significativamente maior em crianças nascidas por cesárea, quando comparadas àquelas que nasceram por via vaginal. Mas essa variedade diminuiu, durante o primeiro mês de vida e, até os dois anos de idade, essas crianças apresentaram menor riqueza filogenética, quando comparadas com crianças nascidas por via vaginal (Bokulich et al., 2016).

As espécies Staphylococcus, Clostridium, Klebsiella, Enterobacter e Enterococcus foram mais frequentemente identificadas entre as crianças nascidas por meio de cesariana. Essas bactérias são resistentes a vários antibióticos, além de serem endêmicas no ambiente hospitalar. Estudos propõem que a cesariana provoca efeitos semelhantes àqueles causados pelo uso de antibióticos, alterando os padrões de maturação da microbiota nos neonatos. (Reyman et al, 2019; LI et al, 2018; Wampach et al, 2018; Brazier et al,2017).

Por outro lado, identificou-se que as consequências da cesariana eletiva e de emergência são diferentes. A cesárea eletiva provocou um maior risco para asma, quando comparada à cesárea de emergência. Os RNs que nascem por uma cesárea de emergência passam pelos efeitos do trabalho de parto e, por isso, possuem uma composição bacteriana mais semelhante à dos RNs de parto vaginal. Consequentemente, essas crianças possuem menos chances de desenvolverem problemas associados ao sistema imunológico, quando comparadas aos bebês de cesariana eletiva (Kristensen and Henriksen, 2016).

Um estudo de coorte concluiu que o tipo de parto é a principal forma de colonização do microbioma intestinal neonatal. O parto vaginal influencia a transferência de características funcionais envolvidas em vias microbianas, como a

biossíntese de lipopolissacarídeos importantes na estimulação do desenvolvimento do sistema imunológico do recém-nascido (Wampach et al, 2018).

Outro estudo de coorte avaliou o perfil do desenvolvimento microbiano durante os primeiros 2 anos de vida em uma coorte de 43 crianças norteamericanas e identificou vários distúrbios associados à exposição a antibióticos, cesariana e alimentação com fórmula. Essas exposições contribuíram para o estabelecimento alterado de bactérias, atrasou o desenvolvimento do microbioma e alterou a diversidade (Bokulich et al, 2016).

Bosch et al, 2016 ainda concluiu por meio de um estudo longitudinal o impacto do tipo de parto no desenvolvimento da microbiota nasofaríngea desde o nascimento até os seis meses de idade em uma coorte de nascimento saudável e não selecionada de 102 crianças (n = 761 amostras). Foi evidenciado que os bebês nascidos por cesariana mostraram um atraso no desenvolvimento geral dos perfis da microbiota respiratória com colonização especificamente reduzida com comensais associados à saúde, como Corynebacterium e Dolosigranulum, possivelmente influenciando a saúde respiratória ao longo da vida.

Grande parte dos estudos encontrados nos resultados desse trabalho responde à pergunta norteadora, trazendo dados relevantes de que a via de parto realmente influencia na imunidade da criança, comprovando inclusive o impacto disso em possíveis doenças que podem se desenvolver ao longo da vida.

No entanto, como exposto por Clement et al (2016), embora já comprovada a relação entre o tipo de parto e o desenvolvimento futuro de doenças crônicas como asma, obesidade, alergia, doenças autoimunes (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática, doença celíaca, espondilite anquilosante, Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, alopecia areata, vasculite, arterite temporal), câncer, diabetes tipo 2, autismo, problemas respiratórios, hipertensão, coronariopatia, não há uma relação causal que tenha sido especificada, sendo necessário, ainda mais estudos serem desenvolvidos visando comprovar a relação existente com o aparecimento de tais enfermidades.

CONCLUSÃO

O trabalho evidenciou que a colonização microbiótica durante o período fetal, intraparto e após o nascimento, é o evento fundamental no mutualismo

microbianohospedeiro que tem como principal função a maturação e desenvolvimento do sistema imunológico do neonato. A microbiota vaginal materna dispõe de uma maior variedade de microrganismos colonizadores que são responsáveis por auxiliar na capacitação e melhor adequação do sistema imunológico do RN. Desta forma, evidencia-se que o parto vaginal parece ser a via de parto ideal e que a cesariana deve ser realizada apenas quando existem indicações precisas. Porém, mais estudos são necessários para demonstrar a relação de causalidade entre o tipo de parto e determinadas doenças a longo prazo na criança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANS. Taxas de partos cesáreos por operadora de plano de saúde. Informações e avaliações de operadoras, 2020. [Internet]. Agência Nacional de Saude Suplementar.2020. Availabe at: https://www.gov.br/ans/ptbr/assuntos/informacoes-e-avaliacoes-de-operadoras/taxasde-partoscesareos-por-operadora-de-plano-de-saude.

AGÜERO, Mercedes Gomez de; GANAL-VONARBURG, Stephanie C.; FUHRER,

Tobias; RUPP, Sandra; UCHIMURA, Yasuhiro; LI, Hai; STEINERT, Anna; HEIKENWALDER, Mathias; HAPFELMEIER, Siegfried; SAUER, Uwe. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. **Science**, [S.L.], v. 351, n.
6279, p. 1296-1302, 18 mar. 2016. American Association for the Advancement of Science (AAAS). http://dx.doi.org/10.1126/science.aad2571. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989247/. Acesso em: 17 maio 2022.

ARBOLEYA, Silvia; SUÁREZ, M.; FERNÁNDEZ, N.; MANTECÓN, L.; SOLÍS, G.;

GUEIMONDE, M.; DELOSREYES-GAVILÁN, C.G.. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: consequences for future health. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [S.L.], v. 73, n. 3, p. 17-23, 2018. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000490843. Disponível em: https://www.karger.com/Article/Fulltext/490843. Acesso em: 18 out. 2022.

BATISTA FILHO, Malaquias; SANTOS, Camila Carvalho dos. Cesarean section surgeries: the temporal evolution, epidemic tendency, the who proposals and recommendations, current doubts and challenges. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 847-850, dez. 2018. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042018000400010. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/dwPTtKLvdYBTpsN3TyND7yP/?lang=pt. Acesso em: 18 jun. 2022

BELKAID, Yasmine; HAND, Timothy W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. **Cell**, [S.L.], v. 157, n. 1, p. 121-141, mar. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679531/#:~:text=The%20microbiota%20play

s%20a%20fundamental,highly%20diverse%20and%20evolving%20microbes.. Acesso em: 22 jun. 2022.

BOKULICH, Nicholas A.; CHUNG, Jennifer; BATTAGLIA, Thomas; HENDERSON, Nora; JAY, Melanie; LI, Huilin; LIEBER, Arnon D.; WU, Fen; PEREZ-PEREZ, Guillermo I.; CHEN, Yu. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Science **Translational Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 343, 15 jun. 2016. American Association for the Advancement of Science (AAAS). http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306664/. Acesso em: 24 out. 2022.

BOSCH, Astrid A.T.M.; LEVIN, Evgeni; VAN HOUTEN, Marlies A.; HASRAT, Raiza;

KALKMAN, Gino; BIESBROEK, Giske; PITERS, Wouter A.A. de Steenhuijsen; GROOT, Pieter-Kees C.M. de; PERNET, Paula; KEIJSER, Bart J.F.. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. **Ebiomedicine**, [S.L.], v. 9, p. 336-345, jul. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.031. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333043/. Acesso em: 31 out. 2022.

BRAZIER, Lionel; ELGUERO, Eric; KOUMAVOR, Claudine Kombila; RENAUD,

Nicolas; PRUGNOLLE, Franck; THOMAS, Frédéric; ATEGBO, Simon; ENGOBA, Moyen; OBENGUI; LEROY, Eric M.. Evolution in fecal bacterial/viral composition in infants of two central African countries (Gabon and Republic of the Congo) during their first month of life. **Plos One**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 0185569, 2 out. 2017. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185569. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185569. Acesso em:
22 out. 2022.

BRUMBAUGH, David E.; ARRUDA, Jaime; ROBBINS, Kristen; IR, Diana; SANTORICO, Stephanie A.; ROBERTSON, Charles E.; FRANK, Daniel N.. Mode of Delivery Determines Neonatal Pharyngeal Bacterial Composition and Early Intestinal Colonization. **Journal Of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, [S.L.], v. 63, n. 3, p. 320-328, set. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001124. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035381/. Acesso em: 24 out. 2022.

CHU, Derrick M; MA, Jun; PRINCE, Amanda L; ANTONY, Kathleen M; SEFEROVIC, Maxim D; AAGAARD, Kjersti M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 314-326, 23 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/nm.4272. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nm.4272#citeas. Acesso em: 21 out. 2022.

COELHO, Gabriela Diniz Pinto. A microbiota adquirida de acordo com a via de nascimento: uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Viçosa, v. 3446. 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rlae/a/r959F4dwG98qnXMgf3Y8wBb/?lang=pt&format=p df. Acesso em: 19 out. 2022.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; DIAS, Marcos Augusto Bastos; NAKAMURA-PEREIRA, Marcos; TORRES, Jacqueline Alves; D'ORSI, Eleonora; PEREIRA, Ana Paula Esteves; SCHILITHZ, Arthur Orlando Correa; LEAL, Maria do Carmo. Processo de decisão pelo tipo de parto no Brasil: da preferência inicial das mulheres à via de parto final. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 101116, ago. 2014. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00105113. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csp/a/BdmBs37cdNJNLzstXTQngsj/?lang=pt. Acesso em: 27 jul. 2022.

DOMINGUEZ-BELLO, Maria G; JESUS-LABOY, Kassandra M de; SHEN, Nan; COX, Laura M; AMIR, Amnon; GONZALEZ, Antonio; A BOKULICH, Nicholas; SONG, Se Jin; HOASHI, Marina; RIVERA-VINAS, Juana I. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 250-253, 1 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/nm.4039. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nm.4039#citeas. Acesso em: 28 jul. 2022.

FRANCINO, M. Pilar. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [S.L.], v. 73, n. 3, p. 12-16, 2018. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000490842. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041189/. Acesso em: 20 out. 2022.

HILL, Cian J.; LYNCH, Denise B.; MURPHY, Kiera; ULASZEWSKA, Marynka;

JEFFERY, Ian B.; O'SHEA, Carol Anne; WATKINS, Claire; DEMPSEY, Eugene; MATTIVI, Fulvio; TUOHY, Kieran. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. **Microbiome**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1- 2, 17 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-

0213-y. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095889/. Acesso em: 21 out. 2022.

KRISTENSEN, Kim; HENRIKSEN, Lonny. Cesarean section and disease associated with immune function. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 137, n. 2, p. 587-590, fev. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.040. Disponível em:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371844/#:~:text=Children%20delivered%20by%20 acute%20CS,infection%20and%20juvenile%20idiopathic%20arthritis.. Acesso em: 24 out. 2022.

LI, Hongping; WANG, Jun; WU, Lijuan; LUO, Jun; LIANG, Xia; XIAO, Bin; ZHU,

Yuanfang. The impacts of delivery mode on infant's oral microflora. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-2, 9 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-30397-7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093722/. Acesso em: 19 out. 2022.

LIU, Chen-Jian; LIANG, Xiao; NIU, Zhao-Yi; JIN, Qing; ZENG, Xue-Qin; WANG, Wen-Xue; LI, Meng-Yue; CHEN, Xue-Rong; MENG, Hai-Yun; SHEN, Ran. Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium? **Ebiomedicine**, [S.L.], v. 49, p. 354-363, nov. 2019. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.045. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685443/. Acesso em: 17 out. 2022.

MARTIN, Rocio; MAKINO, Hiroshi; YAVUZ, Aysun Cetinyurek; BEN-AMOR,

Kaouther; ROELOFS, Mieke; ISHIKAWA, Eiji; KUBOTA, Hiroyuki; SWINKELS, Sophie; SAKAI, Takafumi; OISHI, Kenji. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. **Plos One**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 0158498, 30 jun. 2016. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158498. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27362264/. Acesso em: 2 out. 2022.

MCLOUGHLIN, Rachel M.; MILLS, Kingston H.G.. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 127, n. 5, p. 1097-1107, maio 2011.
Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420159/. Acesso em: 19 ago. 2022.

NAGPAL, Ravinder; YAMASHIRO, Yuichiro. Gut Microbiota Composition in Healthy

Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [S.L.], v. 73, n. 3, p. 4-11, 2018. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000490841. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041174/. Acesso em: 23 set. 2022.

REYMAN, Marta; VAN HOUTEN, Marlies A.; VAN BAARLE, Debbie; BOSCH,

Astrid A. T. M.; MAN, Wing Ho; CHU, Mei Ling J. N.; ARP, Kayleigh; WATSON, Rebecca L.; SANDERS, Elisabeth A. M.; FUENTES, Susana. Impact of delivery modeassociated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. **Nature Communications**, [S.L.], v. 10, n. 1, 1 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13014-7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676793/. Acesso em: 18 out. 2022.

SHI, Yi-Chao; GUO, He; CHEN, Jing; SUN, Gang; REN, Rong-Rong; GUO, MingZhou; PENG, Li-Hua; YANG, Yun-Sheng. Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 8, n. 1, 19 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41598-01821657-7. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-018-21657-7#citeas.

Acesso em: 20 out. 2022.

SHILTS, Meghan H.; ROSAS-SALAZAR, Christian; TOVCHIGRECHKO, Andrey; LARKIN, Emma K.; TORRALBA, Manolito; AKOPOV, Asmik; HALPIN, Rebecca; PEEBLES, R. Stokes; MOORE, Martin L.; ANDERSON, Larry J.. Minimally Invasive Sampling Method Identifies Differences in Taxonomic Richness of Nasal Microbiomes in Young Infants Associated with Mode of Delivery. **Microbial Ecology**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 233-242, 14 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s00248-015-0663-y. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370110/. Acesso em: 24 out. 2022.

SEVELSTED, Astrid; STOKHOLM, Jakob; BØNNELYKKE, Klaus; BISGAARD,

Hans. Cesarean Section and Chronic Immune Disorders. **Pediatrics**, [S.L.], v. 135, n. 1, p. 92-98, 1 jan. 2015. American Academy of Pediatrics (AAP). http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-0596. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452656/. Acesso em: 25 set. 2022.

STOKHOLM, Jakob; THORSEN, Jonathan; CHAWES, Bo L.; SCHJØRRING, Susanne; KROGFELT, Karen A.; BØNNELYKKE, Klaus; BISGAARD, Hans. Cesarean section changes neonatal gut colonization. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**,
[S.L.], v. 138, n. 3, p. 881-889, set. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.028. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045582/#:~:text=Conclusion%3A%20Delivery%20by%20means%20of,the%20first%20year%20of%20life.. Acesso em: 24 out. 2022.

UNGER, Stefan A.; BOGAERT, Debby. The respiratory microbiome and respiratory infections. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 74, p. 84-88, jun. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0163-4453(17)30196-2. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646967/#:~:text=Recently%2C%20multiple%20studies%20have%20shown,of%20wheeze%20in%20later%20childhood.. Acesso em:
22 out. 2022.

WAMPACH, Linda et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. **Nat Commun**, v. 1, n. 90, 30 nov. 2018. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467-018- 07631-x#citeas.
Acesso em: 19 out. 2022.

ZHANG, Chenchen; LI, Lixiang; JIN, Biying; XU, Xinyan; ZUO, Xiuli; LI, Yanqing; LI, Zhen. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: state of art. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 12, 23 dez. 2021. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.724449. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002992/#:~:text=The%20delivery%20mode%20is%20an,the%20development%20of%20immune%20system.. Acesso em: 27 set. 2022.

PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR COM CANABINOIDES

Valéria Avelino Duarte1 Dr. Gustavo Maximiliano Dutra da Silva2.

1Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM.

E-mai:valeriaduarte3011@gmail.com. 2Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas – FAM.

RESUMO

As propriedades terapêuticas da *Cannabis* têm sido relatadas por muitos séculos para o tratamento de diversas patologias e/ou sintomas e, mais recentemente, para o tratamento da dor. Nos últimos anos, o interesse pelo uso da *cannabis* na prática clínica aumentou. Devido a isso as leis de alguns países foram alteradas, incluindo o Brasil, para torna-se legal o uso de medicamentos a base de cannabis para terapia de algumas patologias, incluindo a dor. Portanto, há agora a necessidade de revisar as evidências, para reunir atuais avanços no tratamento da dor com canabinoides. **Objetivo:** Esse estudo revisou os principais avanços da farmacologia e o potencial do uso terapêutico dos canabinoides no tratamento de dor. **Metodologia:** Revisão bibliográfica integrativa através de buscas nas plataformas *MEDLINE, LILACS* e *SciELO* com os descritores definidos por meio do site Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Tipologia da dor; escalas analgésicas; *Canabbis*; canabinoides; Dor; tratamento da dor com canabinoides. Foram selecionados 16 artigos para compor a revisão, com corte temporal de 2012 até 2022. **Resultados:** Os artigos revisados, reuniu uma amostra de 4456 pacientes que se queixavam de algum tipo de dor, as mais prevalentes foram a dor crônica (n=1.089 casos), seguida de dor neuropática (n=686 casos) e pela dor pós lesão/ trauma (n=273 casos). 86,46% (n=3854) pacientes relataram alguma melhora do nível de dor após iniciar uso dos derivados de *Cannabis*. **Conclusão:** O uso de canabinoides relativamente à dor, são promissoras e deve ser levada em consideração para dores refratárias a medicações convencionais. Mas, ainda o tratamento não está bem estabelecido na literatura, devido a falta de evidências de qualidade. Por isso, são necessários mais estudos

para compreender sobre dosagem e modo de administração de derivados de *Canabbis* para o tratamento da dor.

Palavras-chave: Tratamento Farmacológico; Canabbis*;* Canabinoides.

ABSTRACT

The therapeutic properties of Cannabis have been reported for many centuries for the treatment of various pathologies and/or symptoms and, more recently, for the treatment of pain. Last years, the interest in the use of cannabis in clinical practice has increased. Due to this, the laws of some countries have been changed, including Brazil, to legalize the use of cannabis-based medicines for the therapy of some pathologies, including pain. Therefore, there is now a need to review the evidence, to gather current advances in pain management with cannabinoids. **Objective:** This study reviewed the main advances in pharmacology and the potential for the therapeutic use of cannabinoids in the treatment of pain. **Methodology:** Integrative bibliographic review through searches on MEDLINE, LILACS and SciELO platforms with the descriptors defined through the website Descriptors in Health Sciences (DeCS): Typology of pain; analgesic scales; cannabis; cannabinoids; Pain; pain management with cannabinoids. 16 articles were selected to compose the review, with a time cut from 2012 to 2022. **Results:** The reviewed articles gathered a sample of 4456 patients who complained of some type of pain, the most prevalent were chronic pain (n=1,089 cases), followed by neuropathic pain (n=686 cases) and post-injury/trauma pain (n=273 cases). 86.46% (n=3854 cases) patients reported some improvement in the level of pain after starting the use of cannabis derivatives. **Conclusion:** The use of cannabinoids in relation to pain is promising and should be taken into account for pain refractory to conventional medications. However, the treatment is still not well established in the literature, due to a lack of quality evidence. Therefore, further studies are needed to understand the dosage and mode of administration of Cannabbis derivatives for the treatment of pain.

Keywords: Pharmacological Treatment. Cannabis. cannabinoids.

1. INTRODUÇÃO

1.1. TIPOLOGIA DA DOR

A dor é definida pela IASP (*International Association for the Study of Pain*) como “uma experiência sensorial ou emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (IASP,2020). Tem alta prevalência e grande impacto individual, familiar, laboral, social e econômico. A dor crônica é uma das condições mais incapacitantes e dispendiosas no mundo todo. As estimativas da prevalência de dor crônica, segundo os estudos avaliados, variam entre 10,1% e 55,2% (SILVEIRA, 2OO4; LESSA, 2018; GROTENHERMEN, 2012).

A dor pode ser classificada:

- De acordo com o tempo de evolução: aguda ou crônica. A dor aguda é consequência de dano tecidual específico e tem duração limitada no tempo, terminando quando cessa a lesão ou a causa que a originou, enquanto a dor crônica persiste ao longo do tempo mesmo após a cessação da causa que a originou (QUEIROZ, 2021).
- De acordo com sua etiopatogenia: nociceptivo visceral ou somático, neuropático central ou periférico e psicogênico. A dor nociceptiva somática ocorre como resultado da ativação de receptores na pele, músculos e articulações, e é caracterizada por dor incômoda, constante e bem localizada. É produzida pela ativação de receptores localizados nas vísceras torácicas, abdominais e pélvicas; é uma dor profunda, opressiva e mal localizada (MORAIS, 2021; STAROWICZ, 2017). A dor neuropática ocorre como consequência do envolvimento de estruturas nervosas centrais ou periféricas. Pode aparecer espontaneamente ou produzir uma resposta alterada a estímulos normais. A dor neuropática começa ou ocorre como consequência de uma lesão primária ou disfunção do sistema nervoso. O trauma do tecido nervoso causa anormalidades na função nervosa que são percebidas pelo paciente como sinais e sintomas de dor neuropática (PEREIRA, 2006).
- De acordo com o seu prognóstico não maligno e maligno.

- De acordo com seu curso: contínuo ou irruptivo. A dor contínua persiste ao longo do dia e não desaparece, enquanto a dor irruptiva consiste em uma exacerbação transitória da dor em pacientes que apresentam dor basal estável (CUBA, 2016).
- De acordo com sua intensidade: leve, moderada e grave. A dor leve é aquela que permite que o paciente continue com suas atividades habituais; a dor moderada interfere nessas atividades, enquanto a dor intensa é aquela que interfere no repouso (VILELA, 2015).

A dor representa algo mais do que uma sensação nociceptiva e inclui aspectos que

estão intimamente ligados à personalidade, afetividade, emoções e relações psicossociais. Por sua natureza multidimensional, a abordagem do tratamento da dor crônica requer um modelo de intervenção multifatorial que inclua medidas farmacológicas, psicoterapêuticas, entre outras (CECÍLIA, 2015; GRAÇA, 2020; MASELLI & CAMILLERI, 2021; GROTENHERMEN, 2012).

1.1.2. Escada terapêutica da dor

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu a escada terapêutica, na qual os opióides, juntamente com outros adjuvantes conforme a necessidade, são a principal opção para o tratamento da dor associada ao câncer moderado a grave. As terapias complementares aprovadas podem incluir anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteroides, anticonvulsivantes e antidepressivos (PESCADOR, 2021; CORREIA-DA-SILVA, 2019; LYNCH & CAMPBELL, 2011).

A escada analgésica da OMS introduzida em 1986, é a pedra angular para orientar o manejo da dor. A escada identifica os opioides como o principal medicamento para dor oncológica moderada a grave com outros não opioides e adjuvantes introduzidos conforme necessário (ANDRADE, 2022; PEDRAZZI, 2019).

As terapias complementares aprovadas podem incluir anti-inflamatórios não

esteroides (AINEs), corticosteróides, anticonvulsivantes e antidepressivos. Infelizmente, uma minoria de pacientes, entre 10% e 20%, continua a sentir dor significativa apesar do tratamento adequado (REIS, 2019).

Com esta escala, o controle adequado da dor pode ser obtido em aproximadamente 80% dos casos de dor oncológica. Algumas diretrizes a serem lembradas ao usar a escada analgésica são (MELLO, 2014; LESSA, 2018; CORREIA-DA-SILVA, 2019):

- A quantificação da intensidade da dor é essencial no manejo e acompanhamento da dor. Geralmente são utilizadas escalas unidimensionais, como a escala verbal numérica ou a escala analógica visual (SILVA, 2017).
- A subida da etapa depende da falha na etapa anterior. Em primeiro lugar, são prescritos analgésicos do primeiro passo. Se não houver melhora, os analgésicos da segunda etapa serão trocados, combinados com os da primeira etapa mais algum adjuvante, se necessário. Se o paciente não melhorar, serão iniciados opioides potentes, combinados com os da primeira etapa, com o adjuvante se necessário (MOTA, 2017).
- Se a segunda etapa não for efetiva, a subida para a próxima etapa não deve ser atrasada.
- A prescrição de coanalgésicos é baseada na etiologia da dor, devendo ser mantida ao subir para o próximo degrau (AZEVEDO, 1996).
- Prescrever cobertura analgésica para dor irruptiva em qualquer uma das etapas mencionadas.

Alguns autores propõem adicionar um quarto degrau à escada analgésica da OMS. Este último seria acrescentado em caso de persistência da dor apesar do uso correto da escada, incluindo o uso da via subcutânea e adjuvantes, e incluiria técnicas instrumentais, como administração peridural de opioides, bloqueios simpáticos e outras técnicas cirúrgicas. No entanto, apesar dos avanços tecnológicos e farmacológicos no tratamento da dor crônica, há evidências limitadas sobre a eficácia a longo prazo dessas intervenções

(OLIVEIRA, 2003; LESSA, 2018; (CORREIA-DA-SILVA, 2019; MASELLI & CAMILLERI, 2021).

1.2. Canabinoides.

A *Cannabis*, popularmente conhecida como maconha, é um gênero de plantas medicinais mais antigas do mundo, seu cultivo e uso tem entre 5.000 e 6.000 anos (ELSOHLY et al., 2017). O uso desta planta na China é relatado desde o período neolítico, onde era uma importante fonte para a fabricação de fibras, redes de pesca, cordas, papel e tecidos. Já o histórico de uso com fins terapêuticos remete à 2.737 a.C, quando foi incluída na farmacopeia do imperador chinês Shen-Nong, devido ao benefício que apresentava em cólicas, dores reumáticas, convulsões, espasmos, depressão entre outras patologias (MESA; BELLO, 2015).

Os efeitos da *Cannabis* começaram a ser mais estudados a partir da identificação de seus compostos químicos, que ficaram conhecidos como canabinoides, devido ao fato de se ligarem em receptores do sistema endocanabinóide, presentes no sistema nervoso central (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017). Esta planta possui cerca de 400 compostos, incluindo em média 60 canabinoides, sendo que os principais são o delta-9tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol(CBD) (CUREÑO et al., 2020). Já o sistema endocanabinoide é encontrado em todo o corpo humano, geralmente associado ao tecido neuronal, mas também se expande por outros órgãos e sistemas como pele, ossos, articulações e células de defesa hematopoiéticas. Este sistema de sinalização lipídica modula a dor, humor, apetite, promoção do sono, emese, memória, imunidade, desenvolvimento celular, sistema cardiovascular e o fenômeno de ‘’lutar ou fugir’’. Estes são alvos interessantes para muitas opções terapêuticas, no entanto, a compreensão do sistema endocanabinoide é muito recente e começou com a identificação dos receptores canabinoides CB1 e CB2 durante a década de 1980 e a identificação de seus ligantes. (PANTOJA-RUIZ, 2022)

Durante a última década, o interesse pela cannabis na medicina tem aumentado, e vários países, incluindo os Estados Unidos e o Canadá, produziram sua própria legislação sobre a maconha e os medicamentos à base de *cannabis*. Em 2017, 38 estados e o Distrito de Columbia permitiram o uso medicinal de cannabis, e oito estados e o distrito de Columbia legalizaram seu uso recreativo. Da mesma forma, a Health Canada concedeu acesso à cannabis para uso medicinal desde 1999 e, em 2013, mais de 37.000 pacientes foram tratados com *cannabis* para diferentes condições. Na Alemanha, os médicos podem prescrever canabinoides com custos

cobertos por seguros de saúde para pacientes com doenças graves e sem opções alternativas de tratamento. (PANTOJA-RUIZ, 2022)

No Brasil, o primeiro passo significativo ocorreu com o Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio da Resolução nº 2.113, aprovar, no ano de 2014, o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias de crianças e adolescentes refratárias aos tratamentos convencionais. Hoje apesar da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permitir a autorização sanitária de 18 medicamentos a base Canabidiol, ainda é polêmica a discussão sobre a terapia de Canabinoides, devido ao grande preconceito populacional por correlacionar a terapia medicinal com o uso da substância como droga de abuso.

Há canabinoides naturais ou sintéticos derivados da planta *Cannabis sativa*. Os canabinoides constituem um conjunto de compostos psicoativos presentes em uma resina secretada das folhas e botões florais da planta *Cannabis sativa* (QUEIROGA, 2022; GRAÇA, 2020).

Os canabinoides exercem seus efeitos farmacológicos através da ativação de receptores específicos de membrana: CB1 e CB2. Ambos pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G, caracterizados pela presença de sete domínios transmembranares (RAMOS, 2021; LESSA, 2018).

Os receptores CB1 estão distribuídos principalmente no sistema nervoso central:

córtex, gânglios da base, certas partes do hipocampo e camada molecular do cerebelo. Em virtude dessas localizações, os endocanabinoides participam de circuitos relacionados à coordenação e controle do movimento, funções cognitivas superiores, em resposta ao estresse e à dor, na regulação do sono e nos mecanismos de recompensa, e também estariam envolvidos na regulação da temperatura corporal, vômitos, náuseas e fome (SOARES, 2022; CARVALHO, 2018).

Os receptores CB2 estão distribuídos em: micróglia, baço, amígdalas e diferentes

células do sistema imunológico (incluindo macrófagos e linfócitos). Esse tipo de receptor está ligado principalmente aos efeitos imunomoduladores dos canabinoides (VUOLO, 2017; FARIAS MOREIRA, 2021).

1.2.1. Aplicação dos canabinoides para tratamento da dor

Os canabinoides são um grupo de substâncias químicas que têm sido propostas para o tratamento de diversas condições clínicas como epilepsia refratária, espasticidade e espasmos dolorosos associados à esclerose múltipla, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, dor crônica e estimulação do apetite, entre outras.(MELO, 2021; CARVALHO, 2018; FARIAS MOREIRA, 2021).

Os canabinoides atenuam diferentes tipos de dor (neuropática e inflamatória) e o próprio sistema endocanabinoide pode ser modulado nos níveis periférico, medular e supraespinhal por vários estados de dor crônica (AGUIAR, 2020; GRAÇA, 2020).

Na medula espinhal, a ativação dos receptores CB1 reduz a transmissão da dor através dos neurônios da área dorsal, impedindo que os sinais ascendentes de dor atinjam as estruturas superior no sistema nervoso central (SNC). Os canabinoides também ativam estruturas supraespinhais, incluindo a substância cinzenta periaquedutal e a amígdala (BEAR, 2002; SILVA ASSUNÇÃO, 2022).

A dor aguda tem uma relação temporal e causal identificável com lesão ou doença. Os pilares da terapia continuam a ser AINEs e opioides, em combinação com agentes adjuvantes e técnicas analgésicas avançadas, conforme necessário (SANTIAGO, 2018; RABELO, 2019).

Os canabinoides não demonstraram um benefício geral no manejo da dor aguda. Com base nos achados de estudos experimentais, foi sugerido que a dor crônica causa alterações no sistema endocanabinoide, incluindo regulação positiva dos receptores canabinoides, alterações na função dos receptores canabinoides, formação ou liberação alterada de endocanabinoides e a interação sinérgica com outros mediadores da dor crônica. Nesse contexto, os canabinoides se posicionam como uma opção terapêutica no manejo da dor crônica (ARAGÃO, 2022; GRAÇA, 2020).

Por isso, faz-se necessário reunir evidências científicas na literatura para desmistificar o uso do CBD e THC com segurança e benefício, como qualquer outro tratamento farmacológico disponível. Portanto, o presente trabalho busca correlacionar o sistema endocanabinoide e a terapia com uso de canabinoides para analgesia, um importante assunto e pouco discutido na comunidade científica. Espera-se reunir dados que possam auxiliar os profissionais de saúde a orientar e reconhecer

essa terapia, que está em crescente desenvolvimento e ampliação de mercado, mas ainda o assunto é considerado “tabu” e pouco investigado cientificamente.

2. OBJETIVOS

Compreender o potencial do uso terapêutico dos canabinoides no tratamento de

dor.

3. METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão integrativa da literatura, cuja coleta de dados foi feita

por trabalhos publicados entre 2012 e 2022.

Em relação às bases de dados, utilizaram-se as bases acadêmicas na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*LILACS*), *Scopus* e *Scientific Eletronic Library Online (SCIELO)* e *Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE).*

Os descritores usados neste estudo, para a realização das buscas dos trabalhos acadêmicos, foram definidos por meio do site Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Tipologia da dor; escalas analgésicas; canabinoides; *Cannabis*; Dor; tratamento da dor com canabinoides.

Os critérios de inclusão definidos para este trabalho foram: Trabalhos completos, publicados entre 2012 e 2022, em português e inglês, e relevantes ao tema. Foram excluídos trabalhos duplicados encontrados nas bases de dados, sem relevância para o tema, que não estejam na linguagem portuguesa ou inglesa e trabalhos publicados anteriormente ao ano de 2012 até o ano de 2022.

Com a aplicação dos termos descritores nas bases de dados *LILACS*, *SciELO* e *Medline*, buscou-se por textos completos, na linguagem português e inglês

publicados entre 2012 e 2022, foram encontrados 320 artigos (45 na base *LILACS*; 74 da base *Medline*; 181 na base *SCIELO*) conforme a Tabela 1.

Tabela 1: Relação dos trabalhos encontrados nos bancos de dados com descritores definidos.

Base de dados	***LILACS***	***MEDLINE***	***SciELO***
Trabalhos encontrados	45	74	181
Trabalhos em português	40	20	54
Trabalhos em inglês	5	54	127
Trabalhos relevantes ao tema	5	7	12
Trabalhos duplicados excluídos	2	4	2
Total selecionado	3	3	10

4. RESULTADOS.

Quadro 1: Principais resultados encontrados.

AUTOR/ ESTUDO	**TIPO DE DOR**	**MÉTODO**	**RESULTADOS**
PIPER, Bj (**2017) EUA** Estudo Observacional	n=189: neuropática n= 38 Oncológica n= 126 PO n=147 trauma n= 573 Costas/ pescoço n=139Abd	(N = 1.513)Pacientes com Dor Crônica em TTO Cannabis Medicinal foram submetidos a pesquisa on-line contendo 77 itens, com perguntas abertas	n= 1365 relataram melhora da dor. Em resposta a "Qual é a eficácia da cannabis medicinal no tratamento de seus sintomas ou condições?" a média foi de 74,7% (Min = 0% "sem alívio", Max = 100 "alívio completo", percentil 10 = 50%, percentil 90 = 100%) OBS: Maior alívio em dor pós trauma e cirurgia, neuropática e costas.
FANELLI, G (**2017)Itália** Estudo	Dor cronica intratável n=614	Pacientes com dor crônica tratados com cannabis oral ou	Melhora da dor: 303 casos Estabilidade da dor: 160 casos Interromperam TTO 146 casos por:

Retrospectiva		vaporizada em seis centros N 614 - até 1 ano	Efeitos colaterais: 90 Piora da dor: 5 Outros: 51
UBERALL, Ma(**2019)** **Alemanha** Estudo Coorte	497 n: neuropatica 31 n: oncológica 26n=Fibromialgia 196n: pos lesao/ trauma n 54: Nociceptiva n 249: Mista	Análise exploratória de dados em pacientes adultos com dor crônica grave tratados com spray oromucosal THC:CBD 8 e 12 sprays (ou seja, 22–32 mg de THC e 20–30 mg de CBD) por dia. N= 800 - 12 semanas	Melhora na intensidade da dor de 50% de 13,1% no final da semana de 1 a 67,5% no final da semana 12. Resposta de alívio da dor ≥30/70% no final da semana 12 foram de 82,3/43,3%. neuropática (n=378) relataram QV depois do TTO!"muito melhor" ou mesmo "muito melhor" EC: 159 casos Aumento apetite: 50- 6,3% Disgeusia: 23- 2,9% Tontura: 10 Problema GI: 42 Boca seca: 14 Aumento apetite: 50- 6,3% Doença metabólica e nutricional: 56
LINTZERIS, N. (**2020)** **Austrália** Estudo Transversal	N= 1388 dividido em varias patologias dor (48,0%, 666) desses: lombalgia(34,5%, 477)	Pesquisa transversal relataram usar um produto de cannabis por razões terapêuticas auto-identificadas durante os 12 meses anteriores. n 1.388 - 28 dias dor (48,0%, 666/1388) lombalgia-(34,5%, 477)	Melhora da dor 666 pacientes: 35% refere ótima melhora, 45% muito boa. EC: 3.427 relatos: Fadiga: 307 Confusão: 153 Boca seca: 624 Aumento apetite: 625 Sonolência: 547 Irritação ocular: 302 Ansiedade: 251 Prejuízo memória: 243 Desidratação: 229 Queixas respiratória: 146

BOBITT, J (**2020) EUA** Estudo Observacional	475 n: dor crônica 297 n: TEPT	Coleta de dados de adultos + 60 anos no Programa de Pacientes de Cannabis Médica de Illinois. N=593 pessoas -	410 pacientes relataram melhora da dor Melhora QV: 528 Melhora sono: 67 EC sem relatos
TAKAKUWA, Km (**2020) EUA** Estudo Observacional	-	Pesquisa de pacientes em TTO com cannabis medicinal que relataram o uso de opioides. Proporção THC:CBD 1:1 n 525 de pessoas até 3 meses	Sem melhora: 43 Piora da dor: 13 Melhora 1-20%: 89 Melhora 20-40%: 114 Melhora 40-60%: 121 Melhora 60-80%: 97 Melhora 80-100% : 23 Melhora da capacidade funcional: 420 casos Melhora da QV: 457 casos Descontinuou opióides: 204 Reduziu opióides: 208 Aumentou opioides: 6
GULBRANSEN, G (**2020)Nova Zelandia** Estudo Observacional	181 n: não oncológica 92 n: oncológica	pacientes (*n* = 400) que se apresentam à Cannabis Care buscando prescrições de CBD - 36 dias Óleo CBD 100 mg de CBD/mL A dose diária 40mg/ a 300mg/	Excluidas: 3 Não usaram CBD: 62 Seguimento completo: 253 250 pacientes melhoraram da dor Melhora apetite: 7 Melhora sono: 31 Efeito colateral Total: 25 casos Distúrbios emocionais: 5 Sonhos vividos: 5 Desorientação: 3 Insônia: 1 Sedação: 5 Náusea: 1 Boca seca: 1 Outros: 4

TTO: tratamento; EC: efeito colateral; QV: qualidade de vida; PO: pós operatório; TEPT: transtorno de estresse pós-traumático; Abd: abdominal.

Fonte: Próprio autor (2022).

O Quadro 1, apresenta os principais resultados encontrados nos estudos selecionados. Foram descritas tipo de dor avalia, método do estudo, terapia utilizada e os principais resultados.

5. DISCUSSÃO

A maioria dos autores consideram derivados de canabinoides como uma opção terapêutica a considerar em doentes com dor crônica, principalmente para dores refratárias a medicamentos convencionais. A revisão de Correia da Silva (2019), destaca as dores neuropática, fibromialgia, artrite reumatóide e dor crônica mista. Já os autores de Junior et al (2019) concluem que os canabinoides se comparado aos medicamentos convencionais, foram mais eficazes, produzindo uma atenuação da espasticidade muscular que consequentemente reduz a dor neuropática, além de contenção da apoptose celular e da inflamação neuronal causada pela esclerose múltipla.

O estudo de Fanelli (2017) utilizou amplamente canabinóides para dor crônica intratável (614 pacientes de 659). O chá de cannabis foi o principal meio e, em quase todos os casos, foi usado em associação com todos os outros tratamentos de dor. As concentrações de canabinóides iniciais e de acompanhamento variaram consideravelmente. Já o trabalho realizado por UBERALL (2019) o spray oromucoso THC: CBD provou ser um tratamento complementar eficaz e bem tolerado para pacientes com dor crônica refratária em outros lugares – especialmente de origem neuropática.

Estudos de Lessa et al. (2018) revelam que na dor associada ao câncer, os canabinoides (especificamente nabiximols e THC) podem ser benéficos. O uso de canabinoides permitiu reduzir a dose de opioides, bem como suspender outros esquemas terapêuticos adjuvantes como AINEs, antidepressivos tricíclicos, dexametasona ou ondansetrona. Relata também que estudos comparando nabilona com dihidrocodeína não encontraram diferenças clinicamente significativas.

O estudo de Junior et al (2019) menciona também que o uso prolongado de de medicamento como Sativex®/ Mevatly® (27 mg THC + 25 mg de CBD) não provocou

dependência, além de não haver registros de mudanças na eficácia e tolerância deste num período de 2 anos (SERPELL, M. G. *et al*., 2013).E o estudo realizado por UBERALL (2019) o spray oromucoso THC:CBD provou ser um tratamento complementar eficaz e bem tolerado para pacientes com dor crônica refratária em outros lugares – especialmente de origem neuropática.

Pantoja-Ruiz et al (2022) que defende que não há evidencias fortes para recomendar esses medicamentos a fim de diminuir os opióides, destacam também que as evidências para dor neuropática, reumática e celaféia são fracas, e para dor relacionada a esclerose múltipla e dor oncológica ainda são modestas. Em contrapartida, o trabalho de Takakuva e Sulak (2020), 40,4% dos pacientes relataram que pararam todos os opioides e 45,2% (n=228) relataram alguma diminuição no uso de opioides, 13,3% (n=67) e teve o benefício adicional de melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida.

O estudo de Lintzeris et al. (2020) reflete as experiências dos consumidores durante os primeiros 2 anos após as principais mudanças regulatórias que permitem o acesso à *cannabis* medicinal a pacientes na Austrália. As primeiras experiências do pequeno número de pacientes que acessaram produtos legalmente prescritos parecem positivas. Dos 1.804 entrevistados que iniciaram a pesquisa, 184 não atenderam aos critérios de elegibilidade e 192 não deram consentimento, e 909 (65%) completaram toda a pesquisa. O estudo permitiu concluir que a dor crônica, saúde mental e sono continuam sendo as principais condições clínicas para as quais os consumidores relatam o uso de cannabis medicinal, sendo nesses casos eficaz. Apesar de 2 anos de disponibilidade legal, a maioria dos consumidores na Austrália relatou acessar produtos ilícitos de cannabis, com incerteza quanto à qualidade ou composição dos produtos de Cannabis.

O estudo de Bobitt e Hyojung (2020), refere-se a condições incapacitantes, como dor crônica e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), que tendem a piorar com o envelhecimento. De acordo com os pesquisadores, os tratamentos comuns para essas condições incluem o uso de opióides e benzodiazepínicos, mas esses medicamentos tendem a ter efeitos colaterais indesejados e podem até resultar em dependência. As pesquisas sobre os riscos e benefícios são variadas e um número crescente de estudos destaca os benefícios de consumir cannabis para fins médicos.

Os participantes do estudo eram idosos com 60 anos ou mais predominantemente do sexo masculino (92,1%), relataram usar *cannabis* principalmente para dor (80,1%), PTSD ou problemas de saúde emocional (50,1%) (ou seja, ansiedade e depressão), e relataram que o uso de cannabis impactou positivamente sua qualidade de vida (89,4%), resultados de saúde (81,9%), dor (86%) e qualidade do sono (77,1%).

De acordo com Gulbransen (2020), os pacientes relataram um aumento médio de 13,6 pontos (P <0,001) na escala EQ-VAS que descreve a qualidade geral da saúde. Pacientes com dor não oncológica e sintomas de saúde mental obtiveram melhorias na dor relatada pelo paciente e nos sintomas de depressão e ansiedade (P <0,05). Os efeitos colaterais positivos incluíram melhora do sono e do apetite. O estudo ainda conclui que pode haver benefícios analgésicos e ansiolíticos do CBD em pacientes com dor crônica não oncológica e condições de saúde mental, como ansiedade. O CBD é bem tolerado, tornando-o seguro para testes de dor crônica não cancerosa, saúde mental, sintomas neurológicos e de câncer.

No que diz respeito aos efeitos colaterais observados durante o uso de Cannabis, em 4 estudos foram relatados 3.839 efeitos colaterais, sendo que os mais frequentes foram boca seca (n= 677; 17,61%), aumento do apetite (n= 676; 17,60%) e sonolência (n= 564; 14,7%). Outros efeitos mencionados foram náuseas/vômitos, tontura, prejuízo da memória e fadiga.

Já sobre os custos do tratamento, o trabalho de Piper (2017), os participantes do estudo (N = 1.513) foram submetidos a pesquisa on-line contendo 77 itens, com perguntas abertas um dos itens avaliaram o valor médio gasto em derivados de *Cannabis* a cada ano foi de $ 3.118,24 (SEM = 95,24, Min = 52,14, Max = 52.140,00, Distorção = 4,8, 5º Percentil = 391,05, Mediana = 2.476,65, 95ºpercentil = 7.821,00).

6. CONCLUSÃO

Constatou-se que as aplicações e a eficácia do uso de canabinoides para o tratamento da dor, são promissoras e deve ser levada em consideração para dores refratárias a medicações convencionais. Mas, ainda o tratamento não está bem estabelecido na literatura, devido os fatores intervenientes no processo e técnicas

específicas para a obtenção de resultados satisfatórios, pois os ensaios clínicos são escassos e de qualidade questionável, já que a maioria são de curta duração, com uma amostra pequena de pessoas, além de não esta bem estabelecida com padrão de posologia, tipo de medicamento e via de administração em situações controladas. Sendo assim, são necessários mais estudos para obter evidência de alta qualidade, para considerar o uso do medicamento com segurança em suas devidas indicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

AGUIAR, Danielle Diniz et al. **Avaliação do efeito antinociceptivo do canabidiol no tratamento agudo da dor neuropática e mecanismos antinociceptivos endógenos envolvidos nesse evento.** 2020.

ANDRADE, Igor Caio Santana de. **A previdência social, auxílio-doença e aposentadoria por invalidez concedidas e indeferidas na ocorrência de dor lombar não-específica (cid-10 m54. 5) em trabalhadores brasileiros (2019-2020): uma análise exploratória de dados.** 2022.

ARAGÃO, José Aderval et al. **O uso de Delta-9-Hidrocannabinol (THC) e Cannabidiol (CBD) no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa**. 2022.

AZEVEDO, Pilar. **Abordagem terapeutica da dor oncologica.** Revista Portuguesa de Pneumologia, v. 2, n. 3, p. 223-228, 1996.

BOBITT, J. & Kang, H. (2020). C**haracteristics of Older Veterans Enrolled in the Illinois Medical Cannabis Patient Program. Innov Aging**., 4(Suppl 1):477–8. 10.1093/ geroni/igaa057.1546.

CARVALHO, Cristiane Ribeiro et al de. **Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol.** VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2018.

CECÍLIA, Mariana Pizzotti Silva Santa et al. P**rocessos atentivos e a prática do mindfulness em pacientes com fibromialgia.** 2021.

CORREIA-DA-SILVA, **Georgina et al. Canábis e canabinóides para fins medicinais.** Revista portuguesa de farmacoterapia, v. 11, n. 1, p. 21-31, 2019.

ELSOHLY, Mahmoud A. et al. **Fitoquímica da Cannabis sativa** L. Fitocanabinóides , p. 1-36, 2017.

FANELLI, G., De Carolis, G., Leonardi, C., Longobardi, A., Sarli, E., Allegri, M. & Schatman, M. E. (2017). **Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients.** J Pain Res., 10:1217-1224. 10.2147/JPR.S132814.

FARIAS MOREIRA, Ericka Maria de; DE SOUSA, Milena Nunes Alves. **Uso Terapêutico Da Cannabis Sativa Para O Tratamento De Doenças**. Journal of Medicine and Health Promotion**,** v. 6, n. 1, p. 292-301, 2021.

FORTUNA, NATALIA SILVA; TIYO, ROGÉRIO; FREITAS, GEYSE. **Cannabis sativa: uma alternativa terapêutica para a saúde.** Revista Uningá , v. 29, n. 3, 2017.

GRAÇA, Margarida Correia Salero. **Canabinoides**: **estrutura química, efeitos farmacológicos e utilização terapêutica.** 2020. Tese de Doutorado.

GULBRASSEN, G., Xu, W. & Arroll, B. (2020). **Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand**. BJGP Open., 4(1):bjgpopen20X101010. 10.3399/bjgpopen20X101010.

IASP, International Association for The Study of Pain. **Guide to Pain Management in Low-Resource Setting.** Washington, D.C, 2010.

LESSA, Marcos Adriano; CAVALCANTI, Ismar Lima; FIGUEIREDO, **Nubia Verçosa. Derivados canabinoides e o tratamento farmacológico da dor**. Revista Dor, v. 17, p. 47-51, 2018.

LINTZERIS, N., Mills, L., Suraev, A., Bravo, M., Arkell, T., Arnold, J. C., Benson, M. J. & McGregor, I. S. (2020). **Medical cannabis use in the Australian community following introduction of legal** access: the 2018-2019 Online Cross-Sectional Cannabis as Medicine Survey (CAMS-18**)**. Harm Reduct J., 17(1):37. 10.1186/s12954-020-00377-0.

LYNCH, Mary E.; CAMPBELL, Fiona. **Cannabinoids for treatment of chronic noncancer pain; a systematic review of randomized trials.** British journal of clinical pharmacology, v. 72, n. 5, p. 735-744, 2011.

MASELLI, Daniel B.; CAMILLERI, **Michael. Pharmacology, clinical effects, and therapeutic potential of cannabinoids for gastrointestinal and liver diseases. Clinical Gastroenterology and Hepatology,** v. 19, n. 9, p. 1748-1758. e2, 2021.

MELLO, Bruna Schroeder. **Aplicabilidade dos resultados de enfermagem segundo Nursing Outcomes Classification (NOC) em pacientes oncológicos com dor agura ou crônica em cuidados paliativos.** 2014.

MORAIS, Maria Caroline Galiza de et al. A **elucidação acerca dos Mecanismos de Nocicepção e Dor The elucidation about mechanisms of Nociception and Pain.** Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 8, p. 84364-84377, 2021.

OLIVEIRA, Amaury Sanchez; TORRES, Henrique de Paiva. **O papel dos bloqueios anestésicos no tratamento da dor de origem cancerosa**. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 53, p. 654-662, 2003.

PANTOJA-RUIZ, Camila et al. **Cannabis e dor: uma revisão de escopo**. Revista Brasileira de Anestesiologia , v. 72, p. 142-151, 2022.

PEDRAZZI, João Francisco Cordeiro et al. **Perfil antipsicótico do canabidiol. Medicina** (Ribeirão Preto), v. 47, n. 2, p. 112-119, 2019.

PEREIRA, Eduardo Manoel. **Avaliação do papel de receptores NMDA para glutamato na nocicepção orofacial aguda e crônica em ratos.** Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

PESCADOR, **Maria de Lourdes et al. Avaliação do uso de medicamentos analgésicos na dor relacionada ao câncer em um hospital universitário.** 2021.

PIPER, B. J., Beals, M. L., Abess, A. T., Nichols, S. D., Martin, M., Coob, C. M. & DeKeuster, R. M. (2017). **Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis. Pain,** 158(7):1373-1379. 10.1097/j.pain.0000000000000899.

QUEIROGA, Adriano Heverson Feitosa. **Uso de Cannabis de forma medicinal: conceitos e preconceitos na sociedade**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

QUEIROZ, **Amanda Pâmela dos Santos et al. Avaliação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória da Pellucidina A e elucidação do mecanismo de ação em modelos in vivo.** 2016.

RABELO, Andressa Quirino. **Uso terapêutico de canabinoides na esclerose múltipla**. Ensaios USF,*[S. l.]*, v. 3, n. 1, p. 12–26, 2019. DOI: 10.24933/eusf.v3i1.134.

RAMOS, Jonatan Telles et al. **Análise teórica da atuação de canabinoides nas vias metabólicas do câncer de mama por meio da biologia de sistemas e revisão sistemática da literatura.**

REIS, Alessandra Diehl; LARANJEIRA, Ronaldo. **Tratamento farmacológico para maconha**.

SANTIAGO, Derek. **Cuidados Paliativos em Portugal-A Perspetiva e o Papel do Farmacêutico**. Marcela Fornazier Meyrelles Marques. 2018.

SILVA ASSUNÇÃO, Raimara da; DA SILVA, Marcos Diego Pereira. **Evidências do papel terapêutico e deletério da cannabis sativa em quadros de ansiedade.**

SILVEIRA, Roni Cesar. **Experiências e vivências de portadores de fibromialgia com dor crônica e suas estratégias de enfrentamento. 2004.**

SOARES, Vinicius HP. **Farmacologia do sistema nervoso central**. Difusão Editora, 2022.

STAROWICZ, Katarzyna; FINN, David P. **Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action.** Advances in Pharmacology, v. 80, p. 437-475, 2017.

TAKAKUWA, K. M. & Sulak, D. (2020). **A Survey on the Effect That Medical Cannabis Has on Prescription Opioid Medication Usage for the Treatment of Chronic Pain at Three Medical Cannabis Practice Sites**. Cureus, 12(12):e11848. 10.7759/ cureus.11848.

UEBERALL, M. A., Essner, U. & Mueller-Schwefe, G. H. (2019). **Effectiveness and tolerability of THC:CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with**

severe chronic pain: analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German Pain e-Registry. J Pain Res**,** 12:1577-1604. 10.2147/JPR.S192174.

VUOLO, Francieli Silva. **Efeitos do canabidiol em um modelo murino de asma alérgica foco na inflamação e no processo de remodelamento**. 2017.

ATUALIDADES EM NEUROCRIPTOCOCOSE NA PEDIATRIA

Vinicius Deniz de Oliveira[1]
Prof. Dr. Marcelo Abramczyk[2]
[1]Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e - mail: diniz.oliveira.dz@gmil.com

[2]Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

As micoses sistêmicas estão aumentando em importância como infecções oportunistas em várias condições de imunodeficiência. A etiologia subjacente dos microrganismos varia de acordo com o tipo de disfunção imunológica, e isso muitas vezes torna um diagnóstico definitivo difícil de estabelecer. A criptococose é uma infecção fúngica potencialmente fatal que afeta humanos e animais. As infecções criptocócicas são causadas principalmente pelas espécies de leveduras basidiomicetas patogênicas *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A variante *C. neoformans* normalmente tem caráter oportunista, sendo associada a indivíduos imunocomprometidos, como pacientes infectados pelo HIV ou submetidos a transplante de órgãos, enquanto *C. gattii* tem predileção por crianças e jovens sem evidência de imunodepressão. Com base no exposto, esse estudo teve como objetivo principal apontar dados atuais sobre neurocriptococose na pediatria. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura narrativa de natureza aplicada. Quanto aos objetivos, a pesquisa se enquadra em exploratória-descritiva. Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados SciELO, Lilacs; PubMed e Google acadêmico. Os filtros inseridos para a busca foram trabalhos nacionais e internacionais, com textos completos e disponíveis em português, inglês e espanhol. Com isso, foi possível verificar que, deve-se aplicar uma abordagem cautelosa para o diagnóstico e tratamento de organismos incomuns, como criptococose e neuro criptococose, devido à mudança no padrão de resistência e predileção do hospedeiro. Isso se torna ainda mais desafiador quando avaliamos indivíduos imunocompetentes. As diretrizes de tratamento recentemente atualizadas recomendam o tratamento de casos graves de criptococose em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos usando terapia

de indução por duas semanas com uma combinação de anfotericina B e 5-flucitosina, seguido por dez semanas de terapia de consolidação usando fluconazol.

Palavras-chave: Neurocriptococose; criptococose; pediatria.

MATERIAIS E MÉTODOS

Em relação aos procedimentos técnicos, trata-se de uma revisão de literatura narrativa. A natureza é aplicada, visto que, visa desenvolver conhecimentos para a aplicação prática de problemas específicos, sendo dirigida à busca da verdade para determinada aplicação prática em situação particular. Quanto aos objetivos, a pesquisa se enquadra em exploratória-descritiva (MATTAR NETO, 2017).

Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed) e Google acadêmico. Os descritores utilizados foram: neurocriptococose; criptococose; pediatria, isolados ou associados. Os filtros inseridos para a busca: trabalhos nacionais e internacionais, com textos completos e disponíveis em português, inglês e espanhol.

Os artigos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos com a finalidade de comparar os respectivos pontos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Nos casos em que a leitura dos resumos não for suficiente para o entendimento do contexto, foi acessado o artigo completo. Posteriormente foi realizada a leitura seletiva dos artigos para organização das informações encontradas, uma leitura analítica para evidenciar os temas e tópicos mais relevantes a partir de uma seleção das informações que irão interessar a pesquisa de forma geral.

RESULTADOS

Na pesquisa inicial com os descritores Neurocriptococse e Criptococose foram encontrados 728 artigos publicados entre 2000 e 2021, após refinar a busca com os dois descritores juntos e excluído trabalhos desatualizados e não pertinentes ao tema foram encontrados 135 artigos.

Para um melhor refinamento foram excluídos os artigos que não contemplavam tratamento em faixa etária pediátrica através da leitura do título e dos resumos chagando ao total de 15 artigos selecionados para elaboração do trabalho.

DISCUSSÃO

Existem duas variedades de *Cryptococcus neoformans* com virulência diferente: *var neoformans* consistindo dos sorotipos A e D, que causa doença em pacientes imunodeficientes, e *C. gattii* consistindo dos sorotipos B e C, que têm o potencial de afetar hospedeiros normais. O organismo pode levar à disseminação da doença em pessoas com imunodeficiência grave mediada por células. Em humanos, os criptococos podem sobreviver por causa de uma cápsula de polissacarídeo (CPS) que permite que eles evitem a fagocitotose (TELES *et al.*, 2017).

As infecções ocorrem através da inalação de organismos semelhantes a leveduras de pequeno diâmetro (menos de 10 mm) que entram nas passagens respiratórias menores e permanecem dormentes, dependendo da reação do hospedeiro. Os organismos são então reativados de infecções dormentes anteriores no pulmão ou nódulo linfático, assim como na tuberculose (TB) (TELLO et al., 2013).

Uma resposta imune do hospedeiro com funcionamento normal é capaz de eliminar essa infecção, podendo permanecer controlada por meio de mecanismos de defesa fungistática e fungicida do hospedeiro. O sistema humoral é ativado pela cascata do complemento. Portanto, as manifestações clínicas dessa infecção podem variar desde uma colonização assintomática do trato respiratório até uma disseminação generalizada, dependendo dos fatores imunológicos do hospedeiro. Conforme ocorre a disseminação, o sistema nervoso central (SNC) é comumente envolvido. As meninges basais do cérebro são afetadas preferencialmente, causando espessamento com subsequente invasão dos tecidos cerebrais mais profundos. Nas meninges, o organismo parece estar suspenso em um material mucóide que é derivado da cápsula. A disseminação se deve a graves defeitos na vigilância imunológica mediada por células. Os fatores de risco incluem: estágio avançado de HIV, uso de corticosteroides, linfomas, receptores de transplante de órgãos sólidos e pacientes com doença imunossupressora ou recebendo tais medicamentos (TELES *et al.*, 2017).

A infecção criptocócica disseminada é incomum em pacientes com sistema imunológico intacto e quase sempre ocorre em pacientes infectados pelo HIV. Os outros fatores de risco incluem: uso de corticosteroides, linfomas, receptor de transplante de órgão sólido, sarcoidose e pacientes com doença imunossupressora

ou recebendo tais medicamentos. A apresentação clínica da criptococose disseminada é variável. O envolvimento do SNC é a manifestação mais comum de doença disseminada. Sinais meníngeos clássicos, como rigidez nucal, estão ausentes em 75% dos casos. O pulmão é o segundo órgão mais comumente afetado (TELLO et al., 2013).

Cryptococcosus neoformans tem distribuição mundial. Das 19 espécies que compõem o gênero *Cryptococcus* , a doença humana está associada apenas a *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A virulência do organismo desempenha um papel relativamente menor na determinação do resultado de uma infecção; o fator crucial é o estado imunológico do hospedeiro, especialmente em pacientes com imunidade mediada por células defeituosas adquirida, como os pacientes com AIDS. Outras principais condições predisponentes incluem distúrbios linfoproliferativos, imunodeficiências primárias que afetam as linhagens de células T e B e terapias imunossupressoras, incluindo corticosteroides. O uso prolongado de corticosteroides e outros agentes imunossupressores predispõem os pacientes a desenvolver infecções significativas com organismos oportunistas como *C. neoformans* (SPICKLER, 2013).

C. neoformans geralmente evoca uma inflamação granulomatosa em indivíduos imunologicamente competentes com algum grau de variação em seu padrão. No entanto, os pacientes com um mecanismo imunológico alterado, devido à quimioterapia imunossupressora maciça e longos cursos de tratamento com corticosteroides, parecem falhar na formação de uma resposta granulomatosa e geralmente terminam com infecções disseminadas com risco de vida (SPICKLER, 2013).

Um estudo demonstrou que *C. neoformans* pode causar uma micose broncopulmonar alérgica caracterizada pela produção de citocinas Th2, níveis elevados de IgE sérica, recrutamento de eosinófilos e ativação alternativa de macrófagos (CHEN *et al.*, 2007). Sugere-se que a produção de IL-10 induzida por CPS é um mecanismo importante na supressão da proliferação de linfócitos mediada por CPS. Houve relatos sobre criptococose invasiva em pacientes imunocompetentes. Bothra *et al.* (2014) identificaram o fungo em uma criança imunocompetente de 5 anos.

O diagnóstico laboratorial da criptococose é estabelecido pelo isolamento do organismo em cultura, histopatologia ou detecção de seu antígeno capsular polissacarídeo no líquido cefalorraquidiano (LCR). O organismo cresce em ágar sangue e chocolate em 3-5 dias. O exame citológico (coloração de Papanicolou) de fluidos corporais estéreis como LCR e preparação de tinta da Índia para as características de coloração negativa são úteis para a identificação do organismo. O último é útil quando > 10 unidades formadoras de colônias (UFC)/ml de leveduras estão presentes. Além da tinta nanquim, alcian blue e mucicarmine são as outras duas manchas usadas para detectar a cápsula de polissacarídeo de leveduras no tecido (ZHANG; TAN; TIAN, 2020).

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) geralmente revela uma contagem pobre de leucócitos (leucócitos), resposta inflamatória, com níveis normais ou baixos de glicose no LCR e um teste de antígeno criptocócico positivo. A ocorrência de antígeno criptocócico no LCR (detectado por aglutinação de látex) não ocorre por difusão passiva do soro, mas por invasão ativa de fermento no espaço subaracnóideo (ZHANG; TAN; TIAN, 2020).

O teste de detecção de antígeno criptocócico não é útil no monitoramento do curso da terapia. No entanto, os pacientes com títulos mais baixos (<1: 8 no soro ou no LCR) apresentam melhores taxas de cura. Os títulos de antígeno podem, no entanto, variar dependendo dos kits de teste usados. Em vários pacientes, os títulos de antígeno sérico e liquórico permanecem altos, apesar da cultura negativa e da boa resposta clínica. Em uma revisão retrospectiva, descobriu-se que, embora os níveis de antígeno sérico tendam a diminuir ao longo do tempo com a terapia, isso não se correlacionou com a resposta clínica, doença persistente ou recidiva. Títulos de antígeno persistentemente altos ou inalterados e uma preparação de tinta nanquim positiva durante ou após o curso do tratamento podem sugerir falha terapêutica ou recidiva, dependendo do estado clínico do paciente (BOTHRA *et al.*, 2014).

Técnicas de imagem como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (MRI) da cabeça são usadas para detectar complicações como hidrocefalia ou lesões de massa, onde a cirurgia pode ser indicada. A infecção ocorre mais comumente em meninos/homens, possivelmente devido à exposição ocupacional ou à falta de estrogênios (RIVAS, 2012).

Os locais do corpo afetados variam desde um envolvimento pulmonar assintomático, uma forma meningoencefalítica ou uma ampla disseminação em vários locais do corpo. O SNC é predominantemente afetado e, portanto, é essencial que o paciente gravemente imunossuprimido seja rastreado para um local meníngeo oculto, mesmo que o SNC não seja o local primário de infecção clinicamente (LIMA *et al.*, 2021).

O envolvimento do parênquima do cérebro e meninges ocorre em 40-86% dos pacientes, pois o organismo tem essa predisposição única e inexplicada para estabelecer uma infecção nesses locais. A apresentação pode ser aguda ou crônica. O envolvimento cerebral não meningeal ou não parenquimatoso é incomum. Um início agudo (<7 dias) ou crônico (> 30 dias) com cefaleia, febre e dor na nuca sugerindo irritação meníngea, ocorre como o sintoma de apresentação. No entanto, nem dor de cabeça nem febre precisam estar sempre presentes, em vez disso, pode ser apresentado letargia, obtundação, estupor, coma ou mesmo demência. Os sinais clínicos não têm precisão ou exatidão para prever a etiologia da meningite (BOTHRA *et al.*, 2014).

O papiledema pode ser observado, mas os sinais neurológicos focais, como paralisia dos nervos cranianos, são raros. Lesões intracerebrais, cerebelares e da medula espinhal, embora raras, foram observadas. As complicações do envolvimento do SNC incluem hidrocefalia interna, déficits motores focais, alterações na mentação e sintomas de pressão intracraniana elevada. Como as lesões do parênquima cerebral se apresentam como uma lesão que realça o anel na imagem, pode mimetizar o *Toxoplasma gondii*. Coinfecção com outros patógenos que causam infecção do SNC, principalmente *Mycobacrterium tuberculosis*, é relatado como uma ocorrência comum (LIMA *et al.*, 2021).

Cryptococcus é o segundo fungo adquirido na comunidade mais comum (excluindo *Pneumocystis jiroveci*) isolado do pulmão após *Aspergillus* sp. Embora seja mais provável que o pulmão tenha sido a porta inicial de entrada e infecção, podem ser vistos focos disseminados em outros lugares com uma radiografia de tórax normal. É considerada uma reativação de infecção pulmonar prévia (quadro assintomático ou subclínico), análoga à reativação de TB. Um complexo pulmonar primário, semelhante à TB pode ser observado ou pode estar co-infectado com TB. A

forma pulmonar localizada é encontrada como solitária ou como múltiplos nódulos pequenos em um indivíduo assintomático na radiografia de tórax que mimetiza malignidade e requer que o diagnóstico seja confirmado por biópsia pulmonar. Os sintomas de pneumonia aguda com tosse, febre e infiltrados pulmonares lobares afetando os alvéolos ou um padrão intersticial difuso. Muito raramente, pode se apresentar como uma síndrome da dificuldade respiratória aguda (RIVAS, 2012).

O derrame pleural sem lesão do parênquima é raro. A intervenção cirúrgica para uma lesão pulmonar criptocócica deve ser evitada, pois pode ocorrer disseminação local e sistêmica. Na pele, a criptococose ocorre como pápulas, abscessos, celulite, lesões acneiformes, drenagem dos seios da face ou edemas subcutâneos. A biópsia de pele é necessária para confirmar o diagnóstico e diferenciá-lo de molusco contagioso, sarcoma de Kaposi e infecção pelo vírus do herpes. Embora, em um acidente de laboratório, os criptococos possam ser injetados diretamente no tecido mole, causando infecção localizada, a grande maioria se deve à disseminação do pulmão (PEDROSO; CANDIDO, 2006).

A ocorrência de osteomielite e artrite, e relatos de inoculação traumática direta no osso foram relatados. Envolvimento valvar cardíaco, tanto das válvulas nativas e protéticas, aneurismas micóticos e miocardite podem ocorrer e às vezes pode causar morte súbita. Glândulas suprarrenais aumentadas em imagens de TC do abdômen devem alertar o médico para uma possível insuficiência adrenal (ou histoplasmose associada) (RAJASINGHAM *et al.*, 2019).

Raramente, áreas das membranas mucosas da boca, laringe, região anal, músculo esquelético e placenta foram relatadas como infectadas. Embora os criptococos possam ser isolados das fezes, a via gastrointestinal de aquisição é improvável e sua afetação além da hepatite não é conhecida. Hepatite e infecção peritoneal podem se apresentar como uma emergência abdominal aguda (RIVAS, 2012).

De acordo com as diretrizes para o manejo da doença criptocócica, pacientes não portadores de HIV e não transplantados devem ser tratados com terapia dupla (Anfotericina B e Flucitosina durante a fase de indução (até 4 semanas após a eliminação do LCR) seguidos por Fluconazol na fase de consolidação e manutenção

Nosso paciente necessitou de antifúngicos intravenosos de maior duração devido à eliminação prolongada do LCR (LIMA *et al.*, 2021).

As diretrizes de tratamento recentemente atualizadas recomendam o tratamento de casos graves de criptococose em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos usando terapia de indução por duas semanas com uma combinação de anfotericina B e 5-flucitosina, seguido por dez semanas de terapia de consolidação usando fluconazol (SCHIAVE *et al.*, 2018).

Em comparação com *C. neoformans*, infecções com *C. gattii* pode precisar de uma terapia antifúngica mais agressiva devido à maior probabilidade de complicações neurológicas graves e possível resposta tardia aos compostos antifúngicos usados. Foi observado que as suscetibilidades antifúngicas in vitro diferem significativamente entre as cepas do genótipo AFLP4/VGI e AFLP6/VGII *C. gattii*, o que pode afetar o resultado da terapia antifúngica e é uma indicação de que podem existir diferenças in vivo (PEDROSO; CANDIDO, 2006).

Em geral, pacientes imunocomprometidos com criptococose disseminada são recomendados; indução de anfotericina B (0,7–1 mg/kg/dia), mais flucitosina (100 mg/kg/dia em 4 doses divididas), por um mínimo de duas semanas. Dependendo da resposta clínica, a terapia de indução pode ser continuada por até 6–10 semanas. A indução é seguida por uma fase de consolidação com flucitosina mais fluconazol ou itraconazol por 6 a 10 semanas, seguida por manutenção prolongada com fluconazol ou itraconazol. A anfotericina B de complexo lipídico (3–6 mg/kg/dia) é recomendada para indivíduos intolerantes à anfotericina desoxicolato ou com função renal comprometida, como nosso caso índice (SCHIAVE *et al.*, 2018).

Além de exigir terapia intensiva prolongada, a mortalidade em casos de infecção criptocócica disseminada pode chegar a 15% a 30%. O MMF está cada vez mais sendo usado em crianças com síndrome nefrótica complicada (resistente a esteroides/dependentes de esteroides/recidivas frequentes). Além disso, o pediatra deve ser cauteloso antes de aumentar a dose de MMF além dos limites prescritos entre os que não responderam (RIVAS, 2012).

Para o tratamento da meningite criptocócica a escolha do antifúngico depende do local da infecção, do estado imunológico do paciente e está entre a anfotericina B de polieno (Amp B), azóis (fluconazol, itraconazol) e flucitosina (FC). Os

medicamentos da classe dos azóis usados anteriormente foram o miconazol e o cetoconazol. Como estes penetram mal no LCR, atingem níveis baixos em outros tecidos e têm interações medicamentosas significativas, não é a escolha ideal. A flucitosina, se usada como monoterapia, faz com que o organismo desenvolva resistência e, portanto, é sempre usada em combinação com o polieno Amp B, onde tem efeito sinérgico (SCHIAVE *et al.*, 2018).

O tratamento da meningite criptocócica com monoterapia com Amp B (0,4 mg/kg/ dia) administrado por via intravenosa (IV) por 6 semanas (dose total de 2-2,5 g) elimina o fungo em mais da metade dos pacientes tratados, mas a nefrotoxicidade relacionada à dose pode ocorrer. Em um esforço para diminuir a toxicidade do Amp B, o AMP B lipossomal (L Amp B) foi desenvolvido (PEDROSO; CANDIDO, 2006).

Em comparação com Amp convencional B, esta preparação é administrada por perfusão durante um período muito mais curto do que requer um volume menor, não requerem pré-medicação e verificou-se ser segura em doentes que tinham desenvolvido grave toxicidade inaceitável com Amp convencional B. Esta formulação digno paciente é seguro, eficaz e mais barato do que a formulação comercialmente disponível de Amp B. Combinando Amp B (0,5-1 mg/kg/dia) e FC oral (150 mg/kg/dia) por 2 semanas como terapia de indução seguida por fluconazol oral 400 mg/dia por 10 semanas é considerado o regime de tratamento padrão para meningite criptocócica (OCHS; PETRONI, 2017).

Esta terapia dupla mostrou depuração sustentada de criptococos do LCR (60%) em comparação com o Amp B sozinho (51%). A adição de FC causa efeitos colaterais como diarreia, hepatite e supressão da medula óssea geralmente nas primeiras 2 semanas em um terço dos pacientes. O itraconazol administrado por via oral (400 mg/dia) ou o fluconazol (400 mg / dia) por 8 semanas, após a terapia inicial com Amp B, teve eficácia semelhante (70 e 68%). Nesses pacientes, a redução da dose para 100 mg/kg/dia pode minimizá-los. A dose precisa ser ajustada para disfunção renal (creatinina> 2 mg%) e com níveis séricos de FC medidos por bioensaio, meios enzimáticos ou por cromatografia lipídica de alta pressão. A duração mais longa da terapia com FC se correlaciona com uma maior sobrevida livre de recorrência (RAJASINGHAM *et al.*, 2019).

O fluconazol a 400 mg por dia administrado por via oral ou IV tem excelente penetração no LCR (60-80% dos níveis séricos alcançados), que é encontrada mesmo na ausência de inflamação meníngea. *Criptococo* resistentes a Amp B e/ou fluconazol são raros, mas o surgimento de resistência ao fluconazol tornou-se uma preocupação e provavelmente está relacionado a um regime de manutenção prolongado (SCHIAVE *et al.*, 2018).

A terapia com Amp B intraventricular tem sido usada em pacientes com mau prognóstico, mas as complicações associadas a múltiplas injeções no espaço lombar ou cisternal por meio de reservatórios subcutâneos desencorajam essa intervenção. Os criptococmas do SNC que se apresentam como abscessos cerebrais ou lesões de massa raramente requerem intervenção cirúrgica (OCHS; PETRONI, 2017).

Embora a terapia com corticosteroide crônico e ciclosporina possa predispor os pacientes à infecção criptocócica e prejudicar a resposta ao tratamento, a dose desses medicamentos precisa ser modificada com base nas doenças subjacentes para as quais estão sendo usados. Pacientes com infecção criptocócica previamente tratada podem receber transplante de órgão sólido sem reativar a infecção fúngica e necessidade de profilaxia antifúngica. Embora meningite criptocócica tenha sido relatada apenas raramente em mulheres grávidas, tanto o Amp B quanto o FC cruzam a barreira placentária e nenhum caso de criptococose congênita foi descrito (RAJASINGHAM *et al.*, 2019).

Com o uso do Amp B, as contagens de sangue total e os eletrólitos séricos precisam ser monitorados semanalmente. É necessária a demonstração da depuração do LCR por negatividade da cultura no final da segunda semana de terapia. O reexame do LCR é obrigatório em pacientes que pioram e deve ser repetido no final da terapia e 1, 3 e 6 meses após a terapia para detectar recidivas. Punções lombares realizadas em série com drenagem de fluido também podem servir para reduzir a cefaleia em pacientes com tensão intracraniana elevada (TIC) (OCHS; PETRONI, 2017).

A tomografia computadorizada para identificar hidrocefalia ou presença de lesões parenquimatosas, como a causa do aumento da ICT, pode ser necessária. As opções cirúrgicas são reservadas para pacientes com hidrocefalia ou para aqueles

com lesões intracerebrais. No entanto, em uma revisão retrospectiva, a colocação de shunt intracerebral em pacientes HIV negativos com meningite criptocócica não foi considerada útil (POLEY *et al.*, 2019).

O tratamento da colonização pulmonar assintomática é desnecessário e, na outra extremidade do espectro, os hospedeiros imunocomprometidos com meningite criptocócica requerem terapia definitiva e agressiva. Em caso de infecção pulmonar sintomática, trato urinário ou doença cutânea, recomenda-se fluconazol (200-400 mg / dia) por 36 meses (RAJASINGHAM *et al.*, 2019).

A instituição rápida de tratamento antifúngico reduz a mortalidade. A duração da terapia inicial é uma área de controvérsia. Os ensaios clínicos sugerem que os pacientes com AIDS devem receber medicamentos por um período mais longo. As taxas de recidiva variam de 15 a 25% em pacientes sem AIDS e> 50% em pacientes com AIDS. A terapia supressiva crônica é agora o padrão de tratamento para esses pacientes, e o fluconazol oral é o medicamento mais amplamente usado. O Amp B intravenoso (50 mg) uma ou duas vezes por semana é eficaz. Ensaios comparativos para avaliar o manejo a longo prazo da criptococose entre pacientes com AIDS são necessários para melhorar o desfecho (POLEY *et al.*, 2019).

O fluconazol a 200 mg por dia é recomendado para supressão crônica como profilaxia secundária para pacientes com AIDS. Em ensaios clínicos, demonstrou ser mais eficaz e menos tóxico do que o Amp B semanalmente a 1 mg/kg. O itraconazol oral a 200 mg/dia pode prevenir com sucesso a recidiva da meningite criptocócica (POLEY *et al.*, 2019).

Antes da era da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a profilaxia da meningite criptocócica com fluconazol era vitalícia. Com a promessa de uma melhor recuperação da função imunológica, foi sugerida a descontinuação da terapia com segurança em pacientes com cargas virais indetectáveis sustentadas (> 3 meses) e contagem de CD4> 100 células/ml (RAJASINGHAM *et al.*, 2019).

A anfotericina B melhorou o prognóstico na meningite criptocócica, uma infecção que era uniformemente letal anteriormente. Com a terapia, menos de um quarto dos pacientes morre. Fatores de mau prognóstico na meningite criptocócica incluem: presença de distúrbios visuais, hiponatremia, nanquim inicial positivo para o patógeno, alta pressão de abertura do LCR, glicose no LCR baixo e leucócitos no LCR

baixo (<20 células/ml), criptococos vistos em sítios neurais extras, ausência de anticorpo e corticoterapia associada ou malignidade linforeticular. Esses fatores de risco enfatizam o estudo da quantidade de leveduras e a deficiência nas respostas do hospedeiro. O acompanhamento inclui monitorar a diminuição da dor de cabeça como um sintoma, recuperação de um estado mental normal e contagem de leucócitos no LCR de 20 células/ml, todos os quais são favoráveis. Apesar de uma boa terapia, a expectativa de vida em pacientes infectados pelo HIV com criptococose do SNC é de cerca de 6 meses após o diagnóstico, e isso pode ser melhorado com o uso de HAART (RAJASINGHAM *et al.*, 2019).

A maioria das infecções criptocócicas ocorre em pacientes com contagem de células CD4 <200 células/ml. A profilaxia com fluconazol para candidíase oral previne candidíase oral, infecções fúngicas nas unhas e cutâneas, criptococúria e colonização fúngica. O papel da terapia antifúngica, especialmente o fluconazol, para a prevenção primária da meningite criptocócica não está claro e, a partir de agora, não é recomendado devido a preocupações com o risco de induzir resistência (SCHIAVE *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Deve-se aplicar uma abordagem cautelosa para o diagnóstico e tratamento de organismos incomuns, como criptococose e neuro criptococose, devido à mudança no padrão de resistência e predileção do hospedeiro. Isso se torna mais desafiador em indivíduos imunocompetentes.

As diretrizes de tratamento recentemente atualizadas recomendam o tratamento de casos graves de criptococose em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos usando terapia de indução por duas semanas com uma combinação de anfotericina B e 5-flucitosina, seguido por dez semanas de terapia de consolidação usando fluconazol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOTHRA, Meenakshi *et al*. Disseminated cryptococcosis. **Indian Pediatrics**, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 225-226, mar. 2014. Springer Science and Business Media LLC. https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-014-0356-5.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Criptococose: causas, sintomas, tratamento e prevenção**. 2019. Disponível em: https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/criptococose. Acesso em: 24 set. 2021.

CHEN, Gwo-Hsiao *et al*. Role of Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor in Host Defense Against Pulmonary Cryptococcus neoformans Infection during Murine Allergic Bronchopulmonary Mycosis. **The American Journal Of Pathology**, [S.L.], v. 170, n. 3, p. 1028-1040, mar. 2007. Elsevier BV. https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(10)60922-4/fulltext.

CORRÊA, Maria do Perpétuo Socorro Costa. Neurocriptococose pediátrica no Estado do Pará: espectro de achados tomográficos na infecção por Cryptococcus neoformans var. gattii. 2001. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Belém, 2001. Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical.

GOUVEIA, Viviane Alves *et al*. Clinical Laboratory Characteristics of Cryptococcosis in Patients Admitted to the Emergency Room Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Tertiary Reference of the Unified Health System: retrospective analysis from 2000 to 2013. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 28, p. 1, 2018. GN1 Genesis Network. http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2396.

LIMA, Sylvia Rannyelle Teixeira *et al*. Neurocriptococose em paciente imunocompetente: um relato de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 7287, 22 maio 2021. Revista Eletronica Acervo Saude. https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7287.

MATTAR NETO, Joao Augusto. **Metodologia científica na era da informática**. 3. ed. São Paulo: Saraiva, 2017. 438 p.

RIVAS, V. M. Determinación de la presencia de Cryptococcus neoformans en heces de paloma (Columba livia) en áreas públicas de la ciudad de antigua Guatemala, Sacatepéquez, Guatemala. Monografia (Graduação). Guatemala, 2012.

OCHS, H. D.; PETRONI, D. From clinical observations and molecular dissection to novel therapeutic strategies for primary immunodeficiency disorders. American Journal of Medical Genetics Part A [online version], p. 1-20, 2017

PEDROSO, R. S.; CANDIDO, R. C. Diagnóstico laboratorial da criptococose. Newslab, v. 77, p. 94-102, 2006.

RAJASINGHAM, Radha *et al*. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. **Journal Of Clinical Microbiology**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 1, jan. 2019. American Society for Microbiology. https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01238-18.

SCHIAVE, Letícia Aparecida *et al*. Fluconazole levels in serum and cerebrospinal fluid according to daily dosage in patients with cryptococcosis and other fungal infections. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 11-15, jan. 2018. Elsevier BV. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867017306517?via%3Dihub.

SEVERO, Cecília Bittencourt *et al*. Cryptococcosis in children. **Paediatric Respiratory Reviews**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 166-171, dez. 2009. Elsevier BV. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526054209000499?via%3Dihub.

SPICKLER, Anna Rovid. Cryptococcosis. The Center for Food Security & Public Health. 2013, p. 1-14.

TELES, Mayra Rodrigues *et al*. Criptococose: incidência, diagnóstico e tratamento. **Saber Científico**, Porto Velho, p. 1-9, 2017. Disponível em: http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2967/Mayra%20Rodrigues%20Teles%20-%20Criptococose%20incid%C3%AAncia%2C%20diagn%C3%B3stico%20e%20tratamento.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 25 set. 2021.

TELLO, M. et al. Criptococosis. Rev. Méd. Risaralda 2013; v. 19, n. 2, p. 147-153.

ZHANG, Chen; TAN, Zheren; TIAN, Fafa. Impaired consciousness and decreased glucose concentration of CSF as prognostic factors in immunocompetent patients with cryptococcal meningitis. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1, 22 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-4794-5.

ABORDAGEM DO PACIENTE PEDIÁTRICO COM CHOQUE SÉPTICO NA EMERGÊNCIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Vinicius Vieira Tambelli Pires[1]

Prof. Dr. Marcelo Abramczyz[2]

[1]Graduando em Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM. e-mail: vinivtp99@gmail.com; [2]Docente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas-FAM

RESUMO

O choque séptico é uma das patologias mais observadas na urgência e emergência em todas as faixas etárias. É caracterizado pela incapacidade do fornecimento de oxigênio aos tecidos, levando ao desvio da via metabólica aeróbica à anaeróbica, a qual é menos eficiente. O choque séptico está associado a alta morbidade e mortalidade. Além disso, o reconhecimento tardio do choque séptico tem sido repetidamente associado a piores resultados clínicos. Portanto, com base no exposto, esse trabalho tem como objetivo principal compreender a abordagem do paciente pediátrico com choque séptico na emergência. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura. Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados SciELO, Lilacs e PubMed. Foram inseridos trabalhos nacionais e internacionais, em português e inglês com textos completos e disponíveis nas versões gratuita. Com isso, foi possível verificar que o choque séptico pediátrico em emergência continua sendo uma causa comum de morbidade e mortalidade. O manejo de crianças com suspeita de choque séptico deve se concentrar no rápido reconhecimento de sinais de perfusão anormal, ressuscitação com fluidos agressiva e precoce para restaurar a função cardiovascular e administração imediata de antimicrobianos.

Palavras-chave: Choque-séptico; pediatria; emergência.

INTRODUÇÃO

O choque séptico é caracterizado por fornecimento insuficiente de oxigênio e substrato aos tecidos para atender às suas demandas metabólicas. Este déficit no fornecimento de oxigênio leva ao desvio de compostos contendo energia para a via anaeróbia menos eficiente. O ácido láctico é um subproduto do anaeróbio metabólica e, portanto, pode ser usado como um marcador de hipoperfusão. Eventualmente, a morte celular pode ocorrer por falta de trifosfato de adenosina, se o choque não for corrigido (GARCIA; TONIAL; PIVA, 2020).

A apresentação clínica do choque séptico em crianças é mais variável do que em pacientes adultos. Embora a maioria dos adultos e alguns adolescentes normalmente exibam "choque quente" - um estado de baixa resistência vascular sistêmica (RVS) e débito cardíaco normal ou aumentado (DC) - neonatos e crianças pequenas apresentam mais comumente "choque frio" - um estado de RVS elevada e baixo débito cardíaco com extremidades frias e reenchimento capilar retardado. Essa importante diferença de desenvolvimento reflete a incapacidade de bebês e crianças pequenas de aumentar a frequência cardíaca e o volume sistólico cardíaco na mesma medida que os adultos. Consequentemente, a vasoconstrição resultando em “choque frio” é a resposta predominante à diminuição do débito cardíaco no choque séptico pediátrico, com hipotensão manifestando-se como um achado relativamente tardio em crianças pequenas (FONSECA *et al.*, 2011).

O choque séptico está associado a alta morbidade e mortalidade. Além disso, o reconhecimento tardio do choque séptico tem sido repetidamente associado a piores resultados clínicos (GARCIA; TONIAL; PIVA, 2020). Portanto, estudos acerca do tema se tornam essenciais para promover o conhecimento e possibilitar um diagnóstico e tratamento precoce e eficientes, ampliando as chances de sobrevivência do paciente.

Seu tratamento evoluiu muito nas últimas décadas. A terapia precoce direcionada a um objetivo e antibióticos eficazes de amplo espectro melhoraram muito os resultados. Diretrizes baseadas em evidências possibilitaram aos profissionais de saúde oferecer um padrão comum de atendimento (FONSECA *et al.*, 2011).

Portanto, com base no exposto, esse trabalho tem como objetivo principal compreender a abordagem do paciente pediátrico com choque séptico na emergência.

MATERIAIS E MÉTODOS

Em relação aos procedimentos técnicos, trata-se de uma revisão de literatura. A abordagem da pesquisa é qualitativa, que nos permite ir além dos dados quantitativos, e assim requer um olhar subjetivo para os dados e desfechos existentes em um contexto, produzidos por um determinado grupo.

A natureza é aplicada, visto que, visa desenvolver conhecimentos para a aplicação prática de problemas específicos, sendo dirigida à busca da verdade para determinada aplicação prática em situação particular. Quanto aos objetivos, a pesquisa se enquadra em exploratória-descritiva: exploratória, pois intenciona desenvolver no pesquisador o conhecimento acerca do tema, por meio do processo de seleção e análise dos artigos científicos; descritiva, pois descreve as características dos artigos que compõem a bibliografia.

Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e PubMed. Os descritores utilizados foram: choque séptico; pediatria; emergência; tratamento, tratamento de emergência, isolados ou associados. Os filtros inseridos para a busca foram: trabalhos nacionais e internacionais, em português e inglês com textos completos e disponíveis nas versões gratuitas. Foi dada ênfase para trabalhos publicados nos últimos 10 anos, porém nenhum foi excluído somente pelo critério cronológico, sendo incluídos trabalhos mais antigos que ainda se mantem relevantes.

Os artigos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos com a finalidade de comparar os respectivos pontos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Nos casos em que a leitura dos resumos não foi suficiente para o entendimento do contexto, foi acessado o artigo completo. Posteriormente foi realizada a leitura seletiva dos artigos para organização das informações encontradas, uma leitura analítica para evidenciar os temas e tópicos mais relevantes a partir de uma seleção das informações que irão interessar a pesquisa de forma geral.

RESULTADOS

Na pesquisa com os descritores foram encontrados 78 artigos entre as três bases de dados citadas acima.

Se seguiu a leitura dos títulos e resumos, após a exclusão dos artigos repetidos, traduções, com temas não pertinentes e faixa etária não pediátrica. Com 22 seguindo para a leitura seletiva.

Durante a leitura seletiva foram excluídos trabalhos com temas desatualizados ou com seu conteúdo melhor abordado em outro artigo. A seleção final é composta por 16 trabalhos publicados entre os anos de 2001 e 2021.

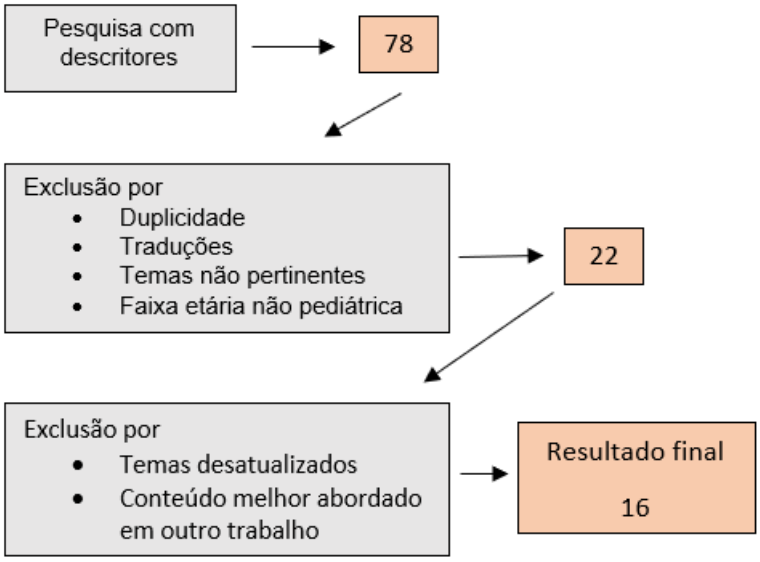


Figura 2 - Fluxograma da metodologia

DISCUSSÃO

CHOQUE SÉPTICO

O choque séptico deve ser primeiramente reconhecido. GARCIA; TONIAL; PIVA, 2020 trazem algumas definições que usam o conceito de: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é definida como febre ou leucocitose, além de taquicardia, taquipneia, ou febre e leucocitose.

As definições atualmente utilizadas na pediatria têm base uma adaptação do Terceiro Consenso Internacional para Definições de Sepse e Choque Séptico (Sepsis-3) para a população pediátrica e utilizam o score pedriatric SOFA (pSOFA), que utiliza avaliação dos sistemas: Respiratório, hepático, cardiovascular, renal, neurológico e coagulação.

Sepse é definida como infecção suspeita ou confirmada com score pSOFA > 2. Uma interpretação possível com base nos dados do score pSOFA é que qualquer disfunção em dois sistemas ou disfunção moderada em um só sistema também pode ser considerada sepse. Choque séptico é definido pela presença de sepse com necessidade de uso de droga vasoativa e nível de lactato no sangue > 2 mg/dL. Ou seja, os médicos devem ter um alto índice de suspeita de choque em crianças e pesquisar sinais de disfunção de sistemas em todos os pacientes que apresentam algum sinal de SIRS.

Uma ampla gama de patógenos infecciosos tem sido implicada na sepse pediátrica, embora as bactérias, incluindo organismos gram-positivos e gram-negativos, continuem sendo os mais comuns. As diversas espécies de *Staphylococcus* e *Streptococcus* são as bactérias mais frequentemente identificadas, *Meningococcus, Haemophilus influenza, Pseudomonas, Escherichia Coli* e *Klebsiella* também comumente identificadas. Patógenos virais, como vírus sincicial respiratório, influenza, parainfluenza e adenovírus, podem se manifestar como sepse grave ou choque séptico, embora esses vírus tendam a causar taxas de mortalidade mais baixas do que a sepse bacteriana (FONSECA *et al.*, 2011).

Infecções fúngicas, particularmente *Candida sp,* também podem levar à sepse, especialmente em pacientes com fatores de risco conhecidos, incluindo dispositivos mecânicos de longa permanência, condições imunocomprometidas e doenças malignas. O local mais comum de infecção em crianças é o sistema respiratório, seguido por bacteremia, infecções abdominais, relacionadas a dispositivos, geniturinárias e do sistema nervoso central. A proporção de pacientes sem um organismo patogênico documentado ou fonte clara de infecção, muitas vezes referida como “sepse com cultura negativa”, ocorre em até 40–50% dos casos (FONSECA *et al.*, 2011).

As manifestações sistêmicas do choque séptico são amplamente atribuídas a uma resposta imune desregulada a uma infecção invasiva. Embora a resposta inflamatória inicial possa ser uma reação apropriada e protetora a um patógeno, a cascata imunoinflamatória sistêmica resultante leva à disfunção vascular generalizada, dilatação dos vasos, aumento da permeabilidade microvascular e ativação de leucócitos policlonais remotos do local do insulto infeccioso inicial. A liberação de mediadores pró e anti-inflamatórios leva, em última análise, a desarranjos

metabólicos celulares e disfunção progressiva de múltiplos órgãos, característica da síndrome da sepse (GARCIA; TONIAL; PIVA, 2020).

REANIMAÇÃO INICIAL

A ressuscitação inicial da criança com suspeita de choque séptico requer vários componentes principais e as diretrizes atuais recomendam uma abordagem protocolizada. Para um paciente com suspeita de sepse: Uma avaliação rápida da perfusão deve se concentrar na frequência cardíaca, pressão arterial, enchimento capilar, qualidade dos pulsos periféricos e centrais e estado mental. Em pacientes com sinais de perfusão prejudicada, o acesso intravenoso periférico deve ser obtido imediatamente para iniciar a administração rápida de fluidos e antibióticos parenterais (SENTALIN, 2003).

Uma avaliação laboratorial abrangente, incluindo hemograma completo, eletrólitos, testes de função renal e hepática, painel de coagulação, lactato, culturas e amostras microbiológicas relevantes devem ser obtidas. WEISS, Scott L. *et al enfatiza a importância da coleta das culturas e amostras mas salienta que devem ser realizadas sem nunca adiar o início da antibioticoterapia.* A ressuscitação com fluidos deve continuar com o objetivo de restaurar o fornecimento de oxigênio aos tecidos nas primeiras 6 horas (mas o mais rápido possível), conforme indicado pelos parâmetros clínicos e laboratoriais (SENTALIN, 2003).

REANIMAÇÃO COM FLUIDOS

Uma vez que o choque séptico comumente se manifesta como hipovolemia intravascular devido à redução da ingestão de líquidos sobreposta à disfunção vascular e vazamento microvascular, a ressuscitação rápida com fluidos continua sendo a pedra angular da terapia de ressuscitação atual. As diretrizes pediátricas recomendam um bolus intravenoso de 10 a 20 ml/kg de uma solução cristaloide (soro fisiológico a 0,9% ou Ringer Lactato (RL) durante 5 minutos, podendo esse volume ser repetido em até 3 vezes totalizando até 60ml/kg (IRAZUZTA *et al.*, 2007).

Em locais sem unidade de tratamento intensivo, setor de emergência ou equivalente WEISS, Scott L. *et al afirma que a reanimação depende do estado hipovolêmico. Caso não estejam presentes sinais de hipotensão o uso inicial de bolus é contraindicado, dando preferência para início da hidratação de manutenção. Se*

sinais de hipotensão presents recomenda-se a administração bolus de 10-20ml/kg também com cristalóides mas com um limite de 40mk/kg na primeira hora acrescido de acompanhamento contínuo de sinais de insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos.

Se o acesso intravenoso não puder ser estabelecido em 5 minutos, o acesso intraósseo deve ser considerado se a experiência apropriada para obter acesso venoso central não estiver imediatamente disponível. A reavaliação da perfusão deve ser realizada após o bolus de fluido e fluido adicional deve ser administrado em bolus repetidos de 20 ml/kg até que a perfusão tenha melhorado ou se desenvolvam sinais de sobrecarga de fluido (IRAZUZTA *et al.*, 2007).

A solução salina isotônica é comumente usada como cristaloide inicial na ressuscitação com fluidos, mas algumas evidências sugerem que fluidos balanceados, como solução RL ou PlasmaLyte™, podem ser preferíveis em pacientes com choque séptico. A solução salina isotônica contém um conteúdo de cloreto mais alto do que os valores sanguíneos normais e a acidose metabólica hiperclorêmica que pode resultar foi associada a lesão renal e aumento da mortalidade (GARCIA; TONIAL; PIVA, 2020).

Atualmente, as diretrizes de sepse adulta e pediátrica recomendam o uso de cristaloides como fluido de reanimação inicial sem citar um tipo específico. Na ausência de dados diretos comparando diferentes preparações de cristaloide, recomenda-se usar qualquer cristaloide prontamente disponível para a ressuscitação inicial, mas considerar a mudança para uma solução mais balanceada, como RL, se o pH arterial cair abaixo de 7,20 ou o cloreto sérico subir acima de 110 mEq/L (DELLINGER *et al.*, 2013).

O uso de fluidos coloides na reanimação inicial e tratamento do choque séptico pediátrico permanece controverso. Por outro lado, os coloides podem aumentar a pressão oncótica do sangue e, assim, restaurar o volume intravascular de forma mais eficiente do que a ressuscitação com cristaloides. No entanto, o vazamento capilar inerente ao choque séptico pode resultar em extravasamento adicional dos coloides administrados, exacerbando o edema intersticial, pelo menos nas fases iniciais da ressuscitação (DELLINGER *et al.*, 2013).

No estudo de avaliação de solução salina *versus* albumina (SAFE), 6.997 adultos gravemente enfermos foram randomizados para receber albumina a 4% ou solução salina normal, não apresentara, diferença na mortalidade, desenvolvimento

de falência de órgãos, tempo de internação na UTI ou hospital, dias de ventilação mecânica, ou dias de terapia de substituição renal. No entanto, em uma subanálise de pacientes com sepse grave, os indivíduos randomizados para o grupo da albumina tenderam a um risco relativo menor de mortalidade em 28 dias em comparação com solução salina (FINFER *et al.*, 2004).

O estudo Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) avaliou 1.818 pacientes que preencheram os critérios clínicos para sepse grave e foram tratados com fluido cristalóide sozinho ou fluidos cristalóides mais albumina 20% para atingir um nível de albumina sérica de mais de 30 g/L. A adição de albumina aos cristaloides foi considerada segura, mas não resultou em maior sobrevida, melhora da disfunção orgânica ou menor tempo de internação (CAIRONI *et al.*, 2014).

Coloides sintéticos, incluindo dextranos, gelatina e hidroxietilamido, também têm sido usados para ressuscitação coloide. Embora inicialmente considerado promissor para o tratamento da hipovolemia, seu uso, incluindo formulações mais novas com um peso molecular mais baixo e uma razão de substituição mais baixa (o número de grupos hidroxietil por molécula de glicose) - foi associado ao aumento mortalidade, coagulopatia e lesão renal aguda e, portanto, não são mais recomendados para uso em choque séptico (ANNANE *et al.*, 2013).

TERAPIA ANTIMICROBIANA

A administração de cobertura antimicrobiana empírica de amplo espectro é o segundo componente-chave da ressuscitação inicial e do manejo do choque séptico pediátrico. As diretrizes atuais recomendam que antibióticos empíricos de amplo espectro sejam administrados dentro de uma hora após o reconhecimento do choque séptico. Embora outras metas contínuas de ressuscitação (por exemplo, administração de fluidos, colocação de cateter central, avaliação laboratorial) possam competir pela administração oportuna desses medicamentos, a administração precoce de antimicrobianos requer priorização igual, pois foi demonstrado que está associada a melhora sobrevivência (DELLINGER *et al.*, 2013).

No estudo coorte retrospectivo realizado por KUMAR *et al.*, 2006 foram avaliados 2.154 pacientes adultos que receberam terapia antimicrobiana após o início da hipotensão demonstrou que a administração de antibióticos na primeira hora resultou em melhora da sobrevida. Os pacientes que receberam antibióticos na primeira hora tiveram uma taxa de sobrevivência de 79,9% e cada atraso de uma hora

na administração foi associado a uma redução de 7,6% na sobrevivência nas 6 horas seguintes. Apesar dos estudos trazendo consistentemente um pior desfecho quando ocorrem atrasos na administração de antimicrobianos, outros estudos mostraram que apenas 50–68% dos pacientes com choque séptico receberam terapia antimicrobiana eficaz nas primeiras 6 horas de apresentação.

TERAPIA E MONITORAMENTO DIRECIONADOS A METAS

A terapia direcionada a objetivos com monitoramento contínuo de vários parâmetros clínicos e laboratoriais é recomendada para orientar a ressuscitação inicial e o manejo do choque séptico pediátrico. Embora estudos tenham questionado a abordagem ideal da terapia direcionada a um objetivo, continua sendo recomendado a titulação de terapias de ressuscitação em direção a melhorias progressivas nos parâmetros fisiológicos. Uma variedade de parâmetros clínicos, monitoramento hemodinâmico e dados laboratoriais podem ser usados para avaliar a resposta de um paciente à fluidoterapia, incluindo frequência cardíaca, pressão arterial, recarga capilar, qualidade dos pulsos centrais / periféricos, estado mental e débito urinário (meta ≥ 0,5 mL/kg/h). Outras medidas objetivas incluem pressão venosa central (PVC), saturação venosa central de oxigênio (ScvO2) e lactato sanguíneo (DELLINGER *et al.*, 2013).

Embora os bebês possam manifestar bradicardia no choque grave, a taquicardia é um indicador comum e sensível - embora não específico - de hipovolemia e choque. Uma diminuição da frequência cardíaca no paciente com taquicardia para a idade em resposta a um bolo de fluido geralmente pode ser utilizada para indicar uma melhora no status do volume intravascular. Em pediatria, outras causas de taquicardia, incluindo febre, ansiedade e disfunção cardíaca não séptica, também devem ser consideradas, especialmente se a frequência cardíaca não melhorar com a ressuscitação fluida adequada (PIZARRO; TROSTER, 2007).

Avaliações repetidas à beira do leito da qualidade do pulso, enchimento capilar e estado mental também podem fornecer uma indicação se a perfusão está melhorando com a ressuscitação fluida contínua. A qualidade dos pulsos distais como pouco palpáveis, fortes ou limitantes e a qualidade do enchimento capilar como "flash" ou prolongado (> 2-3 segundos) pode ajudar a classificar o tipo de choque em um paciente pediátrico como "frio" ou "quente", podendo ajudar a orientar a terapia

adicional. Uma avaliação combinada de frequência cardíaca, tempo de recarga capilar (PIZARRO; TROSTER, 2007).

A pressão venosa central (PVC), como substituta da pressão atrial direita, reflete a pré-carga cardíaca e pode ser usada em pacientes com choque séptico para orientar a adequação da ressuscitação com fluidos. As atuais diretrizes iniciais de terapia direcionada a objetivos recomendam atingir uma PVC de 8-12 mm Hg para pacientes com ventilação espontânea em choque séptico e de 12-15 mm Hg para pacientes que requerem ventilação com pressão positiva. No entanto, o uso de PVC para orientar a ressuscitação com fluidos pode ser limitado porque a PVC pode ser afetada por outros fatores além do volume, como disfunção diastólica cardíaca, hipertensão pulmonar e aumento da pressão intratorácica devido à ventilação com pressão positiva. Essas limitações levantaram questões sobre o benefício geral do uso de PVC para guiar a ressuscitação com fluidos no choque séptico. Por exemplo, uma meta-análise recente de 43 estudos mostrou que o PVC foi incapaz de prever a responsividade a fluidos em adultos gravemente enfermos. No entanto, embora um alvo de CVP predefinido não deva ser a única indicação para a ressuscitação com fluidos contínua, um CVP baixo (<5 mm Hg) geralmente indica que um bolus de fluido adicional provavelmente não causará problemas agudos de sobrecarga de fluidos para um paciente com outro índices contínuos de perfusão e choque anormais (MARIK; CAVALLAZZI, 2013).

A saturação venosa central ou venosa mista (ScvO2 ou SmvO2) também pode ser usada como uma medida contínua ou intermitente para avaliar o equilíbrio global da oferta e consumo de oxigênio em um paciente com choque séptico. Como os cateteres venosos centrais substituíram amplamente o uso de cateteres arteriais pulmonares, a ScvO2 é agora mais comumente medida do que a SmvO2. A ScvO2 é medida idealmente a partir de um cateter com sua ponta na junção veia cava superior-átrio direito. As medições feitas com um cateter femoral com sua ponta na veia cava inferior são consideradas menos confiáveis devido à variabilidade na utilização de oxigênio esplâncnico. Um $ScvO_2$<70% indicam que a extração de oxigênio do sangue está aumentada além do normal, sugerindo fornecimento inadequado de oxigênio devido a baixo débito cardíaco, diminuição do conteúdo de oxigênio arterial ou ambos. Tal achado deve estimular esforços para melhorar a oferta de oxigênio, seja por meio da administração de fluidos adicionais, terapia vasoativa ou um aumento no conteúdo de oxigênio no sangue arterial (ou seja, aumentar o oxigênio inspirado ou a

transfusão de glóbulos vermelhos se a hemoglobina for <10 g / dL). Embora a $ScvO_2$ também possa ser baixa se a demanda metabólica for alta (por exemplo, febre na sepse), uma $ScvO_2$ <70% é evidência de que a oferta de oxigênio é menor do que a demanda de oxigênio e, portanto, o estado de choque permanece (WEISS *et al.*, 2020).

No estudo de referência de terapia direcionada por objetivos precoce em choque séptico adulto por Rivers et al, um ScvO2> 70% foram almejados e este valor continua a ser o alvo recomendado nas diretrizes atuais de choque pediátrico. Uma limitação importante da $ScvO_2$ é a necessidade de acesso venoso central, tornando esse valor laboratorial difícil de ser obtido em muitas crianças que, de outra forma, não precisariam de tal procedimento invasivo. Além disso, as medições contínuas de ScvO2 requerem um cateter especializado que pode não estar disponível em todos os centros (RIVERS *et al.*, 2001).

É recomendado monitorar a ScvO2 quando o acesso venoso central for obtido para outras indicações e interpretar a ScvO2 em combinação com outros marcadores de fornecimento de oxigênio e perfusão. O lactato é um substituto comumente utilizado para a hipóxia tecidual, uma vez que é produzido como um subproduto do metabolismo anaeróbio. No entanto, como os níveis de lactato sanguíneo também dependem do metabolismo hepático, a hiperlactatemia não é específica para o comprometimento da oferta de oxigênio (WEISS *et al.*, 2020).

As diretrizes atuais de sepse pediátrica recomendam otimizar o índice cardíaco para entre 3,3–6,0 L/min/m^2. No entanto, métodos precisos para medir o débito cardíaco à beira do leito de um paciente gravemente enfermo permanecem um desafio. Vários dispositivos de monitoramento não invasivos ou minimamente invasivos estão agora disponíveis para avaliar o status do volume, débito cardíaco e perfusão do tecido. A ultrassonografia cardíaca à beira do leito para medir em série o diâmetro e a colapsibilidade da veia cava inferior e o diâmetro do ventrículo direito foi associada ao status do volume geral e pode prever a responsividade clínica à carga de volume subsequente. Embora o ultrassom cardíaco esteja cada vez mais disponível, os resultados estão sujeitos à variabilidade de especialização. Dispositivos mais objetivos estão disponíveis e contam com a análise do contorno do pulso para calcular o débito cardíaco com base na relação entre pressão sanguínea, volume sistólico, complacência arterial e RVS. No entanto, esses dispositivos requerem a colocação de um cateter arterial. Outros dispositivos que medem a bioimpedância

podem estimar o débito cardíaco sem um cateter arterial, embora a experiência pediátrica seja limitada. A espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS) mede a saturação venosa da oxihemoglobina em um leito de tecido subjacente (por exemplo, renal, esplâncnico, cérebro) e exibe um número (rSO_2) que varia com o fornecimento e extração de oxigênio local. Uma diminuição no NIRS rSO_2 foi correlacionada com uma queda na perfusão tecidual local em modelos animais de choque e responsividade a fluidos prevista na hipovolemia, mas seu uso específico para guiar a ressuscitação na sepse pediátrica não foi estudada adequadamente (WEISS *et al.*, 2020).

INOTRÓPICOS E VASOPRESSORES

A ressuscitação com fluidos por si só é frequentemente insuficiente para restaurar uma pressão mínima de perfusão do órgão no choque séptico. O choque séptico refratário a fluidos é definido como choque persistente, apesar de pelo menos 40–60 ml/kg de ressuscitação com fluidos na primeira hora. Nesses casos, a terapia inotrópica ou vasopressora deve ser iniciada, idealmente nos primeiros 60 minutos de ressuscitação. As diretrizes pediátricas recomendam começar com um agente vasoativo com propriedades inotrópicas, como dopamina ou epinefrina, dada a preponderância de “choque frio” em crianças. No entanto, em crianças com “choque quente”, um agente vasopressor, como a norepinefrina, pode ser mais apropriado para aumentar a RVS. A ressuscitação com fluidos adequada deve idealmente ser alcançada ou contínua antes do início dos agentes vasoativos. Um estudo de coorte retrospectivo avaliando o uso de reanimação com fluidos e iniciação de agentes vasoativos em 2.849 pacientes adultos admitidos com choque séptico descobriu que as taxas de mortalidade mais baixas estavam associadas à administração agressiva de fluidos e ao início de agentes vasoativos dentro de 1–6 horas do reconhecimento da sepse, em vez de apenas administração precoce de agente vasoativo sozinho (IRAZUZTA *et al.*, 2007).

Agentes vasoativos comumente usados em sépticos pediátricos incluem dopamina, epinefrina, norepinefrina, dobutamina e inibidores da fosodiesterase. Diferentes agentes têm efeitos variados na frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e tônus vascular e devem ser usados seletivamente com base nos parâmetros fisiopatológicos que requerem manipulação. A dopamina é dose-dependente - em doses baixas melhora a perfusão esplâncnica e aumenta a

frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca, enquanto em doses mais altas aumenta a resistência vascular sistêmica. A adrenalina também aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca, mas atua como vasodilatador em doses baixas (< 0,1–0,3 mcg/kg/min) e vasoconstritor em doses > 0,1–0,3 mcg/kg/min. A norepinefrina aumenta a frequência cardíaca, a contratilidade cardíaca e os vasoconstritores; entretanto, os efeitos da vasoconstrição são mais potentes do que com a dopamina. Em pediatria, a seleção do agente vasoativo apropriado deve ser orientada pelas características clínicas da apresentação do paciente com baixo débito cardíaco e alta resistência vascular sistêmica (“choque frio”) ou alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica (“choque quente”) (IRAZUZTA *et al.*, 2007).

A dopamina e a epinefrina devem ser usadas para melhorar o débito cardíaco no "choque frio", enquanto a norepinefrina deve ser usada preferencialmente para aumentar a RVS em pacientes com "choque quente". Frequentemente, as crianças apresentam mudanças dinâmicas de um estado hemodinâmico para outro, portanto, monitoramento clínico constante e mudanças no agente podem ser necessários. Independentemente da fisiologia e escolha do agente, o suporte inotrópico periférico com epinefrina tem se mostrado seguro por curtos períodos e deve ser iniciado em pacientes com choque refratário a fluidos até que o acesso venoso central seja obtido (KATZ; TROSTER; VAZ, 2003).

Outros agentes, como dobutamina, milrinona e vasopressina, podem ter um papel auxiliar no tratamento do choque séptico pediátrico. A dobutamina aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca, enquanto diminui a RVS e pode ser usada para melhorar a perfusão em pacientes com normotensão, mas com função miocárdica diminuída. A milrinona, um inibidor da fospodiesterase, também melhora a contratilidade cardíaca e diminui a RVS, com o benefício adicional de melhorar a lusitropia cardíaca. A vasopressina é um hormônio liberado endogenamente que pode ser administrado em estados de choque para restaurar o tônus vascular em casos refratários de choque séptico “quente” (KATZ; TROSTER; VAZ, 2003).

CORTICOSTEROIDES

Para as crianças em risco de insuficiência adrenal (IA) abosoluta deverá ser administrada uma dose de hidrocortisona (50 a 100 mg/m^2/24 horas) o mais rápido possível. Os fatores de risco para IA absoluta incluem o uso de esteroides exógenos

por mais de sete dias nas últimas duas semanas; doença hipotalâmica, pituitária ou adrenal; e púrpura fulminante. As orientações atuais recomendam que as crianças com resistência a fluido, choque séptico catecolamina-refratário, geralmente definido como choque que persiste apesar de 60 ml/kg de fluido e doses crescentes de infusões vasoativas, também ser tratados com hidrocortisona (50 a 100 mg/m^2/24hrs) (MONTES *et al.*, 2016).

Um eixo adrenocortical funcionando normalmente é necessário para sobreviver a doenças críticas. Durante períodos de estresse ou doença crítica, os pacientes com um eixo intacto terão níveis elevados de cortisol plasmático refletindo a ativação desse eixo. No entanto, em um estado de insuficiência adrenal relativa, uma quantidade inadequadamente baixa de cortisol está disponível para responder a um estímulo estressante e foi demonstrado ser comum em pacientes com choque séptico refratário às catecolaminas, resistente a fluidos. Portanto WEISS, Scott L. *et al* sugere a possibilidade da administração de hidrocortisona aos pacientes em que a reposição volêmica e terapia com vasopressores otimizadas se mantem em instabilidade hemodinâmica.

A substituição com hidrocortisona deve ser continuada até que o paciente se torne hemodinamicamente estável e não necessite mais de infusões vasoativas, embora não haja evidências suficientes para apoiar uma determinada duração ou protocolo de desmame. Embora atualmente recomendado, as evidências para o uso de esteroides no choque séptico ainda não estão em consenso (MONTES *et al.*, 2016).

SUPORTE RESPIRATÓRIO

Todos os pacientes com choque séptico devem ser tratados inicialmente com oxigênio suplementar para aumentar o conteúdo de oxigênio no sangue e otimizar o fornecimento de oxigênio. Suporte respiratório adicional, incluindo modos não invasivos e intubação endotraqueal, pode ser garantido em situações específicas, incluindo desenvolvimento de edema pulmonar, SDRA e reflexos inadequados das vias aéreas devido ao comprometimento do estado mental. Além disso, em casos de choque refratário, a sedação e o bloqueio neuromuscular podem eliminar o trabalho respiratório e reduzir a demanda de oxigênio pelo sistema respiratório, permitindo o desvio do débito cardíaco para outros sistemas orgânicos (GONIN, 2012).

Uma vez que a intubação endotraqueal é considerada necessária, muitos fatores precisam ser considerados no planejamento do processo de sedação e intubação. Uma abordagem que minimize o risco de aspiração do conteúdo gástrico deve ser considerada, especialmente para aqueles pacientes nos quais a última ingestão oral não pode ser estabelecida. Os agentes farmacológicos selecionados para induzir a sedação precisam levar em conta os possíveis efeitos hemodinâmicos exagerados em um paciente com sepse que já pode apresentar algum grau de instabilidade hemodinâmica. Agentes como a quetamina, que mantêm uma relativa estabilidade cardiovascular, são preferíveis para sedação com intubação endotraqueal, embora em pacientes com choque prolongado que apresentam "depleção de catecolaminas" estejam em risco de colapso cardiovascular induzido por quetamina. O etomidato é outro agente que mantém a estabilidade cardiovascular, mas também apresenta um risco significativo de inibir a formação de cortisol e precipitar a insuficiência adrenal. Consequentemente, as recomendações são para evitar o uso de etomidato no choque séptico pediátrico. O uso de altas doses de benzodiazepínicos, barbitúricos e propofol pode precipitar o agravamento da hipotensão e deve ser evitado, se possível. Embora o uso de um agente bloqueador neuromuscular de ação curta possa ajudar a facilitar a intubação, o bloqueio neuromuscular de longo prazo também deve ser evitado, se possível, devido ao risco de desenvolvimento de neuropatias e miopatias (GONIN, 2012).

CONCLUSÃO

O choque séptico pediátrico em emergência continua sendo uma causa comum de morbidade e mortalidade. O manejo de crianças com suspeita de choque séptico deve se concentrar no rápido reconhecimento de sinais de perfusão anormal, ressuscitação com fluidos agressiva e precoce para restaurar a função cardiovascular e administração imediata de antimicrobianos.

O manejo adicional com titulação de agentes vasoativos, suporte respiratório, correção de anormalidades eletrolíticas, consideração de reposição de corticosteroide e outras terapias adjuvantes e novas devem ser considerados com base nas características específicas do paciente e na resposta à ressuscitação com fluidos. Os esforços para padronizar o reconhecimento, a ressuscitação inicial e as estratégias de manejo em curso demonstraram melhores resultados no choque séptico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANNANE, Djillali *et al*. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids 05727. D vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock. **Jama**, [S.L.], v. 310, n. 17, p. 1809, 6 nov. 2013. American Medical Association (AMA). https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1752245.

CAIRONI, Pietro *et al*. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 370, n. 15, p. 1412-1421, 10 abr. 2014. Massachusetts Medical Society. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1305727.

DELLINGER, R. Phillip *et al*. Surviving Sepsis Campaign. **Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 580-637, fev. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2013/02000/Surviving_Sepsis_Campaign__International.24.aspx.

FINFER, Simon *et al*. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 350, n. 22, p. 2247-2256, 27 maio 2004. Massachusetts Medical Society. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040232.

FONSECA, Jaisson Gustavo da *et al*. Choque séptico em pediatria: manejo inicial do paciente no pronto-atendimento ou enfermarias pediátricas. **Revista Médica de Minas Gerais**, Online, v. 4, n. 21, p. 46-53, 2011. Disponível em: http://rmmg.org/artigo/detalhes/807. Acesso em: 20 ago. 2021.

GARCIA, Pedro Celiny Ramos; TONIAL, Cristian Tedesco; PIVA, Jefferson Pedro. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 96, p. 87-98, mar. 2020. Elsevier BV. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719306199?via%3Dihub.

GONIN, Michelle L. C.. Atualidades na sepse e choque séptico pediátrico. **Revista de Pediatria Soperj**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 13, p. 77-89, 2012. Disponível em:

http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=623. Acesso em: 21 ago. 2021.

IRAZUZTA, José *et al*. Suporte farmacológico a lactentes e crianças com choque séptico. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 83, n. 2, p. 1, maio 2007. FapUNIFESP (SciELO). https://www.scielo.br/j/jped/a/hj9DgRpMgvNmNpkrMDDhHnC/?lang=pt.

KATZ, Denise Varella; TROSTER, Eduardo Juan; VAZ, Flavio Adolfo Costa. Dopamina e o rim na sepse: uma revisão sistemática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 49, n. 3, p. 317-325, set. 2003. Elsevier BV. https://www.scielo.br/j/ramb/a/xKCGcm7sXF9PyHQjhmrSjtD/?lang=pt.

KUMAR, Anand *et al*. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. **Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 1589-1596, jun. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2006/06000/Duration_of_hypotension_before_initiation_of.1.aspx.

MARIK, Paul E.; CAVALLAZZI, Rodrigo. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense*. **Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 41, n. 7, p. 1774-1781, jul. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2013/07000/Does_the_Central_Venous_Pressure_Predict_Fluid.22.aspx.

MONTES, Patrícia Silva *et al*. USO DE CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Faculdade de Medicina de Marília**, Marília, p. 1-18, 2016. Disponível em: https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/sepse_-_reformulado_0.pdf. Acesso em: 24 ago. 2021.

pi

PIZARRO, Cristiane Freitas; TROSTER, Eduardo Juan. Adrenal function in sepsis and septic shock. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], p. 1, 1 nov. 2007. Jornal de Pediatria. http://www.jped.com.br/ArtigoDetalhe.aspx?varArtigo=1710&idioma=pt-BR.

RIVERS, Emanuel *et al*. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 345, n. 19, p. 1368-1377, 8 nov. 2001. Massachusetts Medical Society. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa010307.

SENTALIN, Priscilla Bueno Rocha. **Sepse e choque séptico em crianças em unidade de terapia intensiva: epidemiologia e fatores de risco para óbito**. 2003. 108 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pediatria, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/310612/1/Sentalin_PriscillaBuenoRocha_M.pdf. Acesso em: 21 ago. 2021.

WEISS, Scott L. *et al*. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. **Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 10-67, fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032273/

Legenda das figuras

Figura 1 - Fluxograma da metodologia..... 860

O USO DA CETAMINA PARA TRATAMENTO DE DEPRESSÃO

Vitor Brizante Lopes;
Prof. Dr. Rodrigo Guilherme Varotti Pereira.

Discente do Curso de Medicina pelo Centro Universitário das Américas. E-mail: vitorblopes@msn.com
Orientador. Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário das Américas - FAM.

RESUMO

Introdução: A depressão afeta grande parte da população no Brasil e no mundo. A pandemia do Covid-19 trouxe um aumento no número de diagnósticos, reacendendo a necessidade de estudos que abordam o tratamento desse transtorno. A cetamina é um anestésico que quando utilizado em baixas dosagens pode atuar nos sintomas depressivos. **Objetivos:** Discorrer acerca do uso da cetamina para o tratamento da depressão, bem como apresentar seus possíveis mecanismos de ação. **Métodos:** Para alcançar esse objetivo, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, através da seleção de publicações compreendidas entre 2017-2022. **Resultados:** Os resultados demonstraram que a cetamina apresentou propriedades antidepressivas através de sua atividade no sistema de neurotransmissão glutamatérgico (nenhum outro tratamento atua neste nível). **Conclusão:** Concluiu-se que a cetamina favorece a melhora dos sintomas depressivos em poucas horas e tem sido útil em pacientes que não respondem ao tratamento disponível atualmente. Ressalta-se a pouca literatura em relação aos seus mecanismos de ação antidepressivos, segurança e efeitos colaterais, entre outros.

Palavras-chave: Depressão; antidepressivos; cetamina.

ABSTRACT

Introduction: Depression affects a large part of the population in Brazil and in the world. The Covid-19 pandemic brought an increase in the number of diagnoses, reigniting the need for studies that address the treatment of this disorder. Ketamine is an anesthetic that when used in low doses can act on depressive symptoms. **Objectives:** Discuss the use of ketamine for depression treatment, as well as presenting its possible mechanisms of action. **Methods:** To achieve this objective, an integrative literature review was carried out, through the selection of publications done between 2017-2022. **Results:** Results demonstrated that ketamine showed antidepressant properties through its activity on the glutamatergic neurotransmission system (no other treatment acts at this level). **Conclusion:** It was concluded that ketamine favors the improvement of depressive symptoms in a few hours and has been useful in patients who do not respond to currently available treatment. However, there is little literature in relation to its antidepressant action mechanisms, safety and side effects, among others.

Keywords: Depression; antidepressants; ketamine.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença neuropsiquiátrica que afeta o humor, o comportamento, a cognição, o pensamento (com a presença de ideias de menos-valia ou culpa, pensamentos de morte ou suicídio) e as relações de afeto; provoca sintomas físicos como alterações no padrão de sono e apetite e fadiga (ZANOS et al., 2018). Sua prevalência aumentou nos últimos 20 anos em todo o mundo, com incidência na população global de cerca de 322 milhões de pessoas. No Brasil, uma pesquisa do Ministério da Saúde realizada em 2022 afirma que 5,8% dos brasileiros receberam diagnóstico de depressão no último ano (BRASIL, 2022).

A maior parte das pessoas afetadas pela depressão está entre a população economicamente ativa, o que provoca um sério impacto no custo das enfermidades mentais ao sistema de saúde (FRANCO et al., 2020). A pandemia do Covid-19 trouxe dados ainda mais alarmantes para o Brasil. O país que já era o número 1 da América Latina em número de casos teve um crescimento de cerca de 25% de diagnósticos no período pandêmico (BVS, 2022).

Os tratamentos disponíveis para a depressão incluem terapias farmacológicas, psicoterapia e outros tipos de terapias. Atualmente, todos os antidepressivos compartilham a característica farmacológica de atuar direta ou indiretamente nos sistemas de neurotransmissão monoaminérgicos (norepinefrina, serotonina, dopamina). Entretanto, nenhum atua em outros sistemas de neurotransmissão envolvidos na fisiopatologia do transtorno depressivo (DALY et al., 2018).

A cetamina é um anestésico dissociativo usado desde a década de 1970, composta por 2 enantiômeros (S- e R- cetamina), com propriedades sedativa e analgésica, atuando como antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) de glutamato. Em 2020, a estadunidense *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da droga esketamina intranasal (Spravato®) comercializado pela Janssen (Johnson & Johnson), derivado da cetamina, para o tratamento da depressão, após vários ensaios clínicos que demonstraram sua eficácia e segurança (FRANCO et al., 2020). Nas últimas 2 décadas, mostrou-se seus efeitos antidepressivos em doses baixas, inferiores as doses usadas como anestésico, com melhora de sintomas depressivos marcadamente e sua ação ocorre em poucas horas (YANG et al., 2018). Assim, surge a seguinte questão: como a cetamina pode atuar no tratamento da depressão?

Nenhum tratamento atualmente disponível tem resultados antidepressivos imediatos. A latência de resposta de antidepressivos orais varia de 2 a 6 semanas. Uma das grandes limitações deste atraso é a impossibilidade oferecer uma resposta atempada a situações urgentes, como a apresentação de ideação suicida. Além disso, o envolvimento dos sistemas neurotransmissores de glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) na fisiopatologia da depressão foi reconhecido nos últimos anos. Dessa forma, considerar uma droga que atua este nível é relevante (ZANOS et al., 2018).

Assim, essa pesquisa se justifica, pois, tem por finalidade gerar reflexão e debate acadêmico sobre o conhecimento existente. A partir desses antecedentes e considerando a relativamente recente utilização da cetamina para tratamento da depressão, essa pesquisa se torna uma importante ferramenta para professores, estudantes, e o público em geral interessados em conhecer investigações acerca do tema apresentado (ABDALLAH et al., 2017).

Diante do exposto, essa pesquisa teve como objetivo discorrer acerca do uso da cetamina para o tratamento da depressão, bem como apresentar seus possíveis mecanismos de ação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo

O estudo realizado consiste em uma revisão integrativa da literatura. Para alcançar os objetivos acima mencionados, quanto aos procedimentos técnicos, o método empregado para a elaboração da presente pesquisa foi a pesquisa bibliográfica, pautada no levantamento bibliográfico. Considerando a natureza do estudo, quanto aos objetivos, o presente trabalho desenvolveu uma pesquisa descritiva, sob a análise qualitativa.

A pesquisa bibliográfica é caracterizada pelo desenvolvimento do estudo a partir de materiais já finalizados, sendo constituído de livros, monografias, dissertações e artigos científicos. Trata-se de uma pesquisa com coleta de dados concretizada por meio do levantamento de literaturas (LAKATOS; MARCONI, 2010).

Procurou trazer ao conhecimento acadêmico os pensamentos vigentes acerca do tema e suas consequências na área estudada. Institui uma finalidade de desenvolver investigações a partir do problema de pesquisa, acrescentando uma maior intimidade do pesquisador com o objeto de estudo, acontecimento ou por algum feito, converter ideias e explanar dúvidas. O contato com artigos publicados em revistas de caráter científico sobre o assunto na área e autores que abordam o tema escolhido neste trabalho, fornecerá embasamento para a reflexão acadêmica (LAKATOS; MARCONI, 2010).

Lakatos e Marconi (2010) afirmam que a finalidade de uma pesquisa é descobrir respostas para as questões que são levantadas e a pesquisa parte de um problema que deve ser respondido. A base bibliográfica ajuda na conceituação dos termos a serem explicitados no trabalho, bem como basear-se em teóricos, artigos e livros que abordam o assunto a ser discutido neste trabalho.

A pesquisa bibliográfica é caracterizada pelo desenvolvimento do estudo a partir de materiais já finalizados, sendo constituído de livros, monografias, dissertações e artigos científicos. Trata-se de uma pesquisa com coleta de dados concretizada por meio do levantamento de literaturas (LAKATOS; MARCONI, 2010).

Segundo Gil (2008), uma das vantagens da pesquisa bibliográfica está em permitir que o pesquisador um alcance um significativo número de informações maior do que sua pesquisa descritiva. Para Gil (2008, p. 32) a pesquisa bibliográfica é “um estudo sistematizado, desenvolvido com base em material publicado, isto é, material acessível ao público em geral”.

Ainda de acordo com Gil (2008), a pesquisa bibliográfica procura explicar um problema a partir das teorias publicadas em diferentes fontes científicas, tais como livros e artigos. Busca, portanto, analisar as principais contribuições sobre determinado tema.

Base de dados

Os dados utilizados neste trabalho foram buscados em livros, artigos científicos, monografias, dissertações e teses, estes podendo ser documentos nacionais ou internacionais, indexados a base científica de dados eletrônica: LILACS, SCIELO, Bireme e PubMed. Estes foram escolhidos por serem os bancos de dados que mais contemplam artigos científicos e por ter fácil domínio pelo pesquisador.

Coleta e análise de dados

Inicialmente, foi feita a coleta de dados. Para esta primeira etapa, foram incluídos artigos científicos completos circulares, nacionais e/ou internacionais que podem ressaltar os principais objetivos da revisão integrativa e estudos observacionais e qualitativos abordados nacional ou internacionalmente no período de 2017-2022. Essa busca foi realizada através das seguintes palavras chaves: depressão, antidepressivos e cetamina. Estas foram utilizadas isoladamente, com o marcador booleano (AND). Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram encontrados 351 artigos.

Posteriormente, na segunda etapa, foram excluídos do estudo artigos não científicos, bem como artigos que não façam parte das bases de dados acima descritas, capítulos de livros, artigos sem resumo e as duplicidades, monografia, dissertações, teses e textos não científicos, artigos científicos sem disponibilidade do texto na íntegra online, revisões bibliográficas, pois a mesmas não são realizações de protocolos de atendimento e também, artigos com a data inferior ao ano de 2017. Com a aplicação dos critérios de exclusão, restaram 109 artigos para análise.

Em seguida, foi realizada análise de dados. Nesta etapa, foi realizada uma leitura primária dos trabalhos selecionados, na qual foram utilizados somente os resumos dos trabalhos. A partir dessa leitura, foram selecionados os estudos que passaram por a uma leitura secundária, dos trabalhos em sua íntegra, para realização dos resultados do trabalho. Foram selecionados para amostra aqueles que obedecerem rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão apresentados, e se adequaram ao objetivo proposto por esta revisão.

A partir da análise crítica de seu conteúdo, considerando o potencial em responder à questão norteadora estabelecida, na etapa final foram escolhidos 7 artigos para compor a amostra do estudo, os quais foram posteriormente analisados mediante a leitura dos textos na íntegra.

Essas etapas foram resumidas na Figura 1.

Figura 1 – Etapas da coleta de análise de dados.

Fonte: Elaboração própria.

Aspectos éticos

Os estudos foram analisados de forma completa, sendo extraídos fragmentos importantes para o trabalho, estes em forma de citação direta ou indireta. Não foram realizados encontros, entrevistas ou investigações com pacientes, familiares e profissionais de saúde, não sendo necessária aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas (CEP).

RESULTADOS

Após a seleção dos 351 artigos por meio dos critérios de inclusão, foram aplicados os critérios de exclusão, que resultou na seleção de 109 artigos. Feito isso, foram lidos os resumos dos artigos selecionados, e após a análise dos conteúdos, considerando a questão norteadora e o objetivo do presente trabalho, foram selecionados 7 artigos para a leitura na íntegra, que resultaram assim, na construção dos resultados desta pesquisa. Os artigos selecionados foram resumidos no Quadro 1.

Quadro 1 – Estudos selecionados

Estudo	Objetivo	Método	Resultados principais
Abdallah et al. (2017)	Investigar anormalidades estruturais do *núcleo accumbens* (NAc) no transtorno depressivo dois subgrupos: depressão e controle.	34 indivíduos com depressão e 26 indivíduos controle saudáveis foram submetidos à ressonância magnética de alta resolução para estimar seus volumes de NAc. Desses 34 indivíduos, 16 receberam cetamina intravenosa (0,5 mg/kg).	O tratamento com cetamina reduziu o NAc esquerdo, mas aumentou os volumes do hipocampo esquerdo em pacientes que atingiram a remissão. Os dados longitudinais piloto revelaram um padrão de normalização dos volumes do NAc esquerdo e do hipocampo.

Chowdhury et al. (2017)	Demonstrar eficácia antidepressiva de três drogas com propriedades antidepressivas de início rápido no córtex pré-frontal medial (mPFC) de ratos vivos.	Os ratos foram pré-tratados agudamente por injeção intraperitoneal com uma dose única de cetamina (1, 3, 10, 30 e 80 mg kg−1); Ro 25-6981 (1, 3 e 10 mg kg−1); Escopolamina (5, 25 e 100 µg kg−1) ou veículo (controles).	Encontrou-se um claro efeito dose-dependente de cetamina e Ro 25-6981 no comportamento e na porcentagem de enriquecimento em 13C de glutamato, glutamina e GABA (ácido γ-aminobutírico). Demonstrou-se que as três drogas analisadas possuem ações antidepressivas rápidas.
Yang et al. (2018)	Mostrar que o bloqueio da atividade de ruptura dependente de NMDAR no "centro anti-recompensa", a habenula lateral (LHb), medeia as ações antidepressivas rápidas da cetamina em modelos de depressão em ratos e camundongos.	Realizou-se infusão bilateral de cetamina na LHb através de cânulas de guia dupla (25µg, 1µl de cada lado) na LHb de cLH de ratos com comportamentos semelhantes à depressão; incluindo desespero comportamental (medido pelo tempo imóvel no FST) e anedonia (medida pelo teste de preferência de sacarose - SPT); uma hora após a infusão.	Mostrou-se que o bloqueio local de NMDAR ou T-VSCCs no LHb é suficiente para induzir efeitos antidepressivos rápidos. A cetamina eleva rapidamente o humor bloqueando a atividade de ruptura dependente de NMDAR dos neurônios da LHb para desinibir os centros de recompensa monoaminérgicos.
Daly et al. (2018)	Avaliar a eficácia, segurança e resposta à dose do cloridrato de esketamina intranasal em pacientes com depressão resistente ao tratamento.	Estudo de fase 2, duplo-cego, duplamente randomizado. Contara com a presença de 60 adultos com diagnóstico de depressão e história de resposta inadequada a dois ou mais antidepressivos.	A melhora nos sintomas depressivos pareceu ser sustentada. Esketamina intranasal mostrou efeito antidepressivo rápido. A resposta pareceu persistir por mais de 2 meses com uma frequência de dosagem mais baixa.

Canuso et al. (2018)	Comparar a eficácia do tratamento padrão acrescido de esketamina intranasal ou placebo para redução rápida dos sintomas de depressão maior, incluindo suicídio, entre indivíduos em risco iminente de suicídio.	Em um estudo duplo-cego, multicêntrico, de prova de conceito, 68 participantes foram aleatoriamente designados para receber esketamina (84 mg) ou placebo duas vezes por semana durante 4 semanas, além de tratamento padrão abrangente.	Percebida significante melhora na pontuação MADRS no grupo "esketamina" em comparação com o grupo "placebo" em 4 e em 24 horas. A esketamina intranasal comparada ao placebo, administrada em adição ao tratamento padrão abrangente, pode resultar em melhora significativamente rápida nos sintomas depressivos.
Nugent et al. (2019)	Identificar correlatos neurobiológicos do tratamento com cetamina em pacientes com depressão internados não medicados resistentes ao tratamento através de em um estudo duplo-cego, controlado, randomizado cruzado.	O mecanismo de ação da cetamina foi avaliado usando magnetoencefalografia como ferramenta de medida para o equilíbrio homeostático em 35 indivíduos não medicados com depressão que de receberam 0,5 mg/kg de cetamina e comparados com 25 sujeitos que receberam placebo no grupo controle.	Indivíduos com depressão mostraram melhorias significativas nos sintomas depressivos por até um dia após a administração de cetamina. Os autores concluem que os achados sugerem subtipos biológicos baseados na direção da desregulação homeostática.
Franco et al. (2020)	Descrever o uso da cetamina e seus efeitos em pacientes com depressão resistente a tratamentos convencionais através da comparação dos escores na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D).	Estudo descritivo, quantitativo, do tipo transversal, realizado na PAX Clínica Psiquiátrica – Instituto de Neurociências, situada em Goiânia – Goiás em pacientes com diagnóstico de Episódio Depressivo e resistentes ao tratamento. Os pacientes foram avaliados no início e ao decorrer do tratamento.	Houve melhora significativa em 83,3% dos pacientes no sintoma de ideação suicida; 66,7% nos sintomas somáticos em geral; 83,3% na variação diurna do humor; 66,7% nos sintomas de despersonalização e desrealização e 83,3% dos pacientes relataram redução do escore total da escala.

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados.

DISCUSSÃO

O tratamento para depressão atualmente inclui farmacoterapia, psicoterapia e outras formas de terapias não farmacológicas, como terapia com estimulação eletroconvulsiva e magnética. Entre os tratamentos farmacológicos, antidepressivos orais são a base, sendo recomendados para episódios depressivos moderados a graves, como monoterapia ou em combinação com qualquer outra estratégia terapêutica. Atualmente, todos antidepressivos atuam nos sistemas de neurotransmissão monoaminérgicos (norepinefrina, serotonina e dopamina) (NUGENT et al., 2019).

Assim, compreendendo que a depressão é uma doença multifatorial, ainda existe a necessidade de se explorar outros alvos terapêuticos. Cerca de dois terços dos pacientes com depressão respondem de maneira adequada ao uso dos antidepressivos orais atuais, enquanto o outro terço não se beneficiará deste tipo de tratamento (depressão resistente ao tratamento ou DRT) (YANG et al., 2018). Entre os tratamentos não farmacológicos, encontra-se a psicoterapia, sendo a cognitivo-comportamental, a interpessoal e a de ativação comportamental as de primeira linha de tratamento (ABDALLAH et al., 2017).

Os tratamentos não farmacológicos podem ser combinados com farmacoterapia, obtendo melhores resultados. Outros tratamentos com foco não farmacológico, como terapias de neuroestimulação (estimulação magnética transcraniana repetitiva, estimulação magnética profunda e eletroconvulsoterapia), mostram-se alternativas eficazes e viáveis, embora com indicações específicas. A farmacoterapia antidepressiva atual, como qualquer droga, tem a desvantagem de poder causar efeitos colaterais em alguns pacientes, sendo os mais comuns de âmbito gastrointestinal, sedação ou tontura e diminuição do desejo sexual (DALY et al., 2018).

A cetamina é um medicamento classificado como anestésico dissociativo que é comumente usada em procedimentos cirúrgicos. Seu mecanismo de ação principal é através do antagonismo NMDA-R (CHOWDHURY et al., 2017). A administração da cetamina apresentou resultados promissores com eficácia antidepressiva robusta e rápida, na primeira hora após a administração e até 7 dias depois, em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) e pacientes com depressão no contexto de transtorno afetivo bipolar (CANUSO et al., 2018).

Esses efeitos clínicos rápidos e sustentados propõem um mecanismo terapêutico inovador, abrindo possibilidades para uma nova geração de tratamentos farmacológicos, com a possibilidade de modificar o curso da doença através da melhora sintomática e qualidade de vida, bem como uma diminuição da carga devido à incapacidade causada pela depressão (FRANCO et al., 2020). Também demonstrou que pode funcionar como medida de emergência em pacientes com ideação suicida (CANUSO et al., 2018).

Entre os possíveis mecanismos de ação antidepressiva da cetamina estão os mecanismos glutamatérgicos e GABAérgicos; os dopaminérgicos; efeitos sobre o monofosfato de adenosina cíclico; mecanismos homeostáticos cerebrais e mecanismos anti-inflamatórios (YANG et al., 2018).

Em relação ao mecanismo glutamatérgico e GABAérgico, um dos principais mecanismos antidepressivos propostos pela investigação pré-clínica é a inibição de interneurônios GABA no córtex pré-frontal. Esta permite a ativação glutamatérgica de neurônios piramidais através de receptores AMPA e consequente ativação do complexo do alvo da rapamicina em células de mamíferos (mTOR), que em última análise induz aumento da liberação e expressão de BDNF (DALY et al., 2018). Este fator de crescimento favorece a sinaptogênese em áreas cerebrais relacionadas à depressão. O antagonismo NMDAR também produz inibição da estrutura do cérebro chamada de habênula lateral (LHb), envolvida na codificação de emoções negativas e fisiopatologia da depressão (ABDALLAH et al., 2017).

Já no caso do mecanismo dopaminérgico, a administração de doses subanestésicas de cetamina mostrou evidências pré-clínicas sobre a regulação do sistema de neurotransmissão dopaminérgico, bem como melhora de comportamentos depressivos em modelos animais em testes de impotência aprendida (NUGENT et al., 2019). No entanto, não se sabe se esse mecanismo é direto ou mediado por regulamentação glutamatérgica no sistema dopaminérgico (CHOWDHURY et al., 2017, FRANCO et al., 2020).

Quando o mecanismo de ação está relacionado aos efeitos sobre monofosfato de adenosina cíclico, os efeitos antidepressivos não relacionados à interação com receptores de glutamato foram observados quando os níveis de monofosfato de adenosina cíclico intracelulares (um segundo mensageiro envolvido em múltiplos processos biológicos, e ligados com a fisiopatologia da depressão) estão aumentados (YANG et al., 2018). Esta ação foi evidenciada pré-clinicamente com tratamentos

antidepressivos orais convencionais e após a administração de cetamina (CHOWDHURY et al., 2017).

Em relação aos mecanismos homeostáticos cerebrais, através do uso de diferentes métodos de avaliação da atividade cerebral, como magnetoencefalografia e ressonância magnética funcional, foi demonstrado que a administração de cetamina em pacientes com depressão produz efeitos sobre as mudanças nas principais redes neurais para a fisiopatologia da depressão (ABDALLAH et al., 2017).

Já nos mecanismos anti-inflamatórios, a administração de baixas doses de cetamina acarreta na diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias (algumas relacionados à depressão), como fator de necrose tumoral-alfa; IL-6 e proteína c-reativa. Da mesma forma, foi associada à redução da produção de óxido nítrico induzido por inflamação. Esses mecanismos foram observados em pacientes com depressão tratados com este medicamento (CANUSO et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cetamina (ou esketamina) recentemente vem sido utilizada como uma nova ferramenta para o tratamento da depressão, oferecendo uma grande oportunidade de se explorar novos mecanismos de ação antidepressivos. Além disso, sua ação rápida pode ser a solução em situações de emergência psiquiátrica relacionadas à depressão, como por exemplo, a ideação suicida.

O tempo de administração de cetamina para melhora dos sintomas da depressão é variável e pode ser curto, e ainda não é conhecido com que frequência pode ser administrada sem o risco de causar dependência ou nos casos em que seu uso para manutenção do tratamento pode ser mais indicado.

Ressalta-se que sua segurança no longo prazo ainda precisa ser estabelecida. Como todos os novos tratamentos, somente o uso futuro fornecerá as respostas para estas questões. Por isso, para estudos futuros, sugere-se que sejam analisados os efeitos em longo prazo da utilização da cetamina no tratamento do transtorno depressivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLAH, Chadi G. et al. The nucleus accumbens and ketamine treatment in major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology,** v. 42, n. 8, p. 1739-1746, 2017. Disponível em: Acesso em: https://www.nature.com/articles/npp201749 15 Out. 2022.

BRASIL. **Na América Latina, Brasil é o país com maior prevalência de depressão.** 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/na-america-latina-brasil-e-o-pais-com-maior-prevalencia-de-depressao Acesso em: 15 Out. 2022.

BVS. **OMS divulga Informe Mundial de Saúde Mental:** transformar a saúde mental para todos. 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/oms-divulga-informe-mundial-de-saude-mental-transformar-a-saude-mental-para-todos/ Acesso em: 15 Out. 2022.

CANUSO, Carla M. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **American Journal of Psychiatry, v**. 175, n. 7, p. 620-630, 2018. Disponível em: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2018.17060720 Acesso em: 15 Out. 2022.

CHOWDHURY, Golam MI et al. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of antidepressant-like effects. **Molecular Psychiatry,** v. 22, n. 1, p. 120-126, 2017. Disponível em: https://www.nature.com/articles/mp201634 Acesso em: 15 Out. 2022.

DALY, Ella J. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. **JAMA psychiatry,** v. 75, n. 2, p. 139-148, 2018. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2666767 Acesso em: 15 Out. 2022.

FRANCO, Fernanda Moreira et al. Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 36999-37016, 2020. Disponível em:

https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/11568 Acesso em: 15 Out. 2022.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**.4 ed. São Paulo: Atlas, 2008.

LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina de Andrade. **Metodologia científica**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

NUGENT, Allison C. et al. Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. **Molecular psychiatry**, v. 24, n. 7, p. 1040-1052, 2019. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41380-018-0028-2 Acesso em: 15 Out. 2022.

YANG, Yan et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. **Nature,** v. 554, n. 7692, p. 317-322, 2018. Disponível em: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nature25509&casa_token=zD9EgaiX23IAAAAA:LE-td8ce2qtd4vozxy49G20fSJbv1jl2QS9ggswNJuVP1922-45paX02d34XdlLz1QFOcgIIyVG_IiCd3A Acesso em: 15 Out. 2022.

ZANOS, Panos et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. **Pharmacological reviews**, v. 70, n. 3, p. 621-660, 2018.