

ISSN online 2764-9350  
ISSN impresso 2764-9342

# BioSCIENCE

V. 80, N. 2 / 2022



Orgão oficial da Associação Médica do Paraná

Fundada em 1937, pelo Prof. Multon Macedo Munhoz

BioSCIENCE é a continuação do título Revista Médica do Paraná, fundada em 1933. É publicada em fluxo contínuo e é de responsabilidade da Associação Médica do Paraná

## CONSELHO EDITORIAL

### Editor-Chefe

Oswaldo Malafaia

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### Editores-Associados

Gilberto Pascolat – HUEM – Curitiba – PR - Brasil

José Fernando Macedo - UCAMP – Curitiba – PR – Brasil

Jurandir Marcondes Ribas Filho – FEMPAR – Curitiba – PR - Brasil

Luis Fernando Kubrusly – FEMPAR – Curitiba – PR - Brasil

Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho – AMP – Curitiba – PR – Brasil

Nicolau Gregori Czezczko – FEMPAR – Curitiba – PR - Brasil

### Conselho Editorial Brasileiro

Allan Giovanini – FEMPAR – Curitiba – PR - Brasil

Álvaro Antônio Bandeira Ferraz - UFPE - Recife - PE – Brasil

Antonio Carlos Campos - UFPR - Curitiba - PR

Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas – FEMPAR – Curitiba – PR - Brasil

Cleber Dario Pinto Kruehl - UFRGS - Porto Alegre - RS – Brasil

Elinton Adami Chaim - UNICAMP - Campinas – SP

Fernando Issamu Tabushi – FEMPAR – Curitiba – PR

Ivan Ceconello -USP - São Paulo - SP – Brasil

Júlio César Uili Coelho - UFPR - Curitiba - PR – Brasil

Lorete Maria da Silva Kotze - PUC - Curitiba - PR - Brasil

Marco Aurélio Santo - USP - São Paulo - SP – Brasil

Maria Aparecida Arruda Henry – UNESP – Botucatu – SP

Orlando Jorge Martins Torres - UFMA - São Luiz - MA – Brasil

Paulo Afonso Nunes Nassif – FEMPAR - Curitiba - PR – Brasil

Ramiro Colleoni Neto - UNIFESP - São Paulo – SP

Richard R. Gursky UFRGS - Porto Alegre – RS

Ronaldo Mafia Cuenca - UNB - DF - Brasil

Rubens Sallum - USP - São Paulo - SP – Brasil

Thelma Larocca Skare – FEMPAR – Curitiba – PR - Brasil

### Conselho Editorial Estrangeiro

Ana Maria Waaga-Gasser – Brigham and Women's Hospital – Harvard Medical School – Boston – USA

Attila Csendes, University of Chile - Santiago - Chile

Italo Braghetto, University of Chile - Santiago – Chile

Mariano Palermo - University of Buenos Aires - Buenos Aires – Argentina

Martin Gasser – University of Würzburg – Würzburg - Germany

### ENDEREÇO

Associação Médica do Paraná

Rua Cândido Xavier, 575 - Curitiba / Paraná - CEP 80.240-280

Fone: (41) 3024-1415

E-mail: bioscience@bioscience.org.br

---

## SUMÁRIO

### **Infecção latente por tuberculose durante uso de imunobiológicos no tratamento de psoríase moderada a grave**

*Latent tuberculosis infection during immunobiologic modulating agents use in the treatment of moderate to severe psoriasis*

Vitória Ayumi de Almeida KOGA, Anelise Rocha RAYMUNDO, Vitor Loureiro DIAS, Adriane Reichert FARIA.....1

### **COVID-19: revisão sobre a doença, imunização e atuação de acadêmicos da área da saúde na campanha de vacinação**

*COVID-19: review on the disease. Immunization and actuation of healthcare students in the vaccination campaign*

Milena Christine Krol do NASCIMENTO, Elise Souza dos Santos REIS, Celine Iris MEIJERINK, Erich Giuliano LOCASTRE, Angelica Campos Fernandes ARAUJO, Daniele Pacheco MATIAS, Mario Augusto Cray da COSTA. .... 6

### **Perfil epidemiológico de pacientes com injúria renal aguda e COVID-19 na primeira onda da pandemia no Brasil**

*Epidemiological profile of patients with acute kidney disease and COVID-19 in the first wave of the pandemic in Brazil*

Andressa Caroline Martins de SOUZA, Stella MARCHIORO, Loyse BOHN, Miguel Faret Almeida OLIVEIRA, Bruno Siegel GUERRA, Rafael Fernandes ROMANI, João Luiz dos Santos CARNEIRO, Miguel Carlos RIELLA. .... 12

### **Impacto da cirurgia bariátrica no perfil lipídico e glicêmico em pacientes obesos: coorte histórica**

*Impact of bariatric surgery on lipid and glycemie profile in obese patients: historical cohort*

Bárbara Vieira SARDI, Carolina Alvin PEREIRA, Gabriela Rodrigues SALGUEIRO, Douglas Mesadri GEWEHR, Jose Grespan GUÉRIOS, Melissa Correa Gripp LOPES .17

### **Efeitos morfológicos e funcionais renais do uso de aminoácidos de cadeia ramificada: estudo experimental em ratos**

*Renal morphological and functional effects of branched-chain amino acids: an experimental study in rats*

Fernando Issamu TABUSHI, Arthur Vinicius Vieira LOPES, Vicente Magalhães de MASI, Anna Victoria Valiente ENGELHORN, Maria Paula Queiroz Isaac HORBYLON, Andreia Akina AKAMINE, João Gabriel Cavazzani DOUBEK, Maria Angélica Baron MAGALHÃES. .... 23

### **Lesões musculoesqueléticas relacionadas ao trabalho em indivíduos em home office durante a pandemia COVID-19**

*Musculoskeletal lesions work related in individuals at home office during COVID-19 pandemics*

Ana Paula CRUPZACKI, Clara Ignácio Pessoa PEREIRA, Thelma L SKARE. .... 28

### **Análise do impacto da pandemia de COVID-19 no ensino em residências médicas de cirurgia geral**

*Analysis of the impact of the COVID-19 pandemic on education in medical residences of general surgery*

C. ZENI NETO, G. Rodrigues Alves CASTRO, P. Hampel PIRES, T. Dantas de SOUZA, A. Varella POSTIGLIONI, I.R. Pallu Doro PEREIRA.....32

### **Análise clínica do tratamento com acupuntura em pacientes ambulatoriais com migrânea**

*A clinical analysis of acupuncture treatment in ambulatory patients with migraine*

Carlos Roberto CARON, Gabriela Pissaia BOARÃO, Julia Carvalho de Barros SILVA.....38

### **Carcinoma urotelial metastático de sítio primário desconhecido: uma entidade rara**

*Metastatic urothelial carcinoma of unknown primary site: a rare entity*

Paulo Eduardo Dietrich JAWORSKI, Cássio Lamblet KATZER, Heloisa PORATH, Dirceu Augusto Rudiger BOMBARDELLI, Julia Andressa SERPA, Guilherme Vieira CAVALCANTE.....42

### **Cisto mediastinal tratado por punção transtraqueal guiada por ecobroncoscopia: relato de caso**

*Mediastinal cyst treated by transtracheal puncture guided by ecobronchoscopy: case report*

Carlos Hespanha MARINHO-JUNIOR, Frederico BARTH, Ruy Fernando Kuenzer da SILVA, Teresa C. CAVALCANTI ..... 44

### **Abscesso de músculo psoas de provável origem em coluna lombossacral: relato de caso**

*Psoas muscle abscess of probable origin in the lumbosacral spine: case report*

Mateus Soares da SILVA, Marco Aurélio NISIIDE, Paulo Henrique de Oliveira Rodrigues RODRIGUES .....47

### **Intolerância à lactose: diagnóstico clínico laboratorial e genético**

*Lactose intolerance: clinical and genetic diagnosis*

Beatriz França CASTELLANO, Carolina Maria Aumann SARDÁ, Fernanda Prehs IZAR, Khadija Assis PASCHOLATTO, Laura Ribeiro SANTOS, Luísa Domingos Cancela GONÇALVES, Maria Augusta Karas ZELLA, Liya Regina Mikami WORMSBECKER, Andrea Maciel De Oliveira ROSSONI, Joachim GRAF .....51

### **Necessidades de saúde dos adolescentes e adultos jovens com câncer**

*Analysis of the health needs of adolescents and young adults with cancer*

Isabela Maria VOLSKI, Larissa de ANDRADE, Rebecca Skalski COSTA, Sálhua Miguel VOLC, Zilá Ferreira Dias Gonçalves dos SANTOS .....54

---

<b>Influência do tabagismo no dano cumulativo do lúpus eritematoso sistêmico</b> <i>Impact of smoking on the systemic lupus erythematosus cumulative damage</i> Arturo Vicenzo Dassoler PUFF, Tiago Takahiro HIOKI, Thelma L. SKARE.....	<b>58</b>
<b>Características de vítimas de violência durante o período peri-pandêmico de COVID-19</b> <i>Characteristics of victims of violence during the peri-pandemic period of COVID-19</i> Felipe FERNANDES, Phallcha Luízar OBREGÓN .....	<b>63</b>
<b>Artrite reumatoide: associação entre atividade da doença, funcionalidade, qualidade de vida e conhecimento dos pacientes</b> <i>Rheumatoid arthritis: association with disease activity, functionality, quality of life and patient's knowledge</i> Eduarda FRARE, Barbara Stadler KAHLOW, Thelma L. SKARE .....	<b>70</b>
<b>Proctocolite alérgica em lactentes: fatores de risco e evolução clínica</b> <i>Allergic proctocolitis in infants: risk factors and clinical course</i> Gabriela de Siqueira BARBOSA, Rebeca Loureiro REBOUÇAS, Aristides Schier da CRUZ .....	<b>74</b>
<b>Análise da automedicação durante a pandemia do COVID-19</b> <i>Analysis of self-medication during the COVID-19 pandemic</i> Natalie Sbalqueiro Fogaça, Tatiana de Souza Bem, Carolina Kleeman, José Henrique Tercziany Vanzin, Bruno de Faria Melquíades da Rocha, Renata Namie Yoshioka Kimura, Ronise Martins Santiago Sato, Marcelo del Olmo Sato, Maria Augusta Karas Zella .....	<b>79</b>
<b>Realização do projeto “educar para prevenir” de forma remota</b> <i>Implementation of the “educate to prevent” project remotely</i> Juliana Moreira SCHNAIDER, Karin Hauer DOETZER, Gabriella Regina Lopes de ARAUJO, Maria Cecilia da Lozzo GARBELINI, Leide da Conceição SANCHES, Marcelus Vinicius De Araujo Santos NIGRO, Zilá Ferreira Dias Gonçalves dos SANTOS .....	<b>83</b>
<b>Possível existência de intolerância à lactose tipo adulto manifestada desde os primeiros meses de vida</b> <i>Possible existence of adult-type lactose intolerance manifested since the first months of life</i> Aristides Schier da CRUZ, Nicole Geovanna Assunção RODRIGUES, Carolina Alvim PEREIRA, Carolina Gobo JORGE, Andrea Maciel de Oliveira ROSSONI, Sivan MAUER, Thalita Gonçalves PICCIANI .....	<b>86</b>
<b>SARS-COV-2 letal: predomínios e lapsos temporais</b> <i>Lethal SARS-COV-2: predominies and time laps</i> Danielle Francine Engelmänn RÖHRIG, Giovanna Pelinski HONESKO, Claudio Luciano FRANCK .....	<b>90</b>
<b>Prevalence of epstein-barr virus infection in palatine tonsils hyperplasia through the immunoexpression of the LMP-1 marker</b> <i>Avaliação da prevalência de infecção por epstein-barr vírus na hiperplasia de tonsilas palatinas através da imunoexpressão do marcador LMP-1.</i> José Fernando POLANSKI, Paula Basso DIAS, Julia GOGINSKI, Lucas SITA, Ana Cristina SOBRAL, Luiz Martins COLLAÇO .....	<b>96</b>
<b>Perfil epidemiológico de tumores intracranianos metastáticos submetidos à neurocirurgia</b> <i>Epidemiological profile of metastatic intracranial tumors submitted to neurosurgery</i> Viviane Aline BUFFON, Bruna Passos CONTI, Carolina Madsen BELTRAME, Ana Cristina Lira SOBRAL, Eduardo Bolicencha SIMM, Samir Ale BARK.....	<b>100</b>
<b>Perfil dos anesthesiologistas e os aspectos que interferem na sua satisfação profissional</b> <i>Profile of anesthesiologists and the aspects that interfere in professional satisfaction</i> Samuel da Rosa SOUSA, Kristian Madeira, Pedro Gabriel AMBROSIO, Sarah Galatto CANCELLIER, Andrea Maciel De Oliveira ROSSONI, Sivan MAUER, Claudio Luciano FRANCK .....	<b>106</b>
<b>Perfil clínico e audiológico de pacientes submetidos a timpanostomia e inserção de tubo de ventilação</b> <i>Clinical and audiological features in patients undergoing tympanostomy tube placement</i> José Fernando POLANSKI, Renata Ançay LOPES, Ana Larissa Teruko ARIMORI, Giovanna Santos PIEDADE, Kelly Satiko MIZUMOTO, Aristides Schier da CRUZ ....	<b>114</b>
<b>Acesso venoso subclávio via fossa supraclavicular guiado por ultrassonografia: é opção segura?</b> <i>Subclavian venous access via supraclavicular foss guided by ultrasonography: is it a safe option?</i> Guilherme VOLTOLINI, Claudio Luciano FRANCK .....	<b>119</b>

<b>Dispositivo intrauterino de levonorgestrel como medida profilática de doenças endometriais em pacientes em hormonioterapia no câncer de mama</b>	
<i>Intrauterine device of levonorgestrel as prophylactic measure of endometrial diseases in patients undergoing breast cancer hormonotherapy</i>	
Helena Maria Prado DOMINGUES, Gabriella Micheten DIAS, Eduarda Menin da SILVA, Eduardo Von Muhlen Colini GONÇALVES, Gabriela Gracia MALINOSKI, Glória Maria NASSAR, Naiany Olivotto MARTINS, Richam Gaze HAJAR, Valentina Lima Cartaxo da SILVA, Gerson RIGHETTO .....	125
<b>Panencefalite esclerosante subaguda: mecanismos fisiopatológicos e abordagens terapêuticas</b>	
<i>Subacute sclerosing panencephalitis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches</i>	
Emily Karoline Araujo Nonato dos SANTOS, Juliana Fontes NOGUCHI, Bruna Gama TRICHES, Liya Regina MIKAMI, Samya Hamad MEHANNA.....	130
<b>Disbiose da microbiota cervicovaginal no desenvolvimento do câncer de colo de útero: uma revisão narrativa</b>	
<i>Cervicovaginal microbiota dysbiosis in the development of cervical cancer: a narrative review</i>	
Gabriel Dziurkowski MACHADO, Felipe Mota Narciso de MORAIS, Isabela CAMILOTTI, Guilherme Prestes da SILVA, Maria Regina Pinheiro de Andrade TIZZOT, Liya Regina MIKAMI.....	136
<b>Trato biliar: variações anatômicas e sua importância na prática cirúrgica</b>	
<i>Biliary tract: anatomical variations and their importance in surgical practice</i>	
Lucas Miguel Gonçalves de MATOS, Giulia Rafaela ZUFFO, Leila Grisa TELES, Marcos Fabiano SIGWALT, Eduardo Antônio ANDRADE DOS SANTOS.....	140
<b>Anemia perniciosa associada a destruição das células parietais da mucosa gástrica produtoras do fator intrínseco</b>	
<i>Pernicious anemia associated with destruction of the parietal cells of the gastric mucosa producing the intrinsic factor</i>	
Guilherme de Oliveira FOGAÇA, Mariana Cristina Steff BUTTENBENDER, Mariana Schenato Araujo PEREIRA, Irlena Monica Wisniewska de MOURA .....	145
<b>Relação da histologia do sistema imunológico com a COVID-19 e o lúpus eritematoso sistêmico</b>	
<i>Relationship of immune system histology with COVID-19 and systemic lupus erythematosus</i>	
Mariana Schenato Araújo PEREIRA, Francisco Beraldi de MAGALHÃES, Helena Messias GOMES, Livia Bittencourt TAHAN, Livia Matos BADOTTI, Irlena Monica Wisniewska de MOURA.....	148
<b>Mastocitose em paciente pediátrico</b>	
<i>Mastocytosis in a pediatric patient</i>	
Grace Lugnani LOPES, Luma MAZIERI, Maria Luiza PONTALTI, Luiz Flavio OLIVEIRA, Gláucia RODRIGUES, Thyago MORENO .....	151
<b>Aneurisma de artéria pulmonar por doença de Behçet: síndrome de Hughes Stovin</b>	
<i>Pulmonary artery aneurysm due to Behçet's disease: Hughes Stovin syndrome.</i>	
Adriano Reinaldo TIMM, Cassiane Martina Ambrosi REITER, Nicole Kovalhuk BORINI, Thelma Larocca SKARE, Thiago Alberto Fernandes Gomes dos SANTOS...	154
<b>Neoplasia maligna mista: carcinossarcoma uterino</b>	
<i>Malignant mixed tumor: a uterine carcinosarcoma</i>	
Samya Hamad MEHANNA, Fabio Kendi KUNITAKE, Julia Costa LINHARES, Poliana Zanotto MANOEL, Agnes Zanotto MANOEL .....	157
<b>Manifestações otorrinolaringológicas na displasia campomélica: relato de caso</b>	
<i>Otorhinolaryngological manifestations in campomelic dysplasia: case report</i>	
José Fernando POLANSKI, Lana Bassi FERDINANDO, Paula Kaori FUKUMOTO, Fernanda Bressianini BARBOSA, Samir Ale BARK.....	160
<b>Relevância do diagnóstico genético na identificação de variantes genéticas raras em duas famílias brasileiras com síndrome de Alport</b>	
<i>Relevance of genetic diagnosis in the identification of rare genetic variants in two Brazilian families with Alport syndrome</i>	
Isadora KERTSCHER, Fernanda Arissa TAKII, Juliana Fontes NOGUCHI, Salmo RASKIN, Lilian PEREIRA-FERRARI, Liya Regina MIKAMI .....	164
<b>Alterações epigenéticas raras do espectro de Beckwith-Wiedemann</b>	
<i>Rare epigenetic alterations of the spectrum Beckwith-Wiedemann</i>	
Karina Carraro LOPES, Henrique Lira BORGES, Felipe Bernardo Costa RAMOS, Liya Regina MIKAMI, Lilian Pereira FERRARI, Salmo RASKIN.....	167
<b>Cisto de colédoco tipo III em adulto: relato de caso</b>	
<i>Choledocus cyst type III in adult: case report</i>	
Thyago Duavy Férrer LIMA, Marcelo Gonçalves SOUSA, Cássio ZINI, Maria Luiza de Medeiros AMARO, Ronise Martins Santiago SATO, Jurandir Marcondes RIBAS-FILHO .....	170

---

**Degastrectomia sem vagotomia por úlcera perfurada de coto gástrico e deiscência completa de anastomose prévia em gastrectomia subtotal em Y-de-Roux**

*Degastrectomy without vagotomy for perforated ulcer of gastric stump and complete deiscence of previous anastomosis in Roux-en-Y subtotal gastrectomy*

Marcelo Fiusa Antunes SILVA, Fernanda Marcondes RIBAS, Cássio ZINI, Ronise Martins Santiago SATO, Bruno PEROTTA, Jurandir Marcondes RIBAS-FILHO..... **174**

**Expulsão espontânea de projétil pela uretra após ferimento glúteo por arma de fogo com violação abdominal**

*Spontaneous projectile expulsion through the urethra after gluteus injury by gun with abdominal violation*

Leonardo de Mello RODRIGUEZ, Paulo de Oliveira SILVEIRA, Maria Cristina Defáveri FIGUEIRA, Luiz Henrique Mineiro da CUNHA, Pablo Daniel Mejia MERCADO, Fernanda Marcondes RIBAS, Maria Luiza De Medeiros AMARO, Guilherme Gubert MULLER, Jurandir Marcondes RIBAS-FILHO..... **177**

## Infecção latente por tuberculose durante uso de imunobiológicos no tratamento de psoríase moderada a grave

*Latent tuberculosis infection during immunobiologic modulating agents use in the treatment of moderate to severe psoriasis*

Vitoria Ayumi de Almeida **KOGA**<sup>1</sup> Anelise Rocha **RAYMUNDO**<sup>1</sup> Vitor Loureiro **DIAS**<sup>1</sup> Adriane Reichert **FARIA**<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** A classe dos imunobiológicos, compostos por anti interleucina e anti TNF, são opção terapêutica aos pacientes com psoríase moderada a grave.

**Objetivo:** Analisar dados de pacientes com psoríase moderada a grave em uso de medicamentos imunobiológicos.

**Método:** Estudo transversal observacional de pacientes em uso de imunobiológicos acompanhados em ambulatório de psoríase. Todos apresentaram falha ou possuíam contraindicação ao uso de metotrexato, acitretin, fototerapia e/ou ciclosporina.

**Resultados:** Foram analisados dados de 68 pacientes. O ustekinumabe foi o imunobiológico mais utilizado e a média de tempo de utilização foi de 51,3 meses. Do total, realizaram de um a três tratamentos com imunobiológicos prévios. A causa mais comum de troca foi perda de eficácia.

**Conclusão:** É necessário atentar-se para as doenças oportunistas que podem acometer pacientes em uso de terapia com anti TNF- $\alpha$ , sendo que a principal delas é a tuberculose. Há necessidade da criação de diretriz e vigilância ativa nos pacientes em uso desse imunobiológicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Psoríase. Tuberculose. Tuberculose latente. Inibidores do fator de necrose tumoral. Teste tuberculínico.

### ABSTRACT

**Introduction:** The class of immunobiologicals, composed of anti interleukin and anti TNF, are a therapeutic option for patients with moderate to severe psoriasis.

**Objective:** To analyze data from patients with moderate to severe psoriasis using immunobiological drugs.

**Method:** Cross-sectional observational study of patients using immunobiologicals followed up at a psoriasis outpatient clinic. All failed or had contraindications to the use of methotrexate, acitretin, phototherapy and/or cyclosporine.

**Results:** Data from 68 patients were analyzed. Ustekinumab was the most used immunobiological and the average time of use was 51.3 months. Of the total, they performed one to three treatments with previous immunobiologicals. The most common cause of switching was loss of efficacy.

**Conclusion:** It is necessary to pay attention to the opportunistic diseases that can affect patients using anti-TNF- $\alpha$  therapy, the main one being tuberculosis. There is a need to create guidelines and active surveillance in patients using these immunobiologicals.

**KEYWORDS:** Psoriasis. Tuberculosis. Latent tuberculosis. Tumor necrosis factor inhibitors. Tuberculin test.

## INTRODUÇÃO

Uma opção terapêutica para psoríase são os imunobiológicos. Essa classe possui boa resposta terapêutica. Eles são divididos entre inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e inibidores interleucinas. Contudo, é preciso ter cautela com o risco de reativação de tuberculose latente durante terapia com anti TNF- $\alpha$ . Além disso, deve-se atentar também para infecção primária de tuberculose (TB), visto que é a principal doença oportunista que acomete pacientes em uso de imunobiológicos.<sup>2</sup>

Sendo o Brasil um país endêmico para TB, a preocupação com reativação de casos latentes ou doença primária ativa é especialmente importante nesse contexto. O país está entre os 20 países com maior número absoluto de casos incidentes de TB, apresentando, aproximadamente, 46 casos a 100.000 habitantes e 81.951 casos novos e taxa de mortalidade de 4,9% em indivíduos não portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV) e 1,8% em pessoas vivendo com HIV<sup>3</sup>. Essa alta incidência afeta a forma de triagem e a recomendação do tratamento de infecção latente por tuberculose (ILTb).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi trazer dados de uma amostra da população brasileira, em relação ao uso de terapia com anti TNF- $\alpha$  e possível reativação de tuberculose latente ou doença ativa, visando reforçar a importância da vigilância ativa nesse grupo de pacientes imunocomprometidos.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal observacional. Foram incluídos, entre 2017 e 2020, pacientes em uso de imunobiológicos, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, acompanhados pelo Ambulatório de Psoríase de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Curitiba, Curitiba, PR, um centro terciário que realiza atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS). Todos os pacientes apresentaram falha ou possuíam contraindicação ao uso de metotrexato, acitretin, fototerapia e/ou ciclosporina. O critério de inclusão foi indicação para terapia com imunobiológico. As informações foram obtidas de prontuários das consultas médicas organizadas em uma tabela Excel. Foram excluídos os pacientes que interromperam o uso de imunobiológicos por diversas causas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) com o número 80957617.4.0000.0020

Foi considerado como variável de exposição o uso de medicação das classes dos imunobiológicos, sendo divididos entre as drogas anti-TNF- $\alpha$  (infliximabe, etanercept e adalimumabe) e as anti-interleucinas (ustequinumabe, secuquinumabe e ixequizumabe). O desfecho observado era a frequência de provas tuberculínicas (PT) reatoras. O teste foi considerado reator quando a área de endurecimento apresentava um diâmetro superior ou igual a 5 mm. O fato de a PT ser considerada reatora pode sugerir reativação de

TB latente ou contato com o bacilo, o que deve ser investigado. Os testes eram feitos anualmente.

Foram analisados outros dados como sexo, idade, tempo de seguimento no ambulatório, data da última consulta, tratamentos prévios e comorbidades.

### Análise estatística

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios-padrão, mediana, valores mínimos e máximos. Para variáveis categóricas foram apresentados frequências e percentuais. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0 Armonk, NY: IBM Corp.

## RESULTADOS

Foram analisados dados de 68 pacientes. O ustequinumabe foi o imunobiológico mais utilizado nesta população (Tabela 1) e a média de tempo de utilização de imunobiológicos foi de 51,3 meses. Do total tinham realizado 1 (n=23), 2 (n=11) e 3 (n=5) tratamentos com imunobiológicos prévios. A causa mais comum de troca foi perda de eficácia.

**TABELA 1** - Distribuição do uso de cada imunobiológico

Tratamento atual (imunobiológico)	n	%
Infliximabe (remicade)	5	10,2
Etanercept (Enbrel)	5	10,2
Adalimumabe (Humira)	9	18,4
Ustequinumabe (Stelara)	20	40,8
Secuquinumabe (Cosentyx)	9	18,4
Ixequizumabe	1	2,0
Total	49	100,0

De toda amostra analisada, 13,2% (n=9) apresentavam PT reatora ao início do tratamento e 11,8% (n=8) realizaram tratamento de ILTB e 1 já havia tido TB e realizado tratamento adequado. Durante o curso de imunobiológico, 6 que possuíam PT não reatora, apresentaram PT positiva. Dois tiveram aumento de medida da PT, e um repetiu tratamento de ILTB (PT foi de 13 mm para 19 mm e com intervalo de 4 anos, considerado reexposição pelo infectologista e pneumologista); e outro paciente durante investigação foi diagnosticado TB. Entre os pacientes com PT reatora, o imunobiológico em uso mais frequente foi o adalimumabe (Tabela 2). A média do tempo de uso de imunobiológico até a positividade foi de 29 $\pm$ 24,9 meses.

**TABELA 2** - Imunobiológico utilizado quando positivou prova tuberculílica

Imunobiológico em uso	n	%
Infliximabe (remicade)	1	14,3
Etanercept (Enbrel)	1	14,3
Adalimumabe (Humira)	3	42,9
Ustequinumabe (Stelara)	2	28,6
Total	7	100,0

## DISCUSSÃO

O TNF- $\alpha$  é citocina chave na patogênese da psoríase. Ela faz ligação específica nos receptores p55 e p75, promovendo cascata inflamatória de citocinas que inibe a apoptose, induzindo o queratinócito a hiperproliferar na pele, causando inflamação e dano articular.<sup>4</sup> Nos pacientes com psoríase, os níveis de TNF- $\alpha$  são elevados nas placas de psoríase, no plasma e no líquido sinovial.<sup>4</sup> Sua concentração tem relação direta com a gravidade da doença.<sup>4</sup>

Em condições fisiológicas, o TNF- $\alpha$  também exerce função essencial na formação e manutenção do granuloma que combate infecções por micobactérias, como a TB.<sup>5</sup> Essa doença é causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo das mais antigas e importante causa de morte em todo o mundo.<sup>5</sup> Estima-se que 2 bilhões de pessoas estão infectadas, 9 milhões desenvolverão a doença e 2 milhões morrerão anualmente em todo o mundo.<sup>6</sup> No Brasil, em 2018, foram diagnosticados 72.788 casos novos de TB, correspondendo incidência de 34,8 casos a cada 100 mil habitantes, superior ao coeficiente entre 2014 e 2016.<sup>7</sup> No Paraná, foram 2.248 casos novos em 2018 (19,7/100 mil habitantes) do período de 2009 a 2018.<sup>7</sup> Na população estudada, 13,2% dos pacientes tiveram diagnóstico de ILTB na investigação prévia ao uso de imunobiológicos. Em humanos, estudos baseados em vigilância pós comercialização sobre efeitos farmacológicos adversos e imunobiológicos, demonstraram risco consistente de reativação de ILTB em pacientes utilizando terapias com anti TNF- $\alpha$ .<sup>4</sup> No Brasil, a incidência de infecções ativas por micobactérias em indivíduos com artrites inflamatórias crônicas, utilizando inibidores de TNF- $\alpha$  e com pesquisa inicial negativa para ILTB, é de 86,93/100.000 pessoas-ano.<sup>8</sup> Na nossa população, a positividade foi de 11,8% e os pacientes utilizavam, respectivamente: adalimumabe (n=3), ustekinumab (n=2), infliximabe (n=1) e etanercept (n=1). Estudos prévios indicam a maior ocorrência concomitante ao uso de Adalimumabe e Infliximabe, ambos anticorpos monoclonais.<sup>4,8,9</sup>

A transmissão ocorre principalmente por disseminação de aerossóis produzidos pelos pacientes com TB pulmonar infecciosa, principalmente aqueles com escarro contendo bacilo ácido-álcool resistente (BAAR) visíveis à microscopia.<sup>5</sup> Cada episódio de tosse pode conter até 3 mil núcleos infecciosos.<sup>5</sup> Uma das formas facilitadoras de transmissão é a aglomeração em locais pouco ventilados, visto que isso aumenta a intensidade de contato com um caso.<sup>5</sup> Enquanto o risco de aquisição da infecção por *M.tuberculosis* é determinada, majoritariamente, por fatores exógenos – demora da procura de um doente à atendimento médico e no diagnóstico e contatos, por exemplo -, o risco de desenvolvimento da doença depende, principalmente, de fatores endógenos. São as defesas imunológicas inatas e não imunológicas do indivíduo, assim como o nível em que a imunidade mediada por células (IMC) está funcionando isoladamente.<sup>5</sup>

Se a doença clínica ocorrer diretamente após a infecção, ela é classificada como TB primária, sendo mais comum em crianças nos primeiros anos de vida e indivíduos imunocomprometidos.<sup>5</sup> Quando é adquirida tardiamente durante a vida, a probabilidade de que o sistema imune maduro possa contê-la, pelo menos temporariamente, é maior.<sup>5</sup> Todavia, os bacilos latentes podem persistir durante anos antes de serem reativados, produzindo TB secundária (ou pós-primária).<sup>5</sup> Pode também ocorrer reinfecção por TB.<sup>5</sup> O risco de desenvolver a doença é maior em casos de: infecção recente (menor que 1 ano), lesões fibróticas (cicatrização espontânea), infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), silicose, insuficiência renal crônica/hemodiálise, diabetes melito, uso de drogas intravenosas, tratamento imunossupressor, inibidores de TNF- $\alpha$ , gastrectomia, derivação jejunoileal, período pós-transplante (renal, cardíaco), tabagismo, desnutrição e peso acentuadamente baixo.<sup>5</sup> Um outro fator de risco para infecção latente da TB (ILTB) no Brasil é ser profissional da saúde da atenção primária, em razão da exposição ocupacional ao *M.tuberculosis*.<sup>10</sup> Neste estudo, o único paciente que desenvolveu forma ativa da doença enquadrava-se nessa categoria profissional e fazia uso de medicação anti TNF- $\alpha$  (adalimumabe).

No estágio inicial de interação hospedeiro-bactéria, antes do início de resposta IMC adquirida, o *M. tuberculosis* dissemina-se amplamente através do sistema linfático, para outros locais, nos pulmões e outros órgãos, passando por período de crescimento extenso dentro de macrófagos não ativados imaturos; outros macrófagos imaturos são recrutados para o granuloma inicial.<sup>5</sup> Nesse período, geralmente assintomático, a interação do *M. tuberculosis*, com fagossomos e macrófagos do hospedeiro estimulam a elevação na secreção de TNF- $\alpha$  e recrutamento celular pró-inflamatório adicional.<sup>5</sup> Após 2 a 4 semanas da infecção, surgem 2 respostas do hospedeiro: uma da IMC de ativação dos macrófagos e outra de lesão tecidual. É o equilíbrio entre essas 2 reações que determinam as formas de TB que surgirão, sendo o granuloma estrutura crucial para o combate.<sup>5</sup> Tais respostas imunológicas dependem de TNF- $\alpha$ , que ativa células T antígeno específicas, recruta macrófagos e secreta citocinas inflamatórias.<sup>4</sup> Em estudos prévios com modelos animais, a inibição do TNF- $\alpha$  levou à inabilidade de controle da infecção primária, desarranjo de granulomas e liberação de micobactérias, com rápida progressão para doença ativa, mostrando a importância dessa citocina para a defesa contra TB.<sup>4</sup>

No Brasil, a prova tuberculínica (PT) ainda é o exame mais importante para detecção de ILTB.<sup>11</sup> É indicada para investigação de ILTB no adulto e de ILTB e TB doença em crianças, além no uso de estudos epidemiológicos.<sup>11</sup> Ela é baseada em reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV) cutânea após a aplicação intradérmica da tuberculina (dose de 0,1ml de PPD, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, em ângulo de 5-15 graus), sendo a do Brasil

o PPD RT-23 (PPD - (PPD – *Purified Protein Derivate*, RT: *Reset Tuberculin*, 23: número da partida).<sup>4,11</sup> A reação pode ser denominada de intradermoreação de Mantoux.<sup>11</sup> O fundamento do teste é reação do tipo antígeno-anticorpo, seguida de resposta dependente da reatividade celular de linfócitos T sensibilizados, que, após a reexposição às estruturas antigênicas do bacilo, tornam-se ativados, e, assim, expressam-se no local de aplicação da tuberculina.<sup>11</sup> A leitura válida é da área de endureção (não área eritematosa), em milímetros, realizada 48-72 h após aplicação, podendo ser estendido até 96 h.<sup>11</sup> Em pacientes assintomáticos maiores de 10 anos, quando a PT é igual ou maior que 5 mm (ou 10 mm para profissionais da saúde), deve-se prosseguir a investigação com radiografia de tórax.<sup>11</sup> Quando o exame de imagem é normal, deve-se tratar ILTB.<sup>11</sup> A PT é interferida pela vacinação com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e de micobactérias não tuberculosas, mas não sensibiliza os não infectados, mesmo que repetido várias vezes.<sup>11</sup> É possível realizar avaliação qualitativa da PT pois podem ocorrer 2 fenômenos: Koch e listeria.<sup>11</sup> O tipo Koch é associado à menor proteção ou à seqüela da TB e caracteriza-se por contorno delimitado, consistência firme e sensibilidade dolorosa da endureção.<sup>11</sup> Por sua vez, o tipo listeria está associado ao efeito protetor do BCG, com diâmetro menor, contorno impreciso, consistência macia e ausência de sensibilidade dolorosa à endureção.<sup>11</sup> Quanto à sensibilidade do teste, ela será maior e diagnosticará mais infectados por *Mycobacterium tuberculosis* quanto mais próximo de 5 mm se situar o ponto de corte.<sup>11</sup> Isso pode levar ao aumento de números de falsos-positivos, com perda de especificidade. O contrário ocorre quando o corte possui valores mais elevados: ocorre perda da sensibilidade, com elevação dos casos falso-positivos e ganho na especificidade.<sup>11</sup> É método diagnóstico com várias limitações, a exemplo: testes falsos negativos em imunossupressão avançada, vacina com vírus vivos, algumas infecções virais e manejo inadequado do PPD; reações cruzadas com outras micobactérias não tuberculosas e vacinação com BCG levando a falso positivo; baixa especificidade; necessidade de, ao menos, 2 visitas por testes; ser operador dependente e falta de consenso no valor de corte (no Brasil é de 5 ou 10 mm, mas outras agências internacionais consideram até 15 mm, por exemplo).<sup>4,11</sup>

Todavia, embora existam outros métodos para detecção de ILTB, a PT é um dos mais adequados para o Brasil visto que, aparentemente, é o teste de eleição em países com alta prevalência de TB, pois um teste positivo teria maior valor preditivo positivo.<sup>4</sup> Além disso, a PT possui menor custo (R\$16,52 no SUS), tornando-o mais disponível.<sup>12</sup> Em contrapartida, os outros testes, baseados na liberação de interferon-gama (interferon gamma release assay – IGRA), tem custo de R\$ 67,99 no SUS e de R\$ 250-300 em laboratórios particulares.<sup>12,13</sup> Os IGRAs são feitos por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou ensaio do ponto imune adsorvente ligado à enzima (ELISPOT). Eles são mais específicos do que a PT pois

não possuem reação cruzada com cadeias da BCG ou com a maioria nas micobactérias não tuberculosas e são mais sensíveis, especialmente em pacientes imunocomprometidos.<sup>4</sup> Pela maior especificidade e conveniência logística, os IGRAs parecem ser mais adequados a países com baixa prevalência de TB, alta taxa de vacinação por BCG e boa fonte de recursos econômicos.<sup>4</sup> Porém, estudos indicam que não deve ser utilizado como forma única de descartar ILTB e o custo é grande limitador atualmente no Brasil.<sup>4</sup>

Confirmando diagnóstico de ILTB, no Brasil, existem 21 indicações para tratamento, sendo que uma delas é PT  $\geq 5$  mm ou IGRA positivo em uso de inibidor de TNF- $\alpha$  ou corticosteroides ( $> 15$  mg de prednisona por mais de 1 mês). O tratamento pode ser feito com isoniazida (dose de 5 a 10 mg/kg de peso, até dose máxima de 300 mg/dia por 9-12 meses) ou rifampicina (dose de 10 mg/kg de peso, até dose máxima de 600 mg por dia por 4-6 meses).<sup>14</sup> Grande parte dos estudos sugerem que se deve tratar apenas a ITBL por 1-2 meses e que, após isso, seria seguro iniciar os anti TNF- $\alpha$ .<sup>4,15</sup> Metanálise de 2017, que incluiu um estudo no Rio de Janeiro, sugere que o efeito protetor do tratamento de ILTB dure 1 década.<sup>16</sup> Todavia, é preciso atentar quanto à vigilância do paciente, principalmente durante e 6 meses após o tratamento de ILTB, pois pacientes com psoríase em uso de anti-TNF- $\alpha$  têm mais chances de apresentar manifestações atípicas de TB.<sup>4</sup> Dados da literatura indicam que o maior risco de ativação de ILTB é nos primeiros 6 meses de uso de imunobiológicos<sup>8</sup> e outro estudo prévio encontrou intervalos, respectivamente de 3 meses para infliximabe, 4-6 meses para adalimumabe e 11,5 meses para etanercept<sup>4</sup>. Na população estudada, o tempo médio entre início de imunobiológico e diagnóstico de ILTB foi de 25 meses. O paciente que teve diagnóstico de TB estava utilizando adalimumabe há 4 anos.

Por apresentarem risco maior de formas atípicas, graves e disseminadas, tanto pela psoríase como pelo tratamento com anti TNF- $\alpha$ <sup>16,17</sup>, esses pacientes devem ser pesquisados rotineiramente para ILTB. O impasse é que no Brasil não há ainda recomendação clara sobre a frequência na qual deve ser realizada pesquisa com PT e/ou IGRA. Alguns defendem que a realização periódica poderia gerar efeito *Booster*. Tal fenômeno ocorre por meio de reativação da resposta imunológica à tuberculina pelas células de memória, através de reforço do estímulo com intervalo de aplicação de 1-3 semanas.<sup>11</sup> É definido quando a segunda PT é  $\geq 10$  mm, com incremento de, no mínimo 6 mm em relação à primeira PT.<sup>11</sup> O intervalo estabelecido de 1-3 semanas, seria seguro realizar a PT anualmente, vista a possibilidade de reexposição ao agente.

## CONCLUSÃO

É necessário atentar-se para as doenças oportunistas que podem acometer pacientes em uso de terapia com anti TNF- $\alpha$ , sendo que a principal

delas é a TB. Considerando o Brasil um país endêmico para ela, seria de importância a existência de diretriz bem estabelecida, além de vigilância ativa.

Trabalho realizado na

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

#### Correspondência

Vitoria Ayumi de Almeida Koga

Email: vitoria\_ayumi@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Vitoria Ayumi de Almeida Koga

Metodologia: Anelise Rocha Raymundo

Supervisão: Vitor Loureiro Dias

Redação (revisão e edição): Adriane Reichert Faria

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso brasileiro de psoríase e guias de tratamento. SBD. 2012; [acesso 01 set 2020] P. 89–96
2. Rebellato PRO, Reichert-Faria A, Tarlé RG. Reativação de tuberculose no tratamento com imunobiológicos. JBM. 2012; v100
3. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. Kasiraman V, Atwan AA, Durojaiye OC, Kalavala M, Piguet V. Risk of tuberculosis with the use of anti-TNF medications in psoriasis: incidence, screening and management. Dermatol. Online J. 2014; doi\_23525
5. LONG DL, et al. Medicina Interna de Harrison. 19 ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed., 2017. 2v: 1102-1122
6. Organização Pan-Americana da Saúde [internet]. Tuberculose, [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=429:tuberculose&Itemid=463](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=429:tuberculose&Itemid=463) PAHO [acesso em 06 jun 2020]
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico 9. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. mar 2019;v:50
8. Pinheiro MM, et al. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline – A longitudinal analysis after using TNF  $\alpha$  blockers. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015; 110(7):921-928
9. Doherty SDD, et al. National Psoriasis foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. J Am Acad Dermatol. 2008; V59: doi:10.1016/j.jaad.2008.03.023
10. Maciel ELN, et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among primary health care workers in Brazil. Cad Saúde Pública. 2017; 33(12):e00154916
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica; 2014. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de recomendação do procedimento Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. CONITEC. 2020
13. Medscape [internet]. Disponível em <https://portugues.medscape.com/verartigo/6500963#:~:text=%22Enquanto%20o%20PPD%20custa%20menos,Estado%22%2C%20destacou%20o%20m%C3%A9dico.> [acesso 23 set 2020]
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
15. Dominguez J, Latorre I, Santin M. Diagnóstico y abordaje terapéutico de la infección tuberculosa latente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.11.014>
16. Beijing. Department of Dermatology. Friendship Hospital, Capital Medical, University Beijing, China. Screening for hepatitis B virus and tuberculosis infection in patients with moderate-to-severe psoriasis recruit for biological therapy in China. British Journal of Dermatology. 2019; 181:375-376
17. Nast A, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 2 – Special patient populations and treatment situations. J Dtsch Dermatol Ges. 2018 jun; 16(6):806-813 doi 10.1111/ddg.13538

## COVID-19: revisão sobre a doença, imunização e atuação de acadêmicos da área da saúde na campanha de vacinação

*COVID-19: review on the disease. Immunization and actuation of healthcare students in the vaccination campaign*

Milena Christine Krol do **NASCIMENTO**<sup>1</sup>®, Elise Souza dos Santos **REIS**<sup>1</sup>®, Celine Iris **MEIJERINK**<sup>1</sup>®, Erich Giuliano **LOCASTRE**<sup>1</sup>®, Angelica Campos Fernandes **ARAUJO**<sup>1</sup>®, Daniele Pacheco **MATIAS**<sup>1</sup>®, Mario Augusto Cray da **COSTA**<sup>1</sup>®.

### RESUMO

**Introdução:** A infecção pelo novo coronavírus é enfermidade que trouxe grandes impactos negativos para a população mundial a partir do ano de 2020. Nesse sentido, a vacinação se fez necessária para o retorno às atividades habituais e reduzir a incidência de morbimortalidade causada pela doença.

**Objetivo:** Avaliar a percepção discente acerca da ação de assistência à campanha de vacinação contra a Covid-19, compreendendo o impacto na formação e aprendizagem do profissional da área da saúde.

**Método:** Estudo quantitativo, transversal e descritivo, por meio de um questionário eletrônico de autoaplicação com 13 perguntas para estudantes participantes da "Assistência à campanha de vacinação em massa contra a COVID-19 em Ponta Grossa" avaliando qual foi a experiência e a percepção discente individual dentro da atividade.

**Resultados:** De 154 acadêmicos do setor da saúde que foram agentes ativos na vacinação contra a COVID, colaborando com a aplicação de 7.152 doses de vacinas e atuando diretamente nas campanhas e propagando os princípios de promoção, proteção e recuperação da saúde, 53 participaram da pesquisa. Eles contribuíram com o aumento da cobertura vacinal, aprimoraram seus conhecimentos e tiveram contato com a comunidade.

**Conclusão:** Devido à função didática e informativa dos profissionais de saúde, os acadêmicos se viram inseridos em um cenário em que o conhecimento aprofundado do assunto e o domínio da técnica em aplicação da vacina levaram a impacto significativo sobre a adesão da população à vacinação.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vacinação. Imunização. Coronavírus. Multidisciplinaridade.

### ABSTRACT

**Introduction:** Infection with the new coronavirus is a disease that has brought great negative impacts to the world population from the year 2020. In this sense, vaccination was necessary to return to usual activities and reduce the incidence of morbidity and mortality caused by the disease.

**Objective:** To evaluate the students' perception about the action of assistance to the vaccination campaign against Covid-19, understanding the impact on the training and learning of the professional health.

**Method:** Quantitative, cross-sectional and descriptive study, using a self-administered electronic questionnaire with 13 questions for students participating in the "Assistance to the mass vaccination campaign against COVID-19 in Ponta Grossa", evaluating the students' experience and perception individual within the activity.

**Results:** Of 154 academics in the health sector who were active agents in the vaccination against COVID, collaborating with the application of 7,152 doses of vaccines and acting directly in the campaigns and propagating the principles of health promotion, protection and recovery, 53 participated in the research. They increased vaccination coverage, improved their knowledge and had contact with the community.

**Conclusion:** Due to the didactic and informative role of health professionals, academics found themselves inserted in a scenario in which in-depth knowledge of the subject and mastery of the technique in vaccine application led to a significant impact on the population's adherence to vaccination.

**KEYWORDS:** Vaccination. Immunization. Coronavirus. Multidisciplinary.

## INTRODUÇÃO

**O** coronavírus, que pertence à família Coronaviridae e tem como material genético RNA de polaridade positiva é conhecido pela ciência desde 1937 e foi responsável por muitos casos insuficiência respiratória em 2002 e 2003, que levaram a 8.000 óbitos na época. No dia 31 de dezembro de 2019, foi identificado um novo coronavírus, também causador de infecção de vias aéreas inferiores, ao qual foi dado o nome de SARS-CoV-2.<sup>25</sup> Ele surgiu a partir de uma mutação do coronavírus e foi responsável por surto de infecções respiratórias primeiramente em Wuhan, na China e posteriormente disseminado mundialmente.<sup>30</sup>

Após a identificação desses casos em território chinês, foi sequenciado o genoma do vírus no dia 7 de janeiro de 2020, informação compartilhada com a OMS por meio de um banco de dados internacional 5 dias depois. Houve disseminação rápida e os casos propagaram-se pelo mundo exponencialmente.<sup>25</sup> O primeiro caso no Brasil foi confirmado no dia 27 de fevereiro de 2020 em São Paulo e desde então, até julho de 2022, houve aproximadamente 34 milhões de casos com 676 mil mortes no país.<sup>14</sup>

Foi observado que a enfermidade possui alta transmissibilidade, já que o vírus entra no organismo por meio das mucosas ou por aspiração do patógeno para as vias aéreas inferiores diretamente. Na célula, ele libera seu RNA que ocasiona a replicação viral e continuidade da infecção.<sup>25</sup> Ela causou quadro sanitário de grande impacto internacional, sem precedentes nos últimos 100 anos.<sup>7</sup> A OMS declarou o surto como sendo emergência de saúde pública de importância internacional, e em março de 2020 como pandemia.<sup>16</sup>

A enfermidade é multissistêmica, isto é, pode assumir diversas formas de apresentação, sendo classificada em leve, moderada, severa ou crítica.<sup>28</sup> O pior desfecho é a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) responsável por milhões de óbitos e oneração dos sistemas de saúde sem precedentes no mundo todo, devido à alta demanda de cuidados hospitalares e intensivos.<sup>6</sup> Os rins e o coração podem ser infectados e há o fenômeno chamado de "tempestade de citocinas", no qual há excesso de citocinas pró-inflamatórias que causam prejuízo aos órgãos, levando a sepse, lesões macrovasculares e óbito. Ademais, devido ao quadro hiperinflamatório, há inflamação vascular e instabilidade de possíveis placas de aterosclerose, ativando patologicamente a trombina e os fatores de coagulação, o que leva a trombose.<sup>21</sup> A variedade de sintomas ocorre porque o SARS-CoV-2 se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) em diversos tipos de células dentro do organismo hospedeiro e, então, o quadro sintomático será individual de acordo com o tipo de célula infectada. A ligação do vírus com o receptor da ECA-2 ocorre com o apoio da proteína Spike S, ocasionando a fusão do envelope do vírus com a membrana da célula do indivíduo.<sup>13</sup>

Possíveis comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes melito e doenças cardiovasculares têm a característica de agravar o quadro, já que elas prejudicam a imunidade e resposta da pessoa infectada

além de facilitar a entrada do patógeno no espaço intracelular.<sup>28</sup> Ademais, os efeitos da pandemia foram catastróficos na saúde mental da população.<sup>6</sup>

Assim sendo - observados todos os prejuízos e desafios que a COVID-19 trouxe para a população (impactos sanitários, socioeconômicos, culturais, científicos, políticos e éticos)<sup>18</sup> -, a ciência, em todo o mundo, procurou diminuir a disseminação do vírus e, então, os esforços foram voltados para a criação de vacina eficaz, visto que ainda não há método terapêutico específico para combater a doença.<sup>3</sup> Pesquisadores desenvolveram vacinas em tempo recorde, que são seguras e eficientes no combate ao vírus.<sup>29</sup> Os primeiros imunizantes ficaram prontos aproximadamente na metade do ano de 2020 e esse desenvolvimento rápido ocorreu devido ao fato de que vacinas contra os demais coronavírus já estavam sendo estudadas. Quando o SARS-CoV-2 surgiu, a tecnologia para enfrentar o coronavírus já existia e os cientistas a adaptaram.<sup>29</sup> No Brasil, a vacinação contra COVID-19 foi iniciada no dia 17 de janeiro de 2021. Diversas tecnologias foram desenvolvidas<sup>24</sup>, todas com o objetivo de indução de anticorpos contra a proteína viral de superfície Spike, que é essencial para o processo de endocitose do vírus.<sup>10</sup> As vacinas aprovadas no Brasil foram a Pfizer, AstraZeneca, Coronavac e Janssen.

Na vacina da Pfizer, os pesquisadores desenvolvem sinteticamente o RNA viral, que fará o indivíduo produzir a proteína Spike e então, desencadear resposta imune contra o coronavírus. A vacina conhecida como AstraZeneca, produzida pela Oxford, é uma vacina de vetor viral não replicante, isto é, o material genético de um adenovírus é substituído pelo RNA do coronavírus que é responsável por transcrever e traduzir a proteína Spike, contra a qual será gerada resposta imune. A vacina CoronaVac, é composta por cepas do próprio SARS-Cov-2 inativadas que fazem com que a resposta imune seja desencadeada. E, por fim, a vacina produzida pela farmacêutica Johnson & Johnson, conhecida com Janssen é de vetor viral não replicante. Ela é feita por meio de um adenovírus, para o qual é transferido um fragmento de material genético da proteína S, tornando-o capaz de produzir a proteína Spike, gerando uma resposta imune eficaz e rápida em um novo contato com o vírus.<sup>22</sup>

Na cidade de Ponta Grossa, PR, Brasil, a prefeitura solicitou ajuda da Universidade para que fosse promovida vacinação em massa com a dose de reforço para a COVID 19 na população do município. Dessa forma, para que as atividades fossem otimizadas e, também, para contribuir na formação profissional dos acadêmicos, foi optado por inserir os alunos da área da saúde na realização dessas atividades, por meio de projeto de extensão, incluindo os cursos de Medicina, Odontologia, Farmácia e Enfermagem.

De acordo com as Diretrizes Curriculares Nacionais do curso de Medicina, o médico deve ter formação geral, humanista, crítica, reflexiva e ética, com capacidade para atuar nos diferentes níveis de atenção à saúde, com ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação da saúde, nos âmbitos individual e coletivo, com responsabilidade social e compromisso com a defesa da cidadania, da dignidade humana, da saúde

integral do ser humano e tendo como transversalidade em sua prática, sempre, a determinação social do processo de saúde e doença.<sup>20</sup>

Nesse sentido, os projetos de extensão universitária devem atuar nos mais diversos espaços da sociedade para promover a formação completa do profissional de saúde generalista e defender o seu compromisso com a cidadania e saúde pública.

Este trabalho teve por objetivo avaliar qual foi a experiência e a percepção discente acerca da ação de assistência à campanha de vacinação contra a Covid-19, compreendendo o impacto na formação e aprendizagem do profissional da área da saúde.

## MÉTODO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa e registrado na Plataforma Brasil CAAE 57911922.6.0000.0105

A ação de vacinação com a dose de reforço contra a COVID-19 foi organizada pela Liga Pós-covid, que foi um projeto de extensão criado no curso de Medicina para auxiliar a população com informações a respeito da pandemia e prestar assistência em ações de prevenção e controle. A Prefeitura de Ponta Grossa solicitou à Universidade auxílio no mutirão no mês de janeiro de 2022 e então, a coordenação da Liga convidou acadêmicos da área da saúde, dos cursos de Medicina, Enfermagem, Farmácia e Odontologia a participarem. Foi organizado, então, pela coordenação da liga e por profissionais de Enfermagem e Medicina do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, um curso teórico sobre aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos da doença bem como descrição sobre a vacinação e impactos. Além disso, foi realizado treinamento prático sobre diluição e técnica de aplicação intramuscular das vacinas, bem como esclarecimento de dúvidas sobre o tema para levar informações à população. Após o treinamento, foi realizada a primeira ação no dia 29 de janeiro de 2022, na qual não houve limites de alunos para participação. A prefeitura, então, solicitou nova ajuda da Universidade para uma ação, que aconteceu 2 semanas após, para a qual foram disponibilizadas 25 vagas por período (manhã e tarde) para participação dos alunos, já que foi aplicado menos doses que na primeira ação. Houve a seguir uma terceira ação semelhante a anterior.

A pesquisa com os 154 acadêmicos foi realizada por questionário aplicado em formulário Google enviado no dia 20 de junho de 2022 aos acadêmicos participantes das ações que ficou disponível para preenchimento até o dia 1º de julho. Havia 13 perguntas pré-determinadas (Tabela 1) para dados pessoais e profissionais dos participantes, das atividades que executou durante a ação, e do impacto que o mutirão trouxe para sua formação. Foram convidados a participar acadêmicos do setor da saúde da Universidade Estadual de Ponta Grossa, que tinham ao menos uma das ações da "Assistência à campanha de vacinação em massa contra

a COVID-19 em Ponta Grossa". Dos 154 convidados, 54 responderam ao questionário.

**TABELA 1** - Perguntas aplicadas pelo questionário online

Questões aplicadas aos acadêmicos por meio de formulário online
Você concorda em participar da pesquisa de livre e espontânea vontade?
Qual sua idade?
Qual curso de graduação está cursando?
Qual ano do curso está cursando?
Qual o seu gênero?
Você participou da ação "Vacinação contra covid-19"?
Em quais dias participou do evento?
Você auxiliou no evento em quais funções?
Você participou do treinamento de vacinação e assistiu a palestra de vacinação realizada pelos organizadores do evento?
Em que você acredita que o treinamento foi útil?
Você acredita que participar das ações foi útil para sua formação acadêmica? (Notas de 0 a 10)
Você acha que a ação contribui para a comunidade e para a convivência entre acadêmico e comunidade? (Notas de 0 a 10)
A Liga Pós-Covid que promoveu o evento "Campanha de vacinação contra Covid-19", contribuiu para o seu aprendizado? (Notas de 0 a 10)

## RESULTADOS

O formulário aplicado foi respondido pelos 54 acadêmicos que participaram de ao menos uma das edições de vacinação. Deles, um aluno assinalou a opção "não" na questão que solicitava a concordância de livre e espontânea vontade em participar da pesquisa. Sendo assim, sua resposta foi excluída e o número total de respostas passou a ser 53.

De acordo com as respostas obtidas foi possível traçar o perfil dos estudantes participantes. Quanto à idade, a faixa etária mais prevalente foi a de 21 a 23 anos, que foi a selecionada por 19 (35,8%) dos alunos. Dentre os acadêmicos que responderam à pesquisa, 28 (52,8%) são do sexo masculino e 25 (47,2%) do feminino.

Em relação aos cursos de graduação, a maioria era da Medicina, com 49 (92,5%) das respostas, seguido da Odontologia com 4 (7,5%); a maior parte se encontrava no primeiro ou segundo ano das graduações.

Acerca das atividades desenvolvidas na vacinação, a maior parte dos estudantes relatou ter participado da aplicação de vacinas. Além disso, eles atuaram no cadastro das pessoas da comunidade que buscaram a vacinação, preparação das vacinas a serem aplicadas e na orientação e organização do mutirão. Os dados numéricos em relação a essas atividades estão resumidos na Tabela 2, divididos por sexo. A soma das respostas excede o número total de respostas, pois o mesmo acadêmico teve a possibilidade de desempenhar mais de uma função durante a ação.

**TABELA 2** - Divisão dos alunos, por sexo, por atividades que participaram

	Aplicação	Cadastro	Preparo	Orientação e organização
Masculino	28 (52,8%)	26 (49%)	14 (26,4%)	16 (30,1%)
Feminino	24 (45,2%)	16 (30%)	13 (24,5%)	9 (17%)
TOTAL	52 (98%)	42 (79%)	27 (50,9%)	25 (47,1%)

Os treinamentos que precederam os mutirões também foram foco de perguntas no questionário enviado aos alunos. A maior parte esteve presente no treinamento,

totalizando 48 (90,6%) da amostra. Destes, a maior parte afirmou que o preparo contribuiu, principalmente, para os conhecimentos técnicos sobre a aplicação da vacina, mas quantidade significativa afirmou que foi útil para seu conhecimento pessoal e em relação às orientações que deveriam ser passadas à comunidade (Tabela 3).

**TABELA 3** - Respostas dos acadêmicos da área da saúde acerca da utilidade do treinamento que precedeu a ação de vacinação

	Conhecimentos sobre a aplicação da vacina	Conhecimento pessoal	Orientações à comunidade	Não houve utilidade
Alunos	46 (95,8%)	42 (87,5%)	36 (75%)	2 (4,1%)
Total	48 (100%)	48 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

Os acadêmicos classificaram escala de 0 a 10, em que 0 significava “nada” e 10 “extremamente” útil aos 4 parâmetros: 1) utilidade da participação nas ações para a formação acadêmica; 2) contribuição das ações de vacinação para a comunidade e para o contato entre ela e o acadêmico; 3) contato multiprofissional e a interdisciplinaridade com acadêmicos e profissionais de outras áreas proporcionados pela participação no evento; e 4) contribuição da Liga Pós-Covid para o aprendizado.

Sobre a utilidade na formação acadêmica, a alternativa mais prevalente foi a 10, sendo a média das respostas calculada em 9,57. Quanto à contribuição das ações de vacinação para a comunidade, a grande maioria escolheu a opção 10 e a média das respostas nessa categoria foi 9,89. Em relação ao contato multiprofissional, a nota 10 também foi a mais assinalada, por 69,8% dos participantes, com média de 9,20. Sobre a contribuição da Liga Pós-Covid no aprendizado, a opção 10 foi assinalada por 36 (67,9%) e a média de respostas ficou em 9,26 (Tabela 4).

**TABELA 4** - Respostas dos acadêmicos

	Nota mínima	Nota máxima	Média	Desvio-padrão	Número de respostas
Utilidade para o desenvolvimento profissional	6	10	9,57	0,944	53
Contribuição para a comunidade vacinada	8	10	9,89	0,420	53
Vantagens do contato multiprofissional	1	10	9,20	1,630	53
Aprendizado teórico-prático	4	10	9,26	1,306	53

Ao final do formulário foi colocada uma pergunta aberta e opcional pedindo aos alunos que dessem suas sugestões e comentários, que recebeu 3 respostas sendo todas positivas, reforçando o ganho para o aprendizado dos acadêmicos e os benefícios à comunidade trazidos pelos mutirões e incentivando que mais ações do tipo sejam promovidas.

## DISCUSSÃO

No contexto da formação do profissional de saúde (médico, enfermeiro, farmacêutico e outros) há a necessidade de introduzir o acadêmico na vivência básica do serviço de saúde, aproximando a universidade do contexto geral socioeconômico e cultural do país. Dentro das competências obrigatórias do agente de saúde, está a promoção de saúde e a prevenção de doenças onde

na primeira, há o objetivo de transformar as condições do paciente que determinam o processo saúde-doença por meio de abordagem interdisciplinar e intersetorial. Na prevenção de doenças, há um alvo específico, como a COVID-19, e então o acadêmico deve ter conhecimento teórico acerca da incidência da história natural da doença.<sup>9</sup>

As ações que tratam das competências em relação à promoção de saúde são aquelas que estimulam a aplicação de valores éticos, a implantação de mudanças que tragam benefícios à saúde, o contato multidisciplinar, a habilidade de reivindicar melhores condições de saúde, a comunicação com a comunidade e a análise e identificação de situações de necessidade, planejamento e implementação de ações que visem o bem-estar e qualidade de vida dos pacientes.<sup>9</sup> Na atividade detalhada no artigo os estudantes puderam exercitar muitas das competências de promoção de saúde, além de prevenir especificamente a doença causada pelo novo coronavírus.

A ação descrita no presente trabalho, então, corroborou os princípios básicos da saúde pública e da formação técnica e humana de qualidade que deve ser ofertada na universidade pública aos alunos.<sup>11</sup> Os estudantes foram inseridos em um contexto real da prática em saúde, por meio da integração ensino-serviço-comunidade e através disso as possibilidades do acadêmico de problematizar a realidade e absorver conhecimentos técnicos aumentam significativamente. É de grande importância que eles compreendam e conheçam onde irão atuar como futuros graduados e a comunidade com a qual se relacionarão.<sup>2</sup> Proposta formativa como esta que privilegia a prática faz com que o acadêmico concretize seus conhecimentos e sua responsabilidade como futuro graduado e consolida os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>2</sup>

Em relação à faixa etária foi possível observar que havia prevalência de alunos entre 18-23 anos, dado que confirma o perfil nacional de estudantes de graduação. No país, o percentual de alunos com idade entre 25-29 anos matriculados em ensino superior está na faixa dos 18%, dado que se aproxima do encontrado no presente trabalho.<sup>1</sup> Essa distribuição demonstra que a maioria das pessoas que ingressam nas universidades o fazem nos anos imediatamente subsequentes após a conclusão do ensino médio.

Em relação ao gênero, foi possível observar que o número de estudantes do sexo masculino e feminino foi praticamente equiparado, com pequeno predomínio masculino (52,8% masculino vs. 48,2% feminino).

As atividades desempenhadas pelos alunos, que foram relatadas como preparo e aplicações de vacinas, cadastro, registro dos pacientes e orientação e organização trazem benefícios aos alunos, pois os cursos da área da saúde têm em sua grade curricular disciplinas que tratam do conhecimento, preparo e administração de medicamentos. Durante a atividade, o aluno realiza diversas atividades que o profissional de saúde desempenha no processo de prevenção e promoção à saúde, exercitando as habilidades aprendidas em cursos teóricos e assim, aprimorando seus conhecimentos práticos.<sup>3</sup>

Em relação aos treinamentos promovidos para os mutirões, eles foram aplicados como parte do processo

de educação dos profissionais da saúde, como iniciativa de capacitação. Na literatura, é estabelecido que os treinamentos dentro das organizações e espaços de saúde pública representam importante passo na busca por mudanças e melhoria na qualidade do serviço prestado. Os treinamentos fazem com que o profissional aprenda e aprimore seus conhecimentos teórico-práticos, representando mais segurança ao paciente, melhorando suas funções a serem realizadas e valorizando cada membro da equipe que constrói aquele trabalho.<sup>5</sup> No presente estudo, foi possível observar que a maioria dos acadêmicos (90%) esteve presente no treinamento, dado que é favorável para aprimorar os conhecimentos e tornar a ação mais segura à população.<sup>5</sup>

A prática profissional do estudante da área da saúde é importante contexto de aprendizagem e utilidade na futura prática com a comunidade. Inserir o aluno no ambiente prático é parte das diretrizes curriculares dos cursos da área da saúde e faz com que ele entenda os dilemas e desafios que serão vividos em seu futuro como profissional.<sup>2</sup> Aproximadamente 90% dos alunos classificaram a ação como muito útil ou extremamente útil, demonstrando que as ações que são feitas na realidade dos serviços em saúde possibilitam reconhecimento do aluno e entendimento da importância do conteúdo teórico em suas atividades práticas.

Além disso, um ponto importante na formação dos universitários, é o desenvolvimento de boa relação profissional-paciente, que é processo diverso e relevante de interação humana.<sup>11</sup> Nesse contexto, é importante que o estudante avalie o benefício de suas ações para seu paciente e o meio em que ele se encontra. Foi questionado acerca da contribuição da ação para a vida dos pacientes, e 92,5% assinalaram a opção máxima para definir a contribuição para a comunidade, enquanto os demais as opções 8 e 9, com média 9,89+/-0,42, ainda demonstrando percepção de que o benefício foi significativo. A Universidade propicia este contato multidisciplinar, principalmente em atividades como a descrita no presente trabalho, na qual 80% dos alunos avaliaram que o contato com outros profissionais trouxe benefício igual ou acima de 9 - média de 9,2 - demonstrando que há o conhecimento da necessidade de convivência harmônica e técnica para benefício da equipe e do paciente.

Por fim, os acadêmicos avaliaram o conhecimento teórico-prático que a Liga Pós-covid os proporcionou e a média dos resultados ficou em 9,26+/-1,306. Sabe-se que as ligas acadêmicas são projetos de extensão extracurriculares de atuação teórico-prática que trazem ao aluno empoderamento, contato multidisciplinar e reflexão em diversos temas. O processo de aprendizagem por meio de Ligas desperta nos estudantes interesse e a satisfação pelo conhecimento, o que pôde ser aqui observado.<sup>27</sup>

Um dos maiores desafios dos dias atuais para os cursos da área da saúde é aproximar aquilo que se ensina na graduação com o que faz parte do cotidiano dos profissionais de saúde. Ficou explícita, através dessa ação coletiva de vacinação contra a COVID-19, a importância da associação e adequação entre os conteúdos abordados no universo acadêmico e as necessidades e demandas da

comunidade. Esse processo de adequação acadêmico-profissional pelos alunos foi observado neste estudo, exigindo deles abordagem pautada na humanização, na integralidade e nos preceitos éticos de responsabilidade social.<sup>15</sup> Além disso, foi colocado em prática a ideia de que o acolhimento e a empatia presente no dia a dia dos profissionais possibilitam maior adequação por parte da população e, com isso, garantem maior resolutividade em relação às necessidades das comunidades assistidas. É propagada a ideia de que no currículo universitário exista carga horária exclusiva para a compreensão do desafio em consolidar um atendimento com integralidade.<sup>8</sup> Pelos resultados obtidos, pôde-se evidenciar impacto significativo da experiência aqui relatada para a formação dos discentes. Contribuiu ela para o aperfeiçoamento técnico, da relação profissional de saúde-paciente, na assistência à campanha de vacinação, para aumentar o número de pessoas imunizadas e, conseqüentemente, reduzir a morbimortalidade resultante da pandemia de COVID-19. Os resultados deste estudo demonstraram que é preciso avançar de modo que o ensino e serviço sejam considerados como processos interdependentes e com possibilidades de reflexões conjuntas.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

Com função didática e informativa dos profissionais de saúde, os acadêmicos se viram inseridos em um cenário em que o conhecimento aprofundado do assunto e o domínio da técnica em aplicação da vacina levaram a impacto significativo sobre a adesão da população à vacinação.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR, Brasil.

### Correspondência:

Milena Christine Krol do Nascimento  
E-mail: mc\_krol@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Contribuição dos autores

Conceituação: Milena Christine Krol do Nascimento  
Análise formal: Elise Souza dos Santos Reis  
Investigação: Celine Iris Meijerink  
Metodologia: Erich Giuliano Locastre  
Administração do projeto: Angelica Campos Fernandes Araujo  
Supervisão: Daniele Pacheco Matias  
Redação (esboço original): Mario Augusto Cray da Costa  
Redação (revisão e edição): Milena Christine Krol do Nascimento

## REFERÊNCIAS

1. Agência Brasil, EBC. Pedro Peduzzi. Mapa do Ensino Superior aponta maioria feminina e branca. 2020 [cited 2022 Aug 24] <https://agenciabrasil.ebc.com.br/educacao/noticia/2020-05/mapado-ensino-superior-aponta-para-maioria-feminina-e-branca>: Aline Leal.
2. Alves Batista N, Souza SH, Batista S. 4A Prática como Eixo da Aprendizagem na Graduação Médica. A formação médica na Unifesp: excelência e compromisso social [online]: Editora Unifesp: São Paulo 2008, pp. 101-15. ISBN 978-85-61673-66-6. [cited 2022 Aug 30] Available from: <https://books.scielo.org/id/q8g25/pdf/puccini-9788561673666-06.pdf>.
3. Antônio M, da Rocha N, Oliveira De Araújo T, Nobrega Silva Villar D, Luiz I, De V, et al. Vacinação COVID-19: importância, eficácia e relação com idosos. [internet]. 2021. [cited 2022 Aug 30] Available from: [https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/cieh/2021/TRABALHO\\_EV160\\_MD4\\_SA102\\_ID932\\_21092021164306.pdf](https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/cieh/2021/TRABALHO_EV160_MD4_SA102_ID932_21092021164306.pdf).
4. Barreto ACO, Rebouças CB de A, Aguiar MIF de, Barbosa RB, Rocha SR, Cordeiro LM, et al. Perception of the Primary Care multiprofessional team on health education. Rev Bras Enferm. 2019 Feb 1;72:266-73.

- [cited 2022 Aug 30]. Available from: <https://www.scielo.br/i/reben/a/9VjrMMcnrxDBrjK5rd9qXk/abstract/?lang=en>;
5. Bernardi Da Costa D, Domingues Garcia S, Terezinha M, Vannuchi O, do Carmo M, Haddad L. Impacto do treinamento de equipe no processo de trabalho em saúde: revisão integrativa impact of staff training in the health working process: an integrative review impacto de la capacitación del personal de la salud: una revisión integradora. *Journal of Nursing*. 2015. [cited 2022 Aug 30]. Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/13603/16430>.
  6. Campos MR, de Andrade Schramm JM, Emmerick ICM, Rodrigues JM, de Avelar FG, Pimentel TG. Burden of disease from COVID-19 and its acute and chronic complications: Reflections on measurement (DALYs) and prospects for the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2020;36(11). [cited 2022 Aug 30] Available from: <https://www.scielosp.org/article/csp/2020.v36n11/e00148920/en/>.
  7. Couto MT, Barbieri CLA, de Souza Amorim Matos CC. Considerations on covid-19 impact on the individual-society relationship: From vaccine hesitancy to the clamor for a vaccine. *Saude e Sociedade*. 2021;30(1). [cited 2022 Aug 30] Available from: <https://www.scielo.br/i/sausoc/a/rQFs3PMlgZprt3hkjMyS8mN/?lang=en>.
  8. de Lima Leandro Januário, de Assis Roberto Ramon Queiroz, Lima Júnior José Ferreira. FORMAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS E PROMOÇÃO DA SAÚDE: UMA ANÁLISE DAS DIRETRIZES CURRICULARES NACIONAIS PARA A GRADUAÇÃO EM MEDICINA. *Revista de Pesquisa Interdisciplinar* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 15];2:525 - 537. Available from: <https://cftp.revistas.ufcg.edu.br/cftp/index.php/pesquisainterdisciplinar/article/view/285>
  9. Duarte Lúcia Rondelo, et al. PROMOÇÃO DA SAÚDE: PERCEPÇÕES E VIVÊNCIAS DE ESTUDANTES DE MEDICINA E ENFERMAGEM. VII Congresso Nacional de Educação [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 15]; Available from: [https://editorarealize.com.br/editora/anais/conedu/2020/TRABALHO\\_EV140\\_MD1\\_SA17\\_ID5976\\_31082020221414.pdf](https://editorarealize.com.br/editora/anais/conedu/2020/TRABALHO_EV140_MD1_SA17_ID5976_31082020221414.pdf)
  10. Filho A de SV, Bianchetti BM, Peixer CM, Cordon MS, Rocha M de OF, Vasconcelos VCR. Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura / Covid-19 Vaccines: A Literature Review. *Brazilian Journal of Development*. 2022 Jan 10;8(1):1880-901. [cited 2022 Aug 30] Available from: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/42433>
  11. França Tavares de Souza, Diandra Lourenza Lopes de Oliveira I Gabriella da Silva Monteiro I Haiana Madeiro de Melo Barboza I Gustavo Piech Ricardo I Cl. A Atenção Primária na Formação Médica: a Experiência de uma Turma de Medicina Primary Care in Medical Training: the Experience of a Medicine Class. 2013 [cited 2022 Aug 30]. Available from: <https://www.scielo.br/i/rbem/a/RQgRiCVvjGj6W39DzTxD3Lj/?lang=pt>
  12. G1 Globo. Felipe Grandin, Thiago Reis, Vitor Sorano. Mapa da vacinação contra Covid-19 no Brasil. 2021 [cited 2022 Aug 29] <https://especiais.g1.globo.com/bemestar/vacina/2021/mapa-brasil-vacina-covid/> Editor Felipe Grandin, Fabio Tito, Gustavo Petró, Ricardo Gallo; Data de publicação
  13. Hickmann Maria Fernanda Grossi, Alexandre Rafael Costa Vieira, Morra Rafaela Oliveira Gallart, Pereira Tayane Vasconcelos, Barroso Shana Priscila Coutinho, Neto Miguel de Lemos, Alexandre Pedro Celso Braga. Fisiopatologia da COVID-19 e alvo farmacológico tromboimunológico. *Revista de Ciências da Saúde* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 29];32(3):30-34. Available from: <https://periodicos.furg.br/vitalle/article/view/12021>.
  14. Johns Hopkins University and Medicine. Coronavirus Research Center. [cited 2022 Aug 29] Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
  15. Júnior Claudio José dos Santos, Misael Jailton Rocha, da Silva Maria Rosa, Gomes Valmir de Melo. Educação Médica e Formação na Perspectiva Ampliada e Multidimensional: Considerações acerca de uma Experiência de Ensino-Aprendizagem: School-service integration in the training of nurses and doctors: the experience of FAMEMA. *Rev. bras. educ. med* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 16]; Available from: <https://www.scielo.br/i/rbem/a/xMzqhFrBvSnHMbpWTX43B/?format=html&lang=pt#>
  16. Lima Meiriany Arruda, Rodrigues Robson de Sousa, Delduque Maria Célia. Vacinação contra a Covid-19: avanços no setor da saúde no Brasil. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário* [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2022 Aug 16];11:48-63. Available from: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/846>
  17. Marin Maria José Sanches, Oliveira Maria Amélia de Campos, Otani Márcia Aparecida Padovan, Cardoso Cristina Peres, Moravcik Maria Yvette Aguiar Dutra, Conterno Lucieni de Oliveira, Braccialli Luzmarina Aparecida Doretto, Nunes Cássia Regina Rodrigues, Júnior Antonio Carlos Siqueira. A integração ensino-serviço na formação de enfermeiros e médicos: a experiência da FAMEMA. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2014 Mar 03 [cited 2022 Aug 15]; Available from: <https://www.scielosp.org/article/csc/2014.v19n3/967-974/pt/>.
  18. Matta R Gustavo Corrêa, et al. Os impactos sociais da Covid-19 no Brasil populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia [Internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2021 [cited 2022 Aug 15]. 221 p. DOI <https://doi.org/10.7476/9786557080320>. Available from: <https://books.scielo.org/id/r3hc2/pdf/matta-9786557080320.pdf>
  19. Melo Hildete Pereira de. Relações de Gênero na Educação Superior: uma análise do Programa Ciências sem Fronteiras. *Revista Interterritórios* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 9]; Available from: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/interterritorios/article/view/236736>
  20. Ministério da Educação. Diretrizes Curriculares Nacionais (DCNs) do Curso de Graduação em Medicina. Brasília: MEC; 2014. [cited 2022 Aug 29] Available from: [http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=15874-rces003-14&category\\_slug=junho-2014-pdf&Itemid=30192](http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=15874-rces003-14&category_slug=junho-2014-pdf&Itemid=30192)
  21. Nascimento Jorge Henrique Paiter, Gomes Bruno Ferraz de Oliveira, Júnior Plínio Resende do Carmo, Petriz João Luiz Fernandes, Rizk Stephanie Itala, Costa Isabela Bispo Santos da Silva, Lacerda Marcus Vinicius Guimaraes, Bacal Fernando, Hajjar Ludhmila Abrahão, Oliveira Gláucia Maria Moraes. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 15]; Available from: <https://www.scielo.br/i/abc/a/trCwvg8ncqMwRgn8Hq7Bbw/?lang=pt>
  22. OLIVEIRA, A.M. et al. Mecanismo de ação das vacinas utilizadas para a COVID-19 Atualmente Como Uso Emergencial no Brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. São Paulo, v.7.n.11. nov. 2021. [cited 2022 Aug 29] Available from: <https://periodicorease.pro.br/rease/issue/view/30>.
  23. Pan Hongxing, et al. Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *MEDRXIV* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 8]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21261026v1>
  24. Pang Junxiong, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141113/>.
  25. Pires Brito SB, Braga IO, Cunha CC, Palácio MAV, Takenami I. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2020 May 29;8(2):54-63. [cited 2022 Aug 29] Available from: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103209/2020\\_p-028.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103209/2020_p-028.pdf)
  26. Rocha Marcelo Antônio Nóbrega da, Marcelo Antônio Nóbrega da Rocha. VII Congresso Internacional de Envelhecimento Humano [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 24]; Available from: [https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/cieh/2021/TRABALHO\\_EV160\\_MD4\\_SA102\\_ID932\\_21092021164306.pdf](https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/cieh/2021/TRABALHO_EV160_MD4_SA102_ID932_21092021164306.pdf)
  27. Romaludo de Carvalho Araújo C, Evangelista Lopes R, Costa Oliveira A, Cintia Silveira N. RETEP Revista Tendências da Enfermagem Profissional ARTIGO ORIGINAL Contribuição das Ligas Acadêmicas para o processo ensino-aprendizagem na graduação em enfermagem Contribution of Academic Leagues to the teaching-learning process in undergraduate nursing. 2019. [cited 2022 Aug 29] Available from: <http://www.coren-ce.org.br/wp-content/uploads/2019/11/Contribui%C3%A7%C3%A3o-das-Ligas-Acad%C3%AAMicas-para-o-processo-ensino-aprendizagem-na-gradua%C3%A7%C3%A3o-em-enfermagem.pdf>
  28. Shakaib B, Zohra T, Ikram A, Shakaib M bin, Ali A, Bashir A, et al. A comprehensive review on clinical and mechanistic pathophysiological aspects of COVID-19 Malady: How far have we come? Vol. 18, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd; 2021. [cited 2022 Aug 29] Available from: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-021-01578-0>
  29. Silva Filho PS da P, Silva MJ de S, Fortes Júnior EJ, Rocha MML, Araujo IA, Carvalho ICS de, et al. Vacinas contra Coronavirus (COVID-19; SARS-COV-2) no Brasil: um panorama geral. *Research, Society and Development*. 2021 Jul 12;10(8):e26310817189. [cited 2022 Aug 30] Available from: [https://redib.org/Record/oai\\_articulo3334371-vacinas-contracoronav%C3%ADrus-covid-19-sars-cov-2-brasil-um-panorama-geral](https://redib.org/Record/oai_articulo3334371-vacinas-contracoronav%C3%ADrus-covid-19-sars-cov-2-brasil-um-panorama-geral)
  30. Silva Lillian Oliveira Pereira, Nogueira Joseli Maria da Rocha. A corrida pela vacina em tempos de pandemia: a necessidade da imunização contra a COVID-19. *REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS* [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2022 Aug 9]; Available from: <http://www.rbac.org.br/artigos/a-corrida-pela-vacina-em-tempos-de-pandemia-a-necessidade-da-imunizacao-contr-a-covid-19/>.

## Perfil epidemiológico de pacientes com injúria renal aguda e COVID-19 na primeira onda da pandemia no Brasil

*Epidemiological profile of patients with acute kidney disease and COVID-19 in the first wave of the pandemic in Brazil*

Andressa Caroline Martins de **SOUZA**<sup>1</sup>, Stella **MARCHIORO**<sup>1</sup>, Loyse **BOHN**<sup>1</sup>, Miguel Faret Almeida **OLIVEIRA**<sup>1</sup>, Bruno Siegel **GUERRA**<sup>2</sup>, Rafael Fernandes **ROMANI**<sup>3</sup>, João Luiz dos Santos **CARNEIRO**<sup>3</sup>, Miguel Carlos **RIELLA**<sup>3</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** A COVID-19 é doença multissistêmica que pode acometer o sistema renal, implicando em piores desfechos.

**Objetivo:** Analisar a prevalência de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes com COVID-19.

**Método:** Estudo transversal para analisar a relação da doença com sexo, idade, comorbidades, comparando com grupo controle.

**Resultados:** Foram analisados prontuários de pacientes internados por SARS-CoV-2, divididos em sem lesão renal e com lesão renal – com e sem hemodiálise. Cerca de 15% desenvolveu (IRA) como complicação, sendo 9,5% com hemodiálise. Tempo de internamento e ventilação mecânica, taxas de acometimento pulmonar, necessidade de UTI, valores de ureia e creatinina foram piores nos pacientes com IRA, além de que a mortalidade foi maior no grupo com IRA e hemodiálise (86%). A prevalência de IRA nos pacientes com COVID-19 foi maior nos acima de 50 anos, nos homens e nos portadores de hipertensão arterial.

**Conclusão:** Os pacientes com IRA tiveram piores desfechos e maior número de complicações.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19. Injúria renal aguda. Perfil de saúde.

### ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is a multisystem disease that can affect the renal system, resulting in worse outcomes.

**Objective:** To analyze the prevalence of acute kidney failure (AKI) in patients with COVID-19.

**Method:** Cross-sectional study to analyze the relationship of the disease with sex, age, comorbidities, comparing with control group.

**Results:** Medical records of patients hospitalized for SARS-CoV-2 were analyzed, divided into without kidney injury and with kidney injury - with and without hemodialysis. About 15% developed AKI as a complication, 9.5% with hemodialysis. Length of stay and mechanical ventilation, rates of pulmonary involvement, need for ICU, urea and creatinine values were worse in patients with AKI, and mortality was higher in the group with AKI and hemodialysis (86%). The prevalence of AKI in patients with COVID-19 was higher in those over 50 years of age, in men and in those with arterial hypertension.

**Conclusion:** Patients with AKI had worse outcomes and a greater number of complications.

**KEYWORDS:** COVID-19. Acute kidney injury. Health profile.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 possui curso que em geral manifesta-se como condição assintomática ou síndrome respiratória leve. No entanto, menos frequentemente, ocorre resposta inflamatória generalizada, evoluindo para lesões em diversos órgãos, sendo os rins um dos mais acometidos, após o sistema respiratório.<sup>1</sup>

A insuficiência renal aguda (IRA), que é definida com base em alterações de valores séricos de creatinina e volume urinário, como complicação da COVID-19 tem sido descrita desde os primeiros casos da doença e tem como hipóteses para seu desenvolvimento a ligação do Sars-CoV-2 no receptor da enzima conversora de angiotensina2 (ACE2)<sup>2</sup>, o desenvolvimento de necrose tubular aguda associada à lesão por citocinas inflamatórias secundárias à sepse<sup>2,3</sup> e até complicações causadas pelo tratamento para a COVID-19.<sup>3</sup> Os pacientes com IRA e COVID-19 têm pior morbimortalidade, com maior necessidade de UTI e uso de hemodiálise.<sup>4</sup> Além disso, muitos desses indivíduos são idosos e com comorbidades prévias, tornando-os críticos e de difícil manejo.<sup>1</sup>

Desse modo, o presente estudo teve por objetivo apresentar a prevalência de IRA em pacientes internados com COVID-19, em um hospital universitário descrevendo suas características clínicas e epidemiológicas, bem como realizar a comparação dos dados entre pacientes de três grupos diferentes: sem lesão renal aguda, com lesão e uso de hemodiálise e com lesão e sem hemodiálise.

Desse modo, o presente estudo teve por objetivo apresentar a prevalência de IRA em pacientes internados com COVID-19, em um hospital universitário descrevendo suas características clínicas e epidemiológicas, bem como realizar a comparação dos dados entre pacientes de três grupos diferentes: sem lesão renal aguda, com lesão e uso de hemodiálise e com lesão e sem hemodiálise.

## MÉTODO

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, sob o protocolo 4.166.918, Curitiba, PR, Brasil. Trata-se de um estudo transversal prospectivo, no qual foram analisados os prontuários de 440 pacientes positivos para COVID-19 e internados em hospital terciário, no período entre março e setembro de 2020. A amostra foi dividida em 3 grupos de pacientes: 1) que não desenvolveram IRA; 2) com IRA e sem hemodiálise; e 3) os com IRA e hemodiálise.

Os dados analisados foram: sexo biológico, idade, comorbidades prévias, tempo de internação, complicações, necessidade de hemodiálise, prescrição de drogas nefrotóxicas, terapia de anticoagulação, tomografia de tórax e resultados de exames laboratoriais bioquímicos e urina. Como desfechos primários considerou-se a alta hospitalar ou óbito.

Critérios de inclusão foram: pacientes comprovadamente infectados pelo SARS-CoV-2 (através do teste RT-PCR), maiores de 18 anos, e internados em hospital terciário, no período de março a outubro de 2020 e foram excluídos os que não foram internados e

aqueles hospitalizados após setembro de 2020.

## Análise estatística

Foi realizada utilizando variáveis categóricas, usando porcentagens e analisadas com o chi-quadrado. Variáveis contínuas foram resumidas usando média±DP ou medianas com dispersão (percentil 25<sup>o</sup>-75<sup>o</sup>) e comparadas usando teste ANOVA ou não paramétrico de Kruskal-Willis. Os potenciais variáveis com razão biológica plausível para inclusão em análises posteriores foram verificadas para normalidade usando o Shapiro-Wilk & Kolmogorov-Smirnov. Ainda, as variáveis contínuas foram postas de 0 ou 1 representando os valores abaixo ou acima do limite pré-estabelecido na literatura (chegar tabelas para valores específicos de referência); variáveis binárias também foram postas como de 0 ou 1 (ausente e presente respectivamente). O nível de 5% foi escolhido como nível de significância para todos os testes realizados. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software R e JAMOVI<sup>5</sup>.

## RESULTADOS

Os dados epidemiológicos dos 440 pacientes estão descritos na Tabela 1. Os dados dos 3 grupos foram divididos da seguinte forma: grupo 1 (com COVID-19 e sem lesão renal); grupo 2 (com COVID-19 e com lesão renal aguda, sem hemodiálise); e grupo 3 (com COVID-19, com lesão renal aguda, e com hemodiálise).

A média de idade dos pacientes foi de 56 anos, sendo que indivíduos que desenvolveram IRA tinham em média 68 (grupo 3) e 69 anos (grupo 2). A proporção de homens foi majoritária (>50%) em todos os grupos e no grupo 3 a porcentagem foi ainda maior (72,4%).

TABELA 1 - Características basais de pacientes com COVID 19

Característica	Média (±DP) ou Mediana (25-75) ou N (%)	Sem IRA	Com IRA e sem hemodiálise	Com IRA e com hemodiálise	p-valor
n total	440 (100%)	370 (84,3%)	40 (9,1%)	29 (6,6%)	
Idade	56 (1 - 102)	53 (1 - 102)	69 (33 - 91)	68 (46 - 82)	<001 *
>60 anos	259 (59%)	241 (65,1%)	11 (27,5%)	7 (24,1%)	<001 *
≥ 60 anos	180 (41%)	129 (34,9%)	29 (72,5%)	22 (75,9%)	<001 *
Sexo (masculino)	245 (55,7%)	201 (54,2%)	23 (57,5%)	21 (72,4%)	
<b>Tempo (dias)</b>					
Internamento	6 (1 - 66)	5 (1 - 66)	20 (4 - 44)	14 (3 - 58)	<001 ***
Tempo em ventilação mecânica	91 (20,7%) 2,09 (0 - 57)	40 (10,7%) 1,07 (0 - 57)	26 (65%) 4 (0 - 39)	25 (86%) 6 (0 - 30)	<001 *** <001 **
<b>Desfechos</b>					
UTI	155 (35,2%)	93 (25,1%)	33 (82,5%)	29 (100%)	<001 **
Óbito	54 (12,3%)	19 (5,1%)	18 (45%)	25 (86%)	<001 **
<b>Comorbidades</b>					
Diabete	110 (25,1%)	81 (22%)	17 (42,5%)	12 (41,4%)	<002 **
Hipertensão arterial sistêmica	173 (39,4%)	123 (33,2%)	31 (77,5%)	19 (65,5%)	<001 **
Doença pulmonar de base	46 (10,5%)	33 (8,9%)	10 (25,0%)	3 (10,3%)	0,007 **
Doença cardiovascular de base	39 (8,9%)	28 (7,6%)	5 (12,5%)	6 (20,7%)	0,041 **
Outras	176 (39,8%)	141 (38,1%)	27 (67,5%)	8 (27,5%)	<001 **

IRA=insuficiência renal aguda; \*ANOVA; \*\*Chi-squared; \*\*\*Kruskal-Wallis

O tempo médio de internamento foi de 6 dias. Os pacientes com IRA tiveram maior tempo de internamento; nos do grupo 2 foi de 20 dias; e no grupo 3 por 14 dias, sendo estes os com maior tempo em ventilação mecânica (6 dias). A taxa de uso de ventilação mecânica no grupo 3 foi de 86%, em comparação a apenas 10,7% do grupo 1. Ainda dentre os 440 pacientes, aproximadamente 35% foram internados em UTI, sendo que o grupo 2 e 3 corresponderam a 85% e 100% dos pacientes, respectivamente.

Além disso, a mortalidade com lesão renal aguda foi expressivamente maior. Pacientes em hemodiálise - grupo 3 - tiveram a pior parcela (86%), seguidos do grupo 2 (45%), enquanto que a taxa geral de mortalidade dentre todos os 440 pacientes foi de 12%; naqueles sem qualquer lesão renal foi de apenas 5%.

Da amostra analisada, cerca de 15% tiveram IRA como complicação, dentre esses, 9,5% necessitaram de terapia de reposição renal, devido às seguintes causas: anúria (5,7%), hiperpotassemia (5,2%), acidose (5%) e hipervolemia (1,6%). Os eventos clínicos mais comuns foram sepse, em 41 pacientes (9,4%) e tromboembolia pulmonar em 3 (0,7%). Nos indivíduos com IRA esses eventos foram mais frequentes; no caso de sepse chegou a 40% nos indivíduos sem hemodiálise e 55,2% nos com ( $p < 0,001$ ).

Com relação as comorbidades prévias, diabetes e hipertensão arterial sistêmica foram as mais prevalentes, sendo que no grupo 2 ocorreram os maiores índices (42% e 77,5%, respectivamente). Doenças pulmonares crônicas e cardiovasculares também foram descritas. Anti-hipertensivos, diuréticos, hipoglicemiantes foram frequentes, mas a maior taxa de uso foi de bloqueadores de receptores de angiotensina e diuréticos.

A mediana de creatinina sérica foi de 0,7 (0,5-1) mg/dl; dentre os pacientes com IRA os valores no grupo 2 foi de 3,08 (2,3 – 5,55) mg/dl e no grupo 3 foi 4 (3,4–7,8) mg/dl. O valor da mediana de ureia sérica foi de 44 (28-85) mg/dl, enquanto que naqueles com lesão renal tiveram expressivo aumento para 234 (171-265) mg/dl; nos com hemodiálise (grupo 2) foi de 168 (143-221) mg/dl. Proteinúria ocorreu nem 9,8% dos pacientes, sendo que o grupo com IRA e sem hemodiálise teve o maior índice (32,5%).

Com os fatores descritos acima, foi realizada análise univariada para o desfecho IRA – com ou sem hemodiálise (Tabela 2). Os fatores com significância para o desenvolvimento dessa comorbidade foram: idade 1,05 (95% CI [1,03 – 1,07]),  $p < 0,001$ ; internamento em UTI 26,47 (95% CI [11,70–59,87],  $p < 0,001$ ); sepse 34,59 (95% CI [15,33–78,01],  $p < 0,001$ ); diabetes 2,57 (95% CI [0,50–4,41],  $p = 0,031$ ); hipertensão 5,28 (95% CI [2,98–9,35],  $p < 0,001$ ); doença cardiovascular 2,31 (95% CI [1,09–4,89],  $p = 0,029$ ); e doença pulmonar 2,36 (95% CI [1,17–4,76],  $p = 0,016$ ),

Já com relação à análise logística multivariada, os preditores sofreram alteração estatística, sendo que se mantiveram com significância para o desfecho idade 1,02 (95% CI [1,00–1,05],  $p = 0,041$ ), UTI 12,40 (95% CI [5,07–30,31],  $p < 0,001$ ), sepse 15,25 (95% CI [5,60–41,47],  $p < 0,001$ ) e hipertensão 3,04 (95% CI [1,34–

6,90],  $p = 0,008$ ). O sexo biológico masculino foi de 1,81 (95% CI [0,85–3,88],  $p = 0,122$ ), diabetes 1,79 (95% CI [0,82–3,87],  $p = 0,138$ ), doença cardiovascular 1,07 (95% CI [0,37–3,07],  $p = 0,898$ ) e doença pulmonar 1,46 (95% CI [0,56–3,81],  $p = 0,437$ ) foram os preditores não significativos no modelo multivariado de análise. A hipertensão foi altamente associada com a ocorrência de IRA dentre os 440 pacientes com COVID-19 e hospitalizados.

**TABELA 2** - Análises univariada e multivariada para preditores de IRA, ajustada por idade e sexo

Preditor	Univariada		Multivariada	
	Odds Ratio (95% CI)	p-valor	Odds Ratio (95% CI)	p-valor
Idade (anos)	1,05 (1,03 – 1,07)	<0,001	1,02 (1,00 – 1,05)	0,041
Gênero (Masculino)			1,81 (0,85 – 3,88)	0,122
UTI	26,47 (11,70 – 59,87)	<0,001	12,40 (5,07 – 30,31)	<0,001
Sepse	34,59 (15,33 – 78,01)	<0,001	15,25 (5,60 – 41,47)	<0,001
Diabete	2,57 (1,50 – 4,41)	0,031	1,79 (0,82 – 3,87)	0,138
Hipertensão	5,28 (2,98 – 9,35)	<0,001	3,04 (1,34 – 6,90)	0,008
D, cardiovascular	2,31 (1,09 – 4,89)	0,029	1,07 (0,37 – 3,07)	0,898
D, pulmonar	2,36 (1,17 – 4,76)	0,016	1,46 (0,56 – 3,81)	0,437

IRA=insuficiência renal aguda

**TABELA 3** - Medicamentos de uso comum e nefrotóxicos utilizados na internação

Característica	Média (±DP) ou Mediana (25-75) ou n (%)	Sem IRA	Com IRA e sem hemodiálise	Com IRA e com hemodiálise	p-valor
n total	440 (100%)	370 (84,3%)	40 (9,1%)	29 (6,6%)	
<b>Medicamentos de uso comum</b>					
IECA	63 (14,3%)	44 (11,9%)	14 (35%)	5 (17,2%)	
BRA	85 (19,3%)	60 (16,2%)	13 (32,5%)	12 (41,4%)	<0,01**
Diuréticos	66 (15,0%)	49 (13,2%)	12 (30%)	5 (17,2%)	0,017**
Insulina	37 (8,4%)	23 (6,2%)	8 (20,0%)	6 (20,7%)	<0,01**
Metformina	67 (15,2%)	52 (14%)	8 (20%)	7 (24,1%)	
Outros	178 (40,5%)	146 (39,4%)	23 (57,5%)	9 (31%)	0,048**
<b>Drogas nefrotóxicas no internamento</b>					
Gentamicina	69 (15,7%)	35 (9,4%)	17 (43,6%)	17 (58,6%)	<0,01**
AINES	429 (97,5%)	366 (98,7%)	37 (92,5%)	26 (89,7%)	0,001**
Anestésicos	99 (22,5%)	43 (11,6%)	29 (72,5%)	27 (93,1%)	<0,01**
Contraste	36 (8,2%)	27 (7,3%)	4 (10%)	5 (17,2%)	
Amicacina	11 (2,5%)	8 (2,2%)	1 (2,5%)	2 (6,9%)	
Tazocina	12 (2,7%)	5 (1,4%)	2 (5%)	5 (17,2%)	<0,01**
Vancomicina	43 (9,8%)	20 (5,4%)	10 (25%)	13 (44,8%)	<0,01**
Furosemida	98 (22,3%)	51 (13,7%)	24 (60%)	23 (79,3%)	<0,01**

Foi analisado, também, o acometimento pulmonar pela COVID-19 na tomografia de tórax, sendo que o grupo 1 teve menores taxas, enquanto que as maiores - mais de 75% do parênquima pulmonar - foram vistas no grupo 3 (14%), seguidos do grupo 2 (12,5%), em comparação com apenas 5% dos do grupo 1. Os achados de imagem mais comuns foram: vidro fosco (78,6%), consolidações (32,5%) e espessamentos brônquicos (21,8%) e não houve diferença significativa entre os grupos.

Sobre as drogas nefrotóxicas utilizadas no internamento, em mais de 84% não houve desenvolvimento de lesão renal (Tabela 3). A classe mais utilizada foi a dos anti-inflamatórios não esteroidais. No entanto, medicamentos como vancomicina, gentamicina, anestésicos, tazocin e furosemida foram utilizados em maiores taxas dentre aqueles com lesão renal aguda. Heparina ou enoxaparina foi administrada em 91,8%

de toda a amostra, sem diferença significativa no uso de anticoagulantes entre os com e sem lesão renal aguda; a média de uso foi de 84,3% no grupo 1, 90% no grupo 2 e 98,6% no grupo 3.

## DISCUSSÃO

O acometimento renal como complicação da infecção pela COVID-19 é relativamente comum<sup>1,3</sup> e nossos resultados demonstraram esse impacto, visto que cerca de 15% dos pacientes ela desenvolveram IRA durante o internamento. Além disso, a IRA estava associada com maior severidade da COVID-19<sup>6</sup>, com maior necessidade de UTI já na admissão. O critério para definir que o paciente teve IRA neste estudo foi a realizada a partir dos critérios KDIGO<sup>7</sup>.

Embora exista heterogeneidade entre os valores de incidência de IRA em pacientes com COVID-19, em sua maioria, revisões sistemáticas demonstraram valores entre 8-17%<sup>4,8-10</sup> que corrobora com os dados encontrados neste estudo. Com relação ao sexo e idade, foram na maioria homens com mais de 50 anos<sup>10-12</sup> e também em homens maior presença de IRA e hemodiálise, seguindo a mesma proporção vista na literatura.<sup>3</sup> No entanto, não foi possível inferir estatisticamente em nosso modelo multivariado que o sexo masculino teve maiores chances de desenvolver IRA.

A possível relação entre COVID-19 e IRA é o mecanismo de infecção do Sars-CoV-2, através do receptor da ACE2, que possui alta expressão nos rins e, também, está presente nos pulmões, coração e intestino.<sup>2</sup> Assim, achados de autópsia demonstraram que o vírus pode infectar diretamente estruturas renais como o epitélio tubular e os podócitos, promovendo injúria tubular aguda – a causa mais comum para IRA em pacientes com COVID-19.<sup>2,3</sup> Além disso, há outras possíveis, como azotemia pré-renal, injúria tubular proximal, glomerulopatia, microangiopatia trombótica e complicações do tratamento para a COVID-19.<sup>3</sup>

O uso de drogas nefrotóxicas durante o tratamento para a COVID-19 como possível causa de IRA<sup>3</sup> não foi comum em nossa amostra, visto que mais de 84% dos pacientes que as utilizaram não tiveram acometimento renal. Entretanto, dentre os pacientes com IRA a porcentagem de uso desses medicamentos foi maior quando comparados com o grupo que não teve lesão renal. Esse fator, portanto, pode suscitar correlação entre medicamentos nefrotóxicos administrados durante o internamento pela COVID-19 e a ocorrência de IRA. No entanto, deve-se levar também em consideração que a injúria renal aguda é multifatorial e que muitos dos pacientes internados com COVID-19 desenvolveram essa afecção como reflexo da criticidade do quadro clínico estabelecido, visto que a IRA é complicação comum em pacientes hospitalizados e indivíduos em UTI<sup>13,14</sup>.

Ainda sobre o impacto da infecção do Sars-CoV-2 na enzima a ACE2, houve a dúvida no início da pandemia sobre o uso de medicamentos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona como fator de aumento da expressão da ACE2<sup>15</sup>, o que causaria pior prognóstico da COVID-19 nos usuários dessas drogas.<sup>16</sup>

Em nosso estudo, 14,3% fizeram uso de Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e 19,3% dos bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), sendo que 30% e 29%, respectivamente, desenvolveram IRA, o que pode estar associado ao fato de eles terem hipertensão, que é fator de risco para quadros complicados da COVID<sup>17</sup> e não com o uso dessas medicações. Até o momento, não há qualquer evidência que aponte a relação desses anti-hipertensivos com o surgimento de IRA, pelo contrário, estudos afirmam tanto o benefício do uso de IECA/BRA em pacientes hipertensivos com COVID-19<sup>16,18</sup> quanto à ausência de associação entre esses medicamentos e severidade ou mortalidade por COVID-19<sup>16,19</sup>.

Com relação ao número de óbitos, os dados corroboram para índices expressivamente maiores nos pacientes com IRA<sup>20,21</sup>, e sendo pior nos com lesão renal aguda que necessitaram de hemodiálise<sup>3</sup>. A necessidade de UTI também se apresentou mais frequente nos com lesão renal em decorrência da COVID-19<sup>22</sup>. No entanto, as variáveis UTI e sepse, embora apresentem valores com significância estatística, em nosso estudo tiveram grandes intervalos de sensibilidade, o que nos permite inferir que podem ser importantes preditores no desenvolvimento de IRA; porém, devido ao limitado número de pacientes não pode ser tido como um evento de alta probabilidade de ocorrência.

Com relação às comorbidades prévias, estudos as associam com o aumento da gravidade e mortalidade da doença. As mais frequentemente relatadas, assim como em nosso estudo, são hipertensão e diabetes.<sup>6</sup> Além disso, a presença de hipertensão foi importante preditor no desenvolvimento de IRA em nosso modelo uni e multivariado, sendo que indivíduos com ela tiveram chances 3 vezes maior de desenvolver IRA.

Esse estudo possui algumas limitações. Primeiro, a análise de pacientes de apenas um centro hospitalar brasileiro, com amostra limitada, em especial nos que desenvolveram lesão renal; isso pode conferir ausência de poder estatístico às nossas análises. Segundo, o uso de prontuários limita o estudo às informações contidas exclusivamente nos registros médicos. Também, não foi possível descrever os efeitos em longo prazo após a alta. Apesar dessas limitações, nosso estudo possui diversos pontos importantes. Foi brasileiro que realizou o acompanhamento desde os primeiros casos de COVID-19 na cidade em que foi conduzido até 5 meses depois e, além disso, analisou 3 grupos de pacientes, de modo a relacionar e descrever os impactos e complicações da COVID-19 no sistema renal.

## CONCLUSÃO

Foi encontrada prevalência de 15% de IRA em pacientes internado com COVID-19 no serviço hospitalar analisado. Eles apresentaram piores taxas de acometimento pulmonar, necessidade de UTI, tempo de internação e de ventilação mecânica e mortalidade, o

que indica complexidade do manejo clínico e seu pior prognóstico quando internados pela COVID-19.

#### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), Curitiba, PR, Brazil;

<sup>2</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR, Brazil;

<sup>3</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brazil.

#### Correspondência:

Andressa Caroline Martins de Souza

Email: andressa1martinsdesouza@gmail.com.

Conflito de interesse: nenhum

Financiamento: Parcialmente financiado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) do Centro Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Andressa Caroline Martins de Souza

Análise formal: Stella Marchioro, Miguel Faret Almeida Oliveira

Investigação: Loyse Bohn, João Luiz dos Santos Carneiro

Administração do projeto: Miguel Carlos Riella, Bruno Siegel Guerra

Redação (esboço original): Rafael Fernandes Romani

Redação (revisão e edição): Andressa Caroline Martins de Souza

## REFERÊNCIAS

- Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19.
- Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(10):619–31.
- Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):204-215.e1.
- Shao M, Li XM, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res [Internet]*. 2020;161:105107. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105107>
- R Core Team (2020). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2020-08-24).
- Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
- Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. 2020;1–10.
- Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med [Internet]*. 2020;52(7):345–53.
- Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Reports [Internet]*. 2020;5(8):1149–60.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–38.
- Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(11):1–12.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482–93.
- Wu L, Hu Y, Yuan B, Zhang X, Chen W, Liu K, et al. Which risk predictors are more likely to indicate severe AKI in hospitalized patients? *Int J Med Inform [Internet]*. 2020;143(August):104270.
- Alexandre J, Cracowski J, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. 2020;81:63–7.
- Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(10).
- Zhaohai Zheng, Fang Peng, Xu, Buyun, Jingjing Zhao, Liuc H. Clinical and conceptual comments on "Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis." *J Infect*. 2020;81(4):647–79.
- Laurentius A, Mendel B, Prakoso R. Clinical outcome of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in treatment of hypertensive patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Egypt Hear J*. 2021;73(1).
- Pranata R, Permana H, Huang I, Lim MA, Soetedjo NNM, Supriyadi R, et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(5):983–90.
- Brienza N, Puntillo F, Romagnoli S, Tritapepe L. Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 Infected Patients: A Meta-Analytic Study. *Blood Purif*. 2021;50(1):35–41.
- Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151–60.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(8):425–37.

## Impacto da cirurgia bariátrica no perfil lipídico e glicêmico em pacientes obesos: coorte histórica

*Impact of bariatric surgery on lipid and glycemic profile in obese patients: historical cohort*

Bárbara Vieira **SARDI**<sup>1,2</sup>, Carolina Alvin **PEREIRA**<sup>1,2</sup>, Gabriela Rodrigues **SALGUEIRO**<sup>1,2</sup>, Douglas Mesadri **GEWEHR**<sup>1,2</sup>, Jose Grespan **GUÉRIOS**<sup>1,2</sup>, Melissa Correa Gripp **LOPES**<sup>1,2</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** A obesidade é problema de saúde pública e tem como seu principal marcador o índice de massa corporal (IMC). Existem evidências consistentes de que o tratamento cirúrgico possui resultados mais favoráveis em relação à perda de peso e redução de comorbidades em comparação com intervenções comportamentais, principalmente nos casos de obesidade severa.

**Objetivos:** Avaliar os impactos da cirurgia bariátrica nos parâmetros antropométricos, metabólicos e bioquímicos em pacientes com obesidade.

**Métodos:** Estudo coorte retrospectivo com amostragem não probabilística por conveniência dos desfechos de pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica.

**Resultados:** Foi analisado um total de 75 pacientes, sendo que 69 (92%) mulheres, de raça branca (88%) e com idade mediana de 39 anos. Desse total 77,3% possuíam alguma comorbidade, sendo as mais prevalentes hipertensão arterial em 44% e dislipidemia em 22,7%. Foi encontrada diferença significativa entre o peso pré, pós-operatório de 3 meses e pós-operatório de 6 meses. Tanto o colesterol total como o LDL e a contagem de triglicerídeos tiveram decréscimo significativo no pós-operatório. O mesmo ocorreu com a glicemia em jejum, hemoglobina glicada e insulina.

**Conclusão:** A cirurgia bariátrica se mostrou eficaz na redução dos parâmetros antropométricos e metabólicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cirurgia bariátrica. Perfil glicêmico. Perfil lipídico. Obesidade.

### ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is currently a public health problem and its main marker is the body mass index (BMI). There is consistent evidence that surgical treatment has more favorable results in terms of weight loss and reduction of comorbidities compared to behavioral interventions, especially in cases of severe obesity.

**Objectives:** To evaluate the impacts of bariatric surgery on anthropometric, metabolic and biochemical parameters in patients with obesity.

**Methods:** Retrospective cohort with a non-probabilistic sampling for convenience of the outcomes of obese patients undergoing bariatric surgery based on the analysis of data from preoperative and postoperative medical records.

**Results:** A total of 75 patients were analyzed, of which 69 (92%) are white, female (88%) with a median age of 39 years. Of this total, 77.3% had some comorbidity, the most prevalent being hypertension in 44% and dyslipidemia in 22.7%. A significant difference was found between the weight preoperative, 3 months postoperative and 6 months postoperative. Both total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride count had a significant decrease in the postoperative period. The same occurred with fasting blood glucose, glycyated hemoglobin and insulin.

**Conclusion:** Bariatric surgery proved to be effective in reducing anthropometric and metabolic parameters, thus reducing the expression of comorbidities that accompanied patients undergoing this procedure.

**KEYWORDS:** Bariatric surgery. Glycemic profile. Lipid profile. Obesity.

## INTRODUÇÃO

**A** obesidade é doença crônica causada por múltiplos fatores, tendo como principal característica o excesso de gordura corporal. No mundo existem cerca de 250 milhões de pessoas sofrendo com sobrepeso ou obesidade, sendo que apenas no Brasil cerca de 82 milhões de pessoas estão apresentando essa condição. No Brasil, essa doença aumentou 67,8% nos últimos anos, tendo a maior taxa de crescimento entre adultos de 25 a 34 anos (84,2%) e de 35 a 44 anos (81,1%), sendo que 20,7% mulheres e 18,7% homens. Já em relação à obesidade infantil, o Ministério da Saúde e a Organização Panamericana da Saúde apontam que 12,9% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade têm obesidade, assim como 7% dos adolescentes na faixa etária de 12 a 17 anos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2021).

As doenças cerebrovasculares são responsáveis por cerca de 30% da mortalidade mundial, tendo o Brasil como um dos países com a maior taxa de mortalidade na América Latina, que tem como grande precursor a obesidade, demonstrada por diversos estudos como grande fator de risco para sua ocorrência, especialmente doença coronariana e acidente vascular cerebral (CERCATO et al. 2000; SOUZA et al. 2021).

Nos casos graves de obesidade, onde houve falha na adesão ao tratamento clínico, a cirurgia bariátrica é método muito eficaz, reduzindo a mortalidade e promovendo melhora clínica das comorbidades; porém, deve ser indicada somente através dos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, por meio da Portaria n. 424, de 19 de março de 2013 (BRASIL, 2013a), sendo eles o Índice de Massa Corporal (IMC), o insucesso no tratamento clínico longitudinal e a presença de comorbidades como diabetes melito (DM) e/ou hipertensão arterial sistêmica (HAS) (ZYGER; ZANARDO; TOMICKI, 2016).

Embora seja bom método para a redução do IMC e comorbidades, a cirurgia bariátrica deve ser avaliada com muita cautela, pelo fato de o pós-operatório apresentar deficiências nutricionais (ferro, cálcio, vitamina B12, vitamina D), necessitando na maioria das vezes de suplementação para prevenir problemas nutricionais e metabólicos (ZYGER; ZANARDO; TOMICKI, 2016).

Em relação às técnicas mistas, a derivação gástrica em Y-de-Roux, também chamada de gastroplastia com derivação gastrojejunal em Y-de-Roux, com ou sem anel de contenção, possui lugar de destaque referente à sua elevada eficiência e morbimortalidade reduzida, sendo a técnica mais utilizada atualmente. O método consiste na redução da capacidade gástrica para volume de aproximadamente 20 ml. O estômago e o duodeno remanescentes, assim como os primeiros 50 cm de jejuno, ficam excluídos do trânsito alimentar (ZEVE; NOVAIS; JÚNIOR, 2012). Como efeitos principais, tem-se a estimulação precoce do centro da saciedade e a melhora do ciclo da síndrome metabólica. A eficácia da técnica é de 75% de diminuição do excesso do peso inicial (SANTRY, 2005).

Os critérios de classificação para o sobrepeso e a obesidade segundo a Sociedade Espanhola para o Estudo da obesidade (SEEDO), divide em duas categorias a obesidade mórbida: entre 40 e 49,9 kg/m<sup>2</sup> ("obesidade mórbida"); e 50 kg/m<sup>2</sup> ("super obesidade mórbida"). A Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica (ASBS) e a Sociedade Espanhola de Cirurgia da Obesidade (SECO) adicionam uma terceira categoria correspondente ao IMC 60 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 1).

**TABELA 1** - Classificação da obesidade segundo valores de IMC

Baixo peso	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>
Peso normal	18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso grau I	25 – 26,9 kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso grau II	27 – 29,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau I	30 – 34,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau II	35 – 39,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau III	40 – 49,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau IV	50 – 59,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau V	60 kg/m <sup>2</sup>

Desde 2014 o Brasil vem presenciando aumento constante no número de operações bariátricas, ficando apenas atrás dos Estados Unidos da América em número de procedimentos (ANGRISANI et al. 2017). A grande maioria dessas operações foi feita através no Sistema Único de Saúde (SUS).

Existem evidências consistentes de que o tratamento cirúrgico da obesidade possui resultados mais favoráveis em relação à perda de peso e redução de comorbidades em comparação com intervenções não cirúrgicas (COLQUITT et al. 2003).

O Ministério da Saúde redefiniu as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade, sendo as seguintes: indivíduos que apresentem IMC 50 Kg/m<sup>2</sup>; indivíduos que apresentem IMC 40 Kg/m<sup>2</sup>, com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado, na Atenção Básica e/ou na Atenção Ambulatorial Especializada, por no mínimo 2 anos e que tenham seguido protocolos clínicos; indivíduos com IMC >35 kg/m<sup>2</sup> e com comorbidades, como alto risco cardiovascular, DM e/ou HAS de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo 2 anos e que tenham seguido protocolos clínicos.

O objetivo deste estudo foi realizar análise descritiva e longitudinal dos parâmetros metabólicos de pacientes no pré-operatório e pós-operatório de cirurgia bariátrica com seguimento de 6 meses.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil sob no. CAAE 33649520.8.0000.0103

### Casística

O trabalho consiste em um estudo coorte retrospectivo a partir de amostragem não probabilística por conveniência dos desfechos de pacientes obesos

submetidos à cirurgia bariátrica a partir da análise de dados pré-operatórios, pós-operatórios de 3 e 6 meses do Serviço de Cirurgia Bariátrica, do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil, do período entre junho de 2018 e março de 2020.

### Seleção de pacientes

Os critérios de inclusão foram de pacientes: entre 18-65 anos; ambos os sexos; e com IMC maior ou igual a 35 Kg/m<sup>2</sup>. Os critérios de exclusão foram de pacientes: não apresentando pelo menos um dos critérios de inclusão; que perderam seguimento durante os 2 primeiros anos pós-operatório; os vulneráveis; menores que 18 anos; mentalmente incapazes; gestantes; e com operação de revisão.

### Coleta de dados

O estudo foi constituído através da coleta de dados dos arquivos eletrônicos diretamente pelo computador do hospital, sem qualquer comunicação direta com os pacientes. Após a coleta dos dados, mantendo sua confidencialidade, foi feita análise sobre os temas pertinentes ao estudo.

### Análise estatística

Variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Como a normalidade foi rejeitada na grande maioria dos casos, optou-se por representar variáveis qualitativas pelas frequências absolutas e relativas, e variáveis quantitativas pela mediana e intervalo interquartil (primeiro e terceiro quartis). Para verificar o efeito do tempo sobre as variáveis analisadas, levando em conta a correlação existente entre observações de um mesmo indivíduo, foi ajustado modelo linear misto com intercepto aleatório associado ao indivíduo para cada uma das variáveis, considerando como covariáveis o tempo (codificando o pré-operatório em zero, pós de 3 meses em 1 e o pós de 6 meses em 2) e o tipo de operação. As análises foram realizadas utilizando o software R de computação estatística, considerando sempre o nível de 5% de significância.

## RESULTADOS

Os pacientes do estudo foram descritos quanto às suas características demográficas e epidemiológicas. No caso da variável idade, foi representada a mediana e o intervalo interquartil do total de pacientes, enquanto para as demais foram representadas as frequências absolutas e relativas (Tabela 1)

Para cada variável foi ajustado um modelo de regressão linear mista, com efeito aleatório associado a cada indivíduo. O tempo apresentou efeito significativo para todas as variáveis. O efeito significativo aponta que existe mudança nos valores ao longo do tempo.

### Comparação pré e pós-operatória

Foi encontrada diferença significativa entre o peso pré e pós-operatório, sendo que a mediana pós-operatória foi 21,8 kg a menos que a mediana de peso pré-operatório. O mesmo ocorreu com o IMC dos pacientes, que teve decréscimo mediano de 8,1 unidades (Tabela 2).

TABELA 1 - Análise demográfica

Variável	n	Mediana (IIQ)/Proporção
Idade	75	39 (29,5-50,5)
Sexo	Feminino	69 92,00%
	Masculino	6 8,00%
Raça	Branca	66 88,00%
	Negra	1 1,30%
	Parda	7 9,30%
Comorbidades	Depressão	9 12,00%
	HAS	33 44,00%
	DM	12 16,00%
	Dislipidemia	17 22,70%
	Outras	25 33,30%
Grau de Obesidade	Obesidade I (30 - 34,9)	5 6%
	Obesidade II (35 - 39,9)	25 35,7%
	Obesidade III (≥ 40)	38 50,6%
	Obesidade IV (≥ 50)	6 8%
Tabagismo	Sim	8 10,70%
	Não	52 69,30%
	Ex-Tabagista	15 20,00%
Tipo de operação	Bypass Y-de-Roux	74 98,70%
	Gastrectomia vertical	1 1,30%

Tanto o colesterol total como o LDL e a contagem de triglicerídeos tiveram decréscimo significativo ( $p < 0,001$ ) no pós-operatório. O mesmo ocorreu com a glicemia em jejum, hemoglobina glicada e insulina.

Foi apresentada diminuição significativa da glicemia de jejum, hemoglobina glicada e dosagem de insulina total no pós-operatório, indicando melhora importante do controle glicêmico das pacientes. Para cada variável foi ajustado um modelo de regressão linear mista, com efeito aleatório associado a cada indivíduo.

TABELA 2 - Comparação pré e pós-operatória de 3 e 6 meses

Variável	Pré-operatório	Pós-operatório (3 Meses)	Pós-operatório (6 Meses)	p (tempo)
Peso (Kg)	111 (102 - 118,2)	89,2 (80 - 102,8)	76,8 (66,9 - 92,8)	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	41 (38,2 - 44,3)	32,9 (29,8 - 36,9)	29 (25,7 - 33,8)	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	177,1 (156,2 - 216,4)	147 (133 - 190)	152 (138,5 - 170)	<0,001
LDL (mg/dL)	101,5 (86,7 - 145,3)	92,9 (74,9 - 126,4)	87 (74 - 101)	0,008
HDL (mg/dL)	46 (40,1 - 53,4)	39,3 (33,6 - 46)	47 (41,2 - 50)	0,171
Triglicerídeos (mg/dL)	142 (103,8 - 181)	102 (78,5 - 146,5)	104 (92,7 - 124,2)	<0,001
Glicemia em jejum (mg/dL)	87,9 (82 - 95,9)	81,5 (78 - 87)	82 (77 - 86)	0,008
Hemoglobina glicada (%)	5,5 (5,2 - 5,8)	5,1 (4,8 - 5,4)	5 (4,7 - 5,1)	<0,001
Insulina (uU/ml)	14,1 (9,3 - 18,7)	6,3 (2,9 - 8,2)	4,1 (3,4 - 5,2)	0,001

## DISCUSSÃO

O aumento na prevalência de obesidade vem ocorrendo exponencialmente nas últimas décadas, envolvendo ambos os sexos e todas as classes sociais e níveis culturais (WOLFE; KVACH; ECKEL, 2016). Estudos demonstram que até 80% dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica são mulheres em idade reprodutiva. Isso é corroborado pela nossa análise, que mostrou porcentagens ainda maiores, com 92% (n=69) dos pacientes sendo do sexo feminino. Essa maior proporção pode ser explicada devido à maior prevalência de

obesidade no sexo feminino, a maior preocupação das mulheres com a saúde ou, ainda, com a aparência física (ROTTENSTREICH et al. 2019; ZYGER; ZANARDO; TOMICKI, 2016).

Estudos indicam que a idade mediana dos pacientes que fazem essa operação é de 38,97 anos (variação, 16,20-63,60 anos), o que concorda com o nosso estudo, no qual a idade mediana foi de 39 (variação 29,5-50,5 anos) (BUCHWALD et al. 2004).

As disparidades raciais e étnicas são pronunciadas tanto na prevalência quanto no tratamento da obesidade já nos anos pré-escolares e fatores como genética, dieta, atividade física, fatores psicológicos, estresse, renda e discriminação, entre outros, devem ser levados em consideração (BYRD; TOTH; STANFORD, 2018). Estudos revisados descrevem as diferenças existentes e o impacto que a raça/etnia tem na prevalência da doença e no tipo de tratamento, principalmente no cirúrgico, como comprova esse estudo, em que 88% dos pacientes eram da raça branca, 9,3% da parda e apenas 1,3% da negra. É importante reconhecer que essas disparidades podem ser subprodutos de diferentes fatores negativos e desafios enfrentados pelas populações minoritárias, sendo importante diagnosticar a obesidade nesses grupos e deve-se garantir o acesso a modalidades de tratamento baseadas em evidências à medida que combatemos a desigualdade social. (GADDE; PRITHAM RAJ, 2017).

No Reino Unido, a obesidade tem o segundo maior impacto na saúde pública, logo depois do tabagismo (CAPEHORN; HASLAM; WELBOURN, 2016). Essa é estatística também verificada no Brasil. Essas duas condições são fatores de risco para diversas doenças (ENGIN; ENGIN; ENGIN, 2020; KEUM; GIOVANNUCCI, 2019; PERNAR et al. 2018; STAERK et al. 2017). Em nosso estudo, 10,7% (n=8) dos pacientes ainda tinham o hábito e 20% (n=15) eram ex-tabagistas, de modo que os fatores negativos se interrelacionam, gerando problemas ainda maiores à saúde pública e mostrando a necessidade do tratamento dessas condições para melhoria do sistema de saúde aos usuários.

Em relação às outras comorbidades, 77,3% (n=58) dos avaliados apresentavam uma ou mais doenças antes da cirurgia bariátrica. Apesar de todos os procedimentos bariátricos modernos terem fortes evidências de eficácia e segurança, pacientes com comorbidades, e especialmente aqueles com diabetes tipo 2, devem estar envolvidos em conversa de tomada de decisão compartilhada sobre os riscos e benefícios da operação; a decisão sobre realizá-la ou não deve ser conduzida por escolhas conjuntas (ARTERBURN et al. 2020). Doenças de cunho neuropsíquico, como distúrbios alimentares e transtornos de ansiedade ou mesmo depressivos, (presente em 12% dos nossos pacientes) são prováveis fatores de risco importantes à recidiva do ganho de peso mesmo após a cirurgia bariátrica, que ocorre em 20% a 30% dos operados logo nos primeiros anos (PAUL; VAN DER HEIDEN; HOEK, 2017; SARWER et al. 2019).

Quanto aos exames bioquímicos no pós-operatório, este estudo observou que a maioria apresentou diminuição estatisticamente ( $p < 0,001$ ) relevante dos níveis séricos de insulina, glicemia em jejum e hemoglobina glicada.

Esses resultados vão ao encontro de revisões de literatura atuais, que apresentam decréscimos importantes nos valores de exames laboratoriais e indicam melhora no perfil metabólico do operado (MAGOULIOTIS et al. 2017; PICHÉ et al. 2021).

Ainda, foi observado melhora estatisticamente significativa no perfil lipídico com redução de colesterol total, LDL e triglicerídeos. A redução mostrou-se relevante, pois estudos demonstraram maioria dos obesos graves com alterações lipídicas prévias, tendo sido encontrado perfil de dislipidemia em 22,7% (n=17) dos nossos pacientes, número que provavelmente subestima a realidade metabólica dos envolvidos. Melhoras significativas no perfil lipídico-lipoproteico após a operação ocorrem no início do período pós-operatório, antes da perda de peso, e persistem durante todo o acompanhamento (FEINGOLD, 2000; PICHÉ et al. 2021). Estudos ainda indicam que a própria microbiota intestinal se altere de forma benéfica, o que não foi avaliado nesta pesquisa (MAGOULIOTIS et al. 2017).

Embora a cirurgia bariátrica tenha sido pensada para o tratamento da obesidade mórbida, um dos avanços mais importantes no campo dela foi a publicação de evidências consistentes sobre seu efeito nos resultados do DM<sup>2</sup>. Até o ano de 2020, 12 estudos clínicos randomizados foram publicados, incluindo mais de 800 pacientes, comparando a terapia medicamentosa com a operatória para o tratamento do DM<sup>2</sup>. Destes, 11 mostraram a superioridade da operação para o controle glicêmico e remissão da doença. (CAVIN; BADO; LE GALL, 2017; DOUROS; TONG; D'ALESSIO, 2019), dados estes que corroboram com os achados deste estudo, no qual demonstrou-se redução estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) nas taxas de insulina, glicemia em jejum e hemoglobina glicada.

O mecanismo pelo qual tal efeito ocorre ainda não é totalmente compreendido, da mesma forma que não se sabe o motivo certo da depleção de insulina no paciente pós-bariátrica (DOUROS; TONG; D'ALESSIO, 2019). Dos aqui incluídos, 16% (n=12) apresentavam DM<sup>2</sup> previamente, sendo que o manejo do quadro no pré-operatório deve ser particularizado, já prevendo as alterações supracitadas no perfil glicêmico após a operação (KIM; KIM; SCHAFER, 2000; MULLA; BALOCH; HAFIDA, 2019).

Muitos estudos recentes compararam a gastrectomia vertical com o bypass gástrico por Y-de-Roux (BGR) para resultados no DM<sup>2</sup>. Metanálises de estudos observacionais descobriram que a maioria observa taxas mais altas de remissão diabética com BGR do que gastrectomia vertical. (PARK, 2019). Além disso, em estudos observacionais em longo prazo, há recidiva do DM<sup>2</sup> em 1/3 dos pacientes com BGR e 42% com gastrectomia vertical que inicialmente experimentaram remissão (ARTERBURN, 2013; MCTIGUE, 2020).

## CONCLUSÃO

Pôde-se concluir que foi encontrada diferença significativa entre o peso dos pacientes no pré e pós-operatório de 3 a 6 meses. A cirurgia bariátrica, em

seguimento de 6 meses, foi efetiva não só no tratamento da obesidade, mas também apresentou melhorias nos parâmetros metabólicos, como o controle glicêmico, colesterol total como o LDL e triglicérides.

Trabalho realizado na

<sup>1</sup> Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup> Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

#### Correspondência:

Carolina Alvin Pereira

Email: carolalvinpereira@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Bárbara Vieira Sardi

Análise formal: Carolina Alvin Pereira

Investigação: Douglas Mesadri Gewehr

Supervisão: Jose Grespan Guérios

Redação (esboço original): Melissa Correa Gripp Lopes

## REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV). IV ed. Draft: [s.n.].
2. ANGRISANI, L. et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obesity Surgery*, v. 27, n. 9, p. 2279–2289, 13 set. 2017.
3. ARQUIVO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. v. 116, n. 3, p. 516–658, 2020.
4. ARTERBURN, David E. et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obesity surgery*, v. 23, n. 1, p. 93–102, 2013.
5. ARTERBURN, D. E. et al. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. *JAMA*, v. 324, n. 9, p. 879, 1 set. 2020.
6. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SINDROME METABOLICA. Mapa da obesidade. Disponível em: <<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>>. Acesso em: 1 maio. 2021.
7. BENAIGES, D. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 41, p. 11804, 2015.
8. BORGES, J. L. C. et al. Obesity, Bariatric Surgery, and Vitamin D. *Journal of Clinical Densitometry*, v. 21, n. 2, p. 157–162, abr. 2018.
9. BRASIL. Portaria n. 424. Ministério da Saúde Brasília Gabinete do Ministério, 2013a.
10. BRASIL. Dislipidemia: Prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. 200, 2013b.
11. BRODE, C. S.; MITCHELL, J. E. Problematic Eating Behaviors and Eating Disorders Associated with Bariatric Surgery. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 42, n. 2, p. 287–297, jun. 2019.
12. BUCHWALD, H. et al. Bariatric Surgery. *JAMA*, v. 292, n. 14, p. 1724, 13 out. 2004.
13. BYRD, A. S.; TOTH, A. T.; STANFORD, F. C. Racial Disparities in Obesity Treatment. *Current Obesity Reports*, v. 7, n. 2, p. 130–138, 3 jun. 2018.
14. CABRAL, J. A. V. et al. IMPACT OF VITAMIN D AND CALCIUM DEFICIENCY IN THE BONES OF PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 29, n. suppl 1, p. 120–123, 2016.
15. CAPEHORN, M. S.; HASLAM, D. W.; WELBOURN, R. Obesity Treatment in the UK Health System. *Current Obesity Reports*, v. 5, n. 3, p. 320–326, 28 set. 2016.
16. CAVIN, J.-B.; BADO, A.; LE GALL, M. Intestinal Adaptations after Bariatric Surgery: Consequences on Glucose Homeostasis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 28, n. 5, p. 354–364, maio 2017.
17. CERCATO, C. et al. Risco cardiovascular em uma população de obesos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 44, n. 1, p. 45–48, fev. 2000.
18. CHANG, S.-W.; LEE, H.-C. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*, v. 60, n. 3, p. 237–244, jun. 2019.
19. CLIMENT, E. et al. Changes in the lipid profile 5 years after bariatric surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 14, n. 8, p. 1099–1105, ago. 2018.
20. COLQUITT, J. et al. Surgery for morbid obesity. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
21. COSTA, M. A. P. DA; VASCONCELOS, A. G. G.; FONSECA, M. DE J. M. DA. Prevalence of obesity, overweight and abdominal obesity and its association with physical activity in a federal University. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 17, n. 2, p. 421–436, jun. 2014.
22. DOUROS, J. D.; TONG, J.; D'ALESSIO, D. A. The Effects of Bariatric Surgery on Islet Function, Insulin Secretion, and Glucose Control. *Endocrine Reviews*, v. 40, n. 5, p. 1394–1423, 1 out. 2019.
23. ENGIN, A. B.; ENGIN, E. D.; ENGIN, A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environmental toxicology and pharmacology*, v. 78, p. 103411, ago. 2020.
24. FEINGOLD, K. R. Obesity and Dyslipidemia. [s.l.: s.n.].
25. GADDE, K. M.; PRITHAM RAJ, Y. Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice. *Current Diabetes Reports*, v. 17, n. 5, p. 34, 4 maio 2017.
26. GROSS, J. L.; FERREIRA, S. R. G.; OLIVEIRA, J. E. DE. Glicemia pós-prandial. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, n. 6, p. 728–738, dez. 2003.
27. GUO, W. et al. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. *Medical Science Monitor*, v. 25, p. 8371–8378, 7 nov. 2019.
28. HOWARD, M. L.; STEUBER, T. D.; NISLY, S. A. Glycemic Management in the Bariatric Surgery Population: A Review of the Literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 38, n. 6, p. 663–673, jun. 2018.
29. JELLINGER, P. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine Practice*, v. 18, n. Supplement 1, p. 1–78, mar. 2012.
30. KEUM, N.; GIOVANNUCCI, E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, v. 16, n. 12, p. 713–732, 2019.
31. KIM, T. Y.; KIM, S.; SCHAFER, A. L. Medical Management of the Postoperative Bariatric Surgery Patient. [s.l.: s.n.].
32. LANGER, F. B. et al. Sleeve Gastrectomy and Gastric Banding: Effects on Plasma Ghrelin Levels. *Obesity Surgery*, v. 15, n. 7, p. 1024–1029, 1 ago. 2005.
33. LESPESSAILLES, E.; TOUMI, H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Experimental Biology and Medicine*, v. 242, n. 10, p. 1086–1094, 19 maio 2017.
34. LIRA, N. S. et al. Análise do perfil lipídico de pacientes submetidos à gastrectomia vertical e à derivação gástrica em Y de Roux. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 45, n. 6, 10 dez. 2018.
35. MAGOULIOTIS, D. E. et al. Impact of Bariatric Surgery on Metabolic and Gut Microbiota Profile: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery*, v. 27, n. 5, p. 1345–1357, 6 maio 2017.
36. MELO, A. P. F. et al. Métodos de estimativa de peso corporal e altura em adultos hospitalizados: uma análise comparativa. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, v. 16, n. 4, p. 475, 27 maio 2014.
37. MILONE, L.; STRONG, V.; GAGNER, M. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy is Superior to Endoscopic Intra-gastric Balloon as a First Stage Procedure for Super-Obese Patients (BMI ≥50). *Obesity Surgery*, v. 15, n. 5, p. 612–617, 1 maio 2005.
38. MCTIGUE, Kathleen M. et al. Comparing the 5-year diabetes outcomes of sleeve gastrectomy and gastric bypass: the National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORNet) Bariatric Study. *JAMA surgery*, v. 155, n. 5, p. e200087-e200087, 2020.
39. MULLA, C. M.; BALOCH, H. M.; HAFIDA, S. Management of Diabetes in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Current Diabetes Reports*, v. 19, n. 11, p. 112, 4 nov. 2019.
40. MÜLLER, A. et al. Depression and Suicide After Bariatric Surgery. *Current Psychiatry Reports*, v. 21, n. 9, p. 84, 13 set. 2019.
41. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: National Academies Press, 1998.

- 42.** PARK, Chan Hyuk et al. Comparative efficacy of bariatric surgery in the treatment of morbid obesity and diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Obesity surgery*, v. 29, n. 7, p. 2180-2190, 2019.
- 43.** PARK, J. Y. Laparoscopic gastric bypass vs sleeve gastrectomy in obese Korean patients. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 44, p. 12612, 2015.
- 44.** PARROTT, J. et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 13, n. 5, p. 727-741, maio 2017.
- 45.** PAUL, L.; VAN DER HEIDEN, C.; HOEK, H. W. Cognitive behavioral therapy and predictors of weight loss in bariatric surgery patients. *Current Opinion in Psychiatry*, v. 30, n. 6, p. 474-479, nov. 2017.
- 46.** PERNAR, C. H. et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 8, n. 12, 2018.
- 47.** PICHÉ, M.-E. et al. Effects of bariatric surgery on lipid-lipoprotein profile. *Metabolism*, v. 115, p. 154441, fev. 2021.
- 48.** RÊGO, A. D. S. et al. Effect of sleeve gastrectomy on lipid parameters and cardiometabolic risk in young women. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 47, 2020.
- 49.** ROTTENSTREICH, A. et al. Maternal nutritional status and related pregnancy outcomes following bariatric surgery: A systematic review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 15, n. 2, p. 324-332, fev. 2019.
- 50.** SANTRY, H. P. Trends in Bariatric Surgical Procedures. *JAMA*, v. 294, n. 15, p. 1909, 19 out. 2005.
- 51.** SARWER, D. B. et al. Psychopathology, disordered eating, and impulsivity as predictors of outcomes of bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 15, n. 4, p. 650-655, abr. 2019.
- 52.** SCOTT, W. R.; BATTERHAM, R. L. Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 301, n. 1, p. R15-R27, jul. 2011.
- 53.** SHARIQ, O. A.; MCKENZIE, T. J. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surgery*, v. 9, n. 1, p. 80-93, fev. 2020.
- 54.** SMELT, H.J. M.; POUWELS, S.; SMULDERS, J. F. Different Supplementation Regimes to Treat Perioperative Vitamin B12 Deficiencies in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obesity Surgery*, v. 27, n. 1, p. 254-262, 12 jan. 2017.
- 55.** SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. *Cirurgia Bariátrica – Técnicas Cirúrgicas*. Disponível em: <<https://www.sbcm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>>. Acesso em: 8 maio. 2021.
- 56.** SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. [s.l.: s.n.].
- 57.** SOUZA, C. D. F. DE et al. Tendência da Mortalidade por Doenças Cerebrovasculares no Brasil (1996-2015) e Associação com Desenvolvimento Humano e Vulnerabilidade Social. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 1, p. 89-99, 27 jan. 2021.
- 58.** STAERK, L. et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation research*, v. 120, n. 9, p. 1501-1517, 28 abr. 2017.
- 59.** VASQUES, A. C. J. et al. Utilização de medidas antropométricas para a avaliação do acúmulo de gordura visceral. *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 1, p. 107-118, fev. 2010.
- 60.** WOLFE, B. M.; KVACH, E.; ECKEL, R. H. Treatment of Obesity. *Circulation Research*, v. 118, n. 11, p. 1844-1855, 27 maio 2016.
- 61.** ZEVE, J. L. DE M.; NOVAIS, P. O.; JÚNIOR, N. D. O. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. *Ciência & Saúde*, v. 5, n. 2, p. 132, 27 ago. 2012.
- 62.** ZHANG, C. et al. A Meta-analysis of 2-Year Effect After Surgery: Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity and Diabetes Mellitus. *Obesity Surgery*, v. 24, n. 9, p. 1528-1535, 10 set. 2014.
- 63.** ZYGER, I. T.; ZANARDO, V. P. S.; TOMICKI, C. Perfil nutricional e estilo de vida de pacientes pré e pós cirurgia bariátrica. *Scientia Medica*, v. 26, n. 3, p. 23707, 12 out. 2016.

## Efeitos morfológicos e funcionais renais do uso de aminoácidos de cadeia ramificada: estudo experimental em ratos

*Renal morphological and functional effects of branched-chain amino acids: an experimental study in rats*

Fernando Issamu **TABUSHI**<sup>1</sup>, Arthur Vinicius Vieira **LOPES**<sup>1</sup>, Vicente Magalhães de **MASI**<sup>1</sup>, Anna Victoria Valiente **ENGELHORN**<sup>1</sup>, Maria Paula Queiroz Isaac **HORBYLON**<sup>1</sup>, Andreia Akina **AKAMINE**<sup>1</sup>, João Gabriel Cavazzani **DOUBEK**<sup>1</sup>, Maria Angélica Baron **MAGALHÃES**<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** Atualmente, o uso dos aminoácidos de cadeia ramificada em dietas ergogênicas é indicado pelo seu potencial de aumentar o ganho de massa muscular em atletas e frequentadores de academias, estimular a secreção de insulina, reduzir a fadiga pós-exercício e diminuir o grau de lesão muscular.

**Objetivos:** Avaliar os efeitos morfológicos e funcionais renais decorrentes do seu uso em ratos.

**Método:** Foram estudados 24 ratos Wistar machos, distribuídos em grupo controle (n=12), que recebeu uma dose diária de 1 ml de água, e grupo estudo (n=12), que recebeu uma dose diária de 1 ml de solução em água contendo aminoácidos de cadeia ramificada. O experimento teve duração de 120 dias, sendo avaliada a função renal a cada 60 dias por meio da dosagem sérica de creatinina e ureia. Ao final do estudo, os animais foram submetidos à eutanásia e seus rins coletados para análise histopatológica.

**Resultados:** Não foram observadas diferenças (p<0,05) entre os grupos com relação aos parâmetros bioquímicos, como também não foram visualizadas alterações morfológicas ao exame histopatológico.

**Conclusão:** O uso de aminoácidos de cadeia ramificada na dose de 154 mg/kg/dia, durante 4 meses, não provocou alterações morfológicas e funcionais renais em ratos saudáveis.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aminoácidos de cadeia ramificada. Metabolismo rins. Suplementação alimentar.

### ABSTRACT

**Introduction:** Currently, the use of branched chain amino acids in ergogenic diets is indicated for their potential to increase muscle mass gain in athletes and gym goers, stimulate insulin secretion, reduce post-exercise fatigue and decrease the degree of muscle damage.

**Objective:** Evaluate the morphological and functional effects on kidneys, due to branched chain amino acids use in rats.

**Method:** 24 healthy Wistar male rats, were studied, distributed in control group (n=12), which received a daily 1 ml dose of water and study group (n=12), which received a daily 1 ml dose of a solution containing branched chain amino acids. Both administered by gavage. The duration of the experiment was 120 days, and renal function test trough creatinine and urea measurements were conducted every 60 days. At the end, the animals were euthanized and its kidneys collected to histopathological analysis.

**Results:** There were observed no statistically significant (p<0,05) differences in the laboratorial analysis between the two groups. Additionally, no morphological changes could be seen during the histopathological examination.

**Conclusion:** The branched chain amino acids supplementation with a daily dose of 154 mg/kg per day, during the period of 4 months, does not lead to morphological and functional disorders in healthy rats.

**KEYWORDS:** Branched chain amino acids. Metabolism. Kidneys. Dietary supplements.

## INTRODUÇÃO

O termo aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) refere-se à leucina, isoleucina e valina. Eles compõem 50% dos aminoácidos essenciais e, portanto, devem ser ingeridos por meio da dieta. Esses micronutrientes representam 35% de toda a proteína muscular. Além disso, estimulam – especialmente a leucina – a tradução do RNA-mensageiro em proteínas por meio da ativação do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Os AACR servem ainda como fonte de nitrogênio para a formação de outros aminoácidos.<sup>1</sup>

Atualmente, o seu uso em dietas ergogênicas é indicado pelo seu potencial de aumentar o ganho de massa muscular em atletas e frequentadores de academias, estimular a secreção de insulina, reduzir a fadiga pós-exercício e diminuir o grau de lesão muscular<sup>1</sup>. Além disso, a suplementação com eles pode apresentar efeitos benéficos no tratamento de pacientes com cirrose hepática, insuficiência renal crônica, sepse, câncer, trauma e queimaduras.<sup>2</sup>

Apesar de seus possíveis efeitos benéficos, a Universidade Americana de Medicina Esportiva e as Associações Dietéticas Canadense e Americana recomendam apenas dieta diária balanceada durante atividades físicas, sem a necessidade de suplementação alimentar.<sup>3</sup> Ademais, os efeitos adversos do uso prolongado dos AACR no metabolismo não são bem definidos na literatura, bem como a sua dose recomendada<sup>4</sup>. Outro ponto a se considerar é a influência do consumo deles na glicemia, pois, apesar do efeito sinérgico entre os AACR e a insulina no crescimento muscular, estudos demonstram que níveis elevados desses aminoácidos estão relacionados com o aumento no risco de diabetes tipo 2.<sup>5,6</sup> Além disso, seu uso em ratos com falência renal crônica, parece estar relacionado com aumento dos níveis de marcadores pró-inflamatórios e de fibrose no tecido renal.<sup>7</sup>

Apesar dos possíveis efeitos benéficos dos AACR nas situações descritas, faltam estudos para avaliar os possíveis efeitos deletérios da sua suplementação.<sup>2</sup> O rim, envolvido na metabolização inicial dos AACR, pode apresentar sobrecarga metabólica e evoluir com alterações morfológicas e funcionais em longo prazo.

Os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos morfológicos e funcionais renais decorrentes do uso de AACR em ratos.

## MÉTODOS

Este trabalho foi realizado de acordo com as normas técnicas de pesquisa e experimentação animal e com a Lei 11.794, de 8 outubro de 2008. O estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná sob o número 1435/2019.

Foram estudados 24 ratos machos da espécie *Rattus norvegicus*, cepa Wistar, provenientes do Biotério da Universidade Federal de Santa Catarina, com 2 meses de idade e peso superior a 350 g. Foram mantidos no biotério da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná,

Curitiba, PR, Brasil, sob o ciclo de luz e escuro a cada 12 h, onde receberam ração comercial para ratos (Nuvilab - Nuvital®) e água à vontade. Foram distribuídos aleatoriamente em gaiolas compartilhadas, com 3 animais por gaiola. Eles permaneceram em período de adaptação e observação do estado de saúde durante 20 dias precedentes ao início da pesquisa, que durou 120 dias. Durante o estudo, foram avaliados diariamente quanto ao apetite, fezes urina, estado de alerta e peso. Não houve perdas e nenhum animal apresentou complicações clínicas durante o experimento.

Os 24 ratos foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n=12). No grupo controle (GC), cada um recebeu 1 ml de água por dia, por meio de gavagem. Já os animais do grupo estudo (GE), receberam 1 ml, por dia, de uma solução aquosa contendo AACR, pelo mesmo método, na dose de 154 mg/kg.

Durante todo o estudo, foi utilizada a mesma marca de AACR na proporção de 2:1:1 de leucina, isoleucina e valina, respectivamente. Para a preparação das doses diárias, foi utilizada balança de precisão Analítica AG200-Gehaka®. Foi mensurado e separado em recipientes, 646,8 mg do suplemento, que equivale a dose total diária para os 12 animais. Esse processo foi repetido 120 vezes, correspondente ao total de 120 dias do experimento. A cada dia foi utilizado um dos recipientes contendo 646,8 mg de AACR. No momento da administração do suplemento a dose foi diluída em 12 ml de água utilizando pipeta. Com a solução preparada foi utilizada seringa de 1 ml para administrar a solução para cada animal do GE por gavagem.

Durante o período de acompanhamento, foram realizados exames hematológicos para avaliação da função renal, por meio de aferição de creatinina e ureia séricas. Para tanto, foram coletadas amostras de sangue, mediante punção na veia jugular. Foram realizadas 3 coletas de sangue durante todo o experimento no 1º, 60º e 120º dia.

No final, os animais foram submetidos a eutanásia por overdose anestésica de isoflurano via inalatória em dose 3 vezes maior que a utilizada para sedação (3-5%), e foram descartados de acordo com a rotina do biotério. Os rins de todos os animais foram removidos e encaminhados para confecção de lâminas e análise do laboratório de anatomopatologia. As peças anatômicas foram fixadas em formaldeído 10% e preparadas seguindo as técnicas histológicas de rotina. As lâminas foram preparadas com cortes de 4 µm e coradas com H&E.

Para verificação das hipóteses relacionadas com o aumento do metabolismo do rim pelo uso de AACR, na análise histológica, foram consideradas a presença de hipertrofia glomerular e das estruturas do néfron, como esclerose glomerular, hialinose, degeneração hialina, hialinose arteriolar e lesões de Kimmelstiel-Wilson.<sup>23,24</sup>

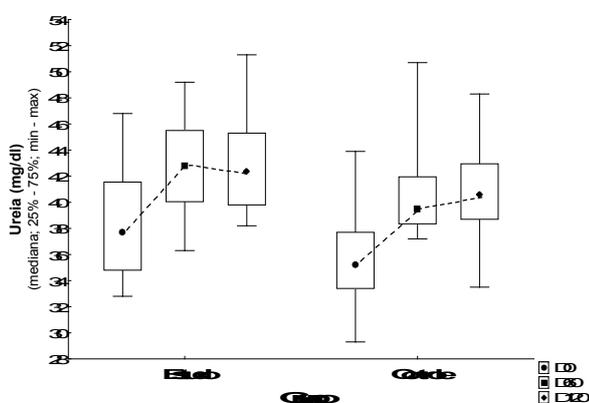
## Análise estatística

Os resultados dos parâmetros bioquímicos foram descritos por médias, desvios-padrão, mediana, valores mínimos e máximos. Para variáveis categóricas foram apresentados frequências e percentuais. A comparação dos grupos controle e estudo, em relação às variáveis

do estudo, foi feito usando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para a comparação das avaliações dos dias 0, 60 e 120, dentro de cada grupo, foi usado o teste não-paramétrico de Friedman. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Para as comparações múltiplas dos tempos de avaliação os valores de  $p$  foram corrigidos por Bonferroni. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0 Armonk, NY: IBM Corp.

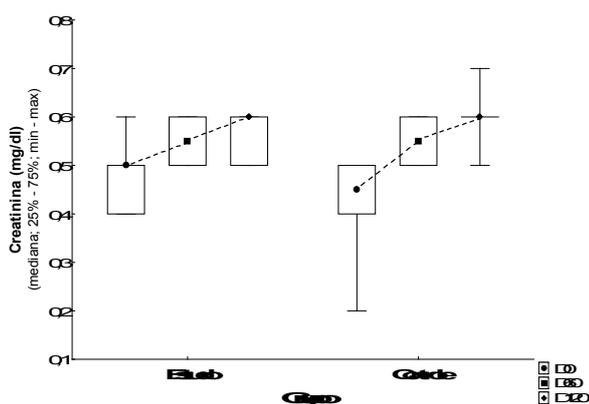
## RESULTADOS

Em relação aos valores de ureia, considerando o valor normal de referência de 11,4 a 19,30 mg/dl, tanto o GC quanto o GE apresentaram médias superiores aos valores de normalidade. Foi observada diferença entre os 2 grupos somente no momento D60 ( $p=0,014$ , Figura 1)



**FIGURA 1** - Representação da evolução da ureia grupo estudo x grupo controle

Quanto a creatinina, considerando o valor normal de referência de 0,2 a 0,8 mg/dl, não houve diferença entre os grupos em todos os momentos avaliados ( $p > 0,05$ , Figura 2)



**FIGURA 2** - Representação da evolução de creatinina grupo estudo x grupo controle

Após análise das lâminas histológicas confeccionadas não foram observadas quaisquer alterações tanto focais como globais em ambos os grupos. Os órgãos apresentavam morfologias anatômicas e não possuíam diferenças significativas entre o grupo controle e estudo (Figura 3).



**FIGURA 3** - Corte histológico de rim de um animal do grupo estudo, com aspectos normais (H&E 40x)

## DISCUSSÃO

Os AACR, leucina, isoleucina e valina, compõem um grupo de aminoácidos essenciais com propriedades ergogênicas, intimamente relacionados com o aumento da síntese proteica muscular. Devido a isso, ganharam destaque entre esportistas que buscam melhora do desempenho físico.

Ademais, as propriedades proteínogênicas delas, despertaram o interesse da comunidade científica, que busca entender o papel desses nutrientes como suplementação alimentar em doenças que cursam com proteólise e perda de massa muscular. Além disso, buscam compreender de maneira integral a relação dos AACR com os diversos sistemas do organismo humano e os possíveis prejuízos associados à sua metabolização.

Sabe-se, que os AACR passam por processo de transaminação inicial no rim e sistema musculoesquelético mediado pela enzima ATACR. Em seguida, sofrem ação do complexo enzimático DCCR, que possui ação predominante no fígado. Após a segunda reação o produto de cada aminoácido passa por vias finais diferentes. O aumento da síntese proteica fica à cargo da leucina, responsável por ativar o complexo mTOR, induzindo a transcrição de RNAm em proteínas.<sup>1</sup>

Estudos mostram que grande parte dos frequentadores de academias usam algum tipo de suplementação e que esta geralmente não é acompanhada profissionalmente. Além disso, a escolha e dosagem destes suplementos é feita de forma empírica, sem respaldo científico.<sup>11,12,13</sup>

Trabalhos mostram que aumento proteico na dieta, além do recomendado diariamente, não melhora o ganho muscular e a função física geral. Existe relação entre a secreção alterada de insulina e glucagon e dietas hiperproteicas, revelando possível via patogênica para o surgimento de diabetes melito ou disfunções no metabolismo da glicose.<sup>18</sup>

No presente estudo, não houve diferença entre os grupos em relação aos valores de creatinina. Já em relação a ureia, houve diferenças significativa somente no D60, porém que não se mantiveram em D120. É possível que tenha ocorrido sobrecarga renal devido à suplementação

com AACR aos 60 dias; porém, devido à alta capacidade de adaptação das células renais, esses valores podem ter se normalizado posteriormente. Não existe na literatura estudos experimentais que correlacionem função renal com a suplementação por AACR. Sabe-se, no entanto, que o rim, como forma compensatória, é capaz de aumentar a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal quando submetido à dieta hiperproteica. Por conta desses mecanismos, possivelmente, o órgão não sofreu alterações funcionais em função do excesso metabólico de AACR.<sup>7</sup>

Quanto às diferenças entre os momentos de avaliação, ambos os grupos apresentaram aumento dos valores de creatinina e ureia no decorrer do estudo, porém sem diferença entre eles. Esse aumento nos marcadores de função renal pode ter ocorrido devido à falta de jejum de pelo menos oito horas antes da coleta. Sabe-se que os valores de ureia sérica são muito sensíveis à dieta sofrendo alterações de acordo com o tipo e horário de alimento consumido. Além disso, ocorre aumento fisiológico nos valores de creatinina e ureia proporcional ao ganho de peso e massa muscular. O fato de essa diferença não ser significativa entre os dois grupos, mostra que essa elevação foi constante e não modificada pela dieta hiperproteica.<sup>26</sup>

Não foram encontradas alterações morfológicas nos rins do grupo estudo e controle. Esses dados sugerem que a suplementação com AACR durante 4 meses, na dose utilizada neste estudo, não cause alterações no parênquima renal, visíveis na coloração por H&E.

Esse resultado não corrobora outros estudos experimentais em condições semelhantes. Em estudo realizado com ratos com taxas de filtração glomerular reduzida, evidenciou-se, por imunistoquímica, aumento dos marcadores de fibrose tecidual, como alfa actina de tecido muscular liso, decorrentes da suplementação com AACR.<sup>7</sup> A avaliação imunistoquímica é mais sensível que o estudo por H&E e detecta alterações morfológicas mais precocemente. Isso pode explicar a razão de não terem sido encontradas alterações histológicas no presente estudo, já que foi realizada apenas análise por H&E. Além disso, é possível que a dose utilizada tenha sido insuficiente para causar lesões no parênquima renal de animais saudáveis durante o tempo avaliado. Porém, no referido artigo foi estudado o efeito da suplementação de AACR em animais já submetidos a nefrectomia parcial de 5/6. Portanto, os animais estudados não possuíam 2 rins funcionais, tornando-os mais sensíveis a fatores que causem sobrecarga renal.<sup>7</sup>

Os resultados demonstram que no decorrer de 120 dias de administração diária de AACR, alterações bioquímicas e morfológicas não puderam ser comprovadas em ratos em condições fisiológicas. Atribuímos a ausência de evidências a fatores como dose e posologia, tempo de estudo e metodologia utilizada.

Deve-se ressaltar que não é consenso na literatura a dose ideal, bem como a posologia de administração dos AACR. Nessa pesquisa, foi levado em consideração um estudo experimental que aponta a dose mínima efetiva para aumento plasmático de AACR, um dos poucos encontrados sobre o tema. No entanto, na prática, esse suplemento é consumido de maneira indiscriminada e

abusiva, seja de maneira isolada ou associada com outros produtos. O tempo de estudo deste trabalho pode ser insuficiente, quando comparado aos atletas que fazem uso de AACR por tempo indefinido.

Por fim, outros estudos demonstraram resultados diferentes quando realizados com outras colorações e avaliados por outros métodos.<sup>7</sup> Portanto, a administração de AACR pode ter outras repercussões com maior tempo de estudo, dose e em outras condições clínicas, como demonstra a literatura. Além disso, a avaliação morfológica limitada a coloração H&E impossibilita a visualização de marcadores de fibrose ou outras alterações de nível molecular, impedindo análise destes no tecido renal.

## CONCLUSÕES

O uso de aminoácidos de cadeia ramificada na dose de 154 mg/kg/dia, durante 4 meses, não provocou alterações morfológicas e funcionais renais em ratos saudáveis.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência:

Fernando Issamu Tabushi  
Email: ftabushi@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Contribuição dos autores

Conceituação: Fernando Issamu Tabushi  
Análise formal: Arthur Vinicius Vieira Lopes  
Investigação: Vicente Magalhães de Masi  
Metodologia: Anna Victoria Valiente Engelhorn  
Administração do projeto: Maria Paula Queiroz Isaac Horbylon  
Supervisão: Maria Paula Queiroz Isaac Horbylon  
Redação (esboço original): João Gabriel Cavazzani Doubek  
Redação (revisão e edição): Maria Angélica Baran Magalhães

## REFERÊNCIAS

1. Rogero M, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008;44(4):563-575.
2. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutrition & Metabolism*. 2018;15(1).
3. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, et al. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2009 Mar;41(3):709-731. DOI: 10.1249/mss.0b013e31890eb86. PMID: 19225360.
4. Harper, A. E., Miller, R.H. & Block, K. P. Branched-chain amino acid metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 1984;4:409-54
5. Flores-Guerrero J, Osté M, Kienecker L, Gruppen E, Wolak-Dinsmore J, Otvos J et al. Plasma Branched-Chain Amino Acids and Risk of Incident Type 2 Diabetes: Results from the PREVENT Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(12):513.
6. O'Connell T. The Complex Role of Branched Chain Amino Acids in Diabetes and Cancer. *Metabolites*. 2013;3(4):931-945.
7. Pillai S, Herzog B, Seebeck P, Pellegrini G, Roth E, Verrey F. Differential Impact of Dietary Branched Chain and Aromatic Amino Acids on Chronic Kidney Disease Progression in Rats. *Frontiers in Physiology*. 2019;10.
8. El Khoury D, Antoine-Jonville S. Intake of Nutritional Supplements among People Exercising in Gyms in Beirut City. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012;2012:1-12.
9. Moreira F, Rodrigues K. Conhecimento nutricional e suplementação alimentar por praticantes de exercícios físicos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2014;20(5):370-373.
10. Ruano J, Teixeira V. Prevalence of dietary supplement use by gym members in Portugal and associated factors. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2020;17(1).

- 
11. Cava T, Madruga S, Teixeira G, Reichert F, Silva M, Rombaldi A et al. Consumo excessivo de suplementos nutricionais entre profissionais atuantes em academias de ginástica de Pelotas, Rio Grande do Sul, 2012\*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2017;26(01):99-108.
  12. Attlee A, Haider A, Hassan A, Alzamil N, Hashim M, Obaid R. Dietary Supplement Intake and Associated Factors Among Gym Users in a University Community. *Journal of Dietary Supplements*. 2017;15(1):88-97.
  13. Radwan H, Hasan H, Ghanem L, Alnajjar G, Shabir A, Alshamsi A et al. Prevalence of Dietary Supplement Use and Associated Factors Among College Students in the United Arab Emirates. *Journal of Community Health*. 2019;44(6):1135-1140.
  14. Abo Ali E, Elgamel H. Use of dietary supplements among gym trainees in Tanta city, Egypt [Internet]. *PubMed*. 2022 [cited 4 September 2022]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28145991/>
  15. Goston J, Toulson Davisson Correia M. Intake of nutritional supplements among people exercising in gyms and influencing factors. *Nutrition*. 2010;26(6):604-611.
  16. Pallottini, Ana Carolina. Aminoácidos de cadeia ramificada: consumo dietético e associação com fatores de risco cardiometabólicos em residentes de São Paulo [dissertation]. São Paulo: University of São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2017 [cited 2022-09-04]. doi:10.11606/D.6.2017.tde-02082017-145210.
  17. Mittendorfer B, Klein S, Fontana L. A word of caution against excessive protein intake. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;16(1):59-66.
  18. Almeida C, Alvares T, Costa M, Conte-Junior C. Protein and Amino Acid Profiles of Different Whey Protein Supplements. *Journal of Dietary Supplements*. 2015;13(3):313-323.
  19. Garlick P, Grant I. Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *Biochemical Journal*. 1988;254(2):579-584.
  20. Li J, Jefferson L. Influence of amino acid availability on protein turnover in perfused skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1978;544(2):351-359.
  21. Shimomura Y, Yamamoto Y, Bajotto G, Sato J, Murakami T, Shimomura N et al. Nutraceutical Effects of Branched-Chain Amino Acids on Skeletal Muscle. *The Journal of Nutrition*. 2006;136(2):529S-532S.
  22. Park J, Tak W, Park S, Kweon Y, Jang S, Lee Y et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease. *Medicine*. 2017;96(24):e6580.
  23. Gross J, de Azevedo M, Silveiro S, Canani L, Caramori M, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-176.
  24. Smith M. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine*. 2011;2011:157-159.
  25. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple!. *Nephron*. 2017;136(4):302-308.

## Lesões musculoesqueléticas relacionadas ao trabalho em indivíduos em *home office* durante a pandemia COVID-19

*Musculoskeletal lesions work related in individuals at home office during COVID-19 pandemics*

Ana Paula **CRUPZACKI**<sup>1</sup>, Clara Ignácio Pessoa **PEREIRA**<sup>1</sup>, Thelma L **SKARE**<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** A pandemia COVID-19 e a implementação do isolamento social alteraram diversos postos de trabalho, mudando as profissões para home office. Isso favoreceu aparecimento de lesões por esforço repetitivo (LER).

**Objetivos:** Estudar o perfil de indivíduos com LER/DORT em home office durante a pandemia COVID-19.

**Método:** Constou de questionários online sobre dados sociodemográfico, condições de trabalho, sintomas osteomusculares, relação do desconforto com o trabalho e qualidade de vida pelo questionário SF-12.

**Resultados:** Cento e quatro indivíduos responderam ao questionário (74% mulheres, idade média de  $36 \pm 14,3$ ) e todos tinham algum tipo de desconforto ao trabalho que foi considerado importante em 29,8% e moderado em 42,3%. A área mais afetada foi a região de coluna cervical e ombros (70,1%) seguida pela coluna lombar (48%), punhos e mãos (42,3%) e membros inferiores (20,2%). A qualidade de vida estava correlacionada com idade ( $p=0,03$  para domínio mental e  $p=0,0005$  para domínio físico) mas não com o número de horas trabalhadas.

**Conclusão:** A maioria das lesões relacionadas ao trabalho apareceu em região de coluna e prejudicou a capacidade para o trabalho. Idade, mas não o número de horas trabalhadas, se associou com qualidade de vida física e mental.

**PALAVRAS-CHAVE:** LER. DORT. Pandemia.

### ABSTRACT

**Background:** Repetitive strain injuries (RSI) or musculoskeletal diseases associated to work (MDWR) may affect muscles, tendons, nerves and all structures in spine, upper and lower limbs region. The emergence of the COVID-19 pandemic, together with the implementation of restrictive measures such as social isolation has brought changes to various jobs, including the change of professions originally performed in person to the home office modality.

**Objective:** To study the profile of individuals with RSI/MDWR at home office during the COVID-19 pandemic.

**Methods:** This work was based on questionnaires answered online. Sociodemographic data, data on working conditions; musculoskeletal symptoms; relationship of discomfort with work and quality of life by the SF-12 questionnaire (12 Item Short Health Survey) were collected.

**Results:** One hundred and four individuals answered the questionnaire (74% women, mean age of  $36 \pm 14.3\%$ ) and all had some type of work discomfort that was considered important in 29.8% and moderate in 42.3%. The most affected area was the cervical spine and shoulders region (70.1%) followed by the lumbar spine (48%), wrists and hands (42.3%) and lower limbs (20.2%). Quality of life correlated with age ( $p=0.03$  for mental domain and  $p=0.0005$  for physical domain) but not with the number of worked hours.

**Conclusion:** Most work-related injuries appeared in the spine region and impaired work capacity. Age, but not the number of hours worked was associated with quality of physical and mental life.

**KEYWORDS:** Work-related injury. Musculoskeletal disease work related. Pandemics.

## INTRODUÇÃO

As lesões por esforços repetitivos (LER) ou doenças osteomusculares relacionadas ao trabalho (DORT) podem afetar músculos, tendões, nervos, vasos e todas as estruturas que contemplam a região dos membros superiores e inferiores.<sup>1</sup> Dentre os fatores que influenciam o seu aparecimento estão aqueles relacionados com as atividades executadas pelos indivíduos, exigência das tarefas, o ambiente de trabalho bem como sua organização.<sup>1</sup>

LER/DORT são caracterizadas como síndromes, e por isso não têm um diagnóstico específico relacionado ao Código Internacional de Doenças (CID-10). A complexidade desta entidade consiste no fato de ser multifatorial (fatores biomecânicos, organizacionais e psicossociais) e multidimensional (individual, grupal e social), além de constar com diversos sintomas e com múltiplas etiologias.<sup>1,2</sup> Além disso, as terapias propostas não têm resultados conclusivos e o prognóstico é impreciso.<sup>1</sup>

Geralmente, os fatores etiológicos conhecidos podem ser resumidos em relação a fatores ergonômicos e antropométricos, como posicionamentos, distância e tipos de equipamentos, excesso de jornadas de trabalho, falta de intervalos, posturas indevidas, força excessiva nas tarefas e sobrecarga estática e/ou dinâmica.<sup>3</sup>

O tratamento se inicia de maneira conservadora, afastando-se o profissional da atividade, analgesia, anti-inflamatórios, fisioterapia, reforço muscular e orientações gerais sobre a organização do trabalho. Em alguns casos, é necessário o tratamento cirúrgico. O prazo de tratamento e cura depende da resposta de cada indivíduo, sendo o tratamento ideal realizado por uma equipe multidisciplinar.<sup>3</sup>

A prevenção das LER/DORT deve ser feita a partir de medidas de gestão de risco, que deve contemplar correta de análise de risco, e estudo do ambiente de trabalho.

A pandemia do Covid-19 fez com que medidas de distanciamento social fossem efetuadas. Devido a isso, as corporações adotaram a forma remota para que seus trabalhadores pudessem dar sequência em suas atividades em casa, levando os trabalhadores a passar muitas horas sentados com a mesma postura em frente a computadores.<sup>4</sup> Isso pode favorecer o aparecimento de lesões nos músculos, tendões, articulações e nervos, que geram dores e impossibilitam a realização das tarefas.

Assim sendo, esta pesquisa se propõe a investigar o perfil de indivíduos com LER/DORT em home-office, identificando os locais mais comuns de seu aparecimento e as variáveis demográficas associadas. Tal conhecimento pode ser útil na prevenção deste problema.

## MÉTODO

Esta pesquisa tem delineamento transversal descritivo e foi realizada em indivíduos acima de 18 anos, que tiveram suas atividades presenciais substituídas pela forma remota. Foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, nº 50207221.0.0000.0103 e todos os participantes só preenchem o formulário online após concordar com os

termos de consentimento livre e esclarecidos.

A coleta de dados foi realizada pela internet via formulário Google, que foi devidamente divulgado nas redes sociais. Pessoas com dificuldades motoras por outras doenças que tenham trazido dano neurológico ou osteomuscular, indivíduos reumáticos e com operações ortopédicas em membros superiores foram excluídos.

O questionário constou de perguntas sociodemográficas, condições de trabalho, presença e localização de sintomas osteomusculares e relação do desconforto com o trabalho. Aplicou-se o questionário SF-12 (12-Item Short Form Survey) para medida de qualidade de vida física e mental.<sup>5</sup>

### Análise estatística

Os dados foram planilhados em tabelas de frequência e expressos em porcentagens. A correlação de qualidade de vida com idade do paciente e tempo de trabalho foi feita pelo teste de Spearman. A significância adotada foi de 5%. Utilizou-se o software GraphPad Prism versão 8.0.0 for Windows, San Diego, California USA, disponível em [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com), para os cálculos.

## RESULTADOS

Cerca de 104 pessoas responderam ao questionário: 74% do sexo feminino e 26% do masculino com idade média de 36,6±14,3 anos. Destes, 25% tinham ensino médio completo, 22,1% tinham curso superior completo, 42,5% tinham pós-graduação e 10,6% tinham mestrado ou doutorado.

Em relação a carga horária de trabalho, 14,4% dos respondedores trabalhavam de 4-6 h; 32,7% de 6-8 h; 31,7% de 8-10 h e 10,6% de 10-12h.

A Figura 1 mostra a autopercepção dos participantes em relação à capacidade de cumprir exigências físicas e mentais. Esta figura demonstra que a autoconfiança dos respondedores é maior quanto à capacidade física do que mental.

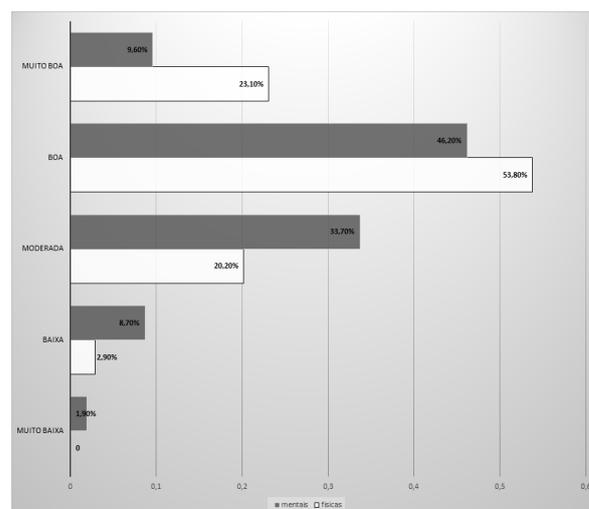
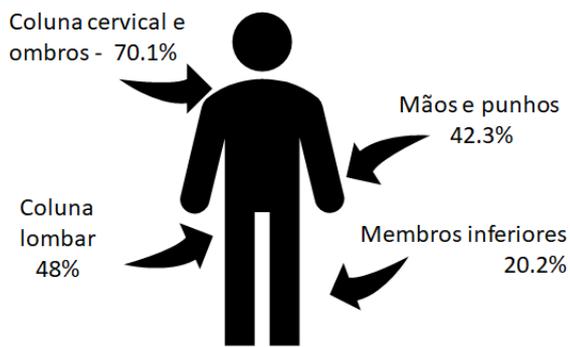


FIGURA 1 - Percepção dos participantes quanto à capacidade de cumprir exigências físicas e mentais no home office.

A prevalência das queixas dolorosas em relação à parte afetada do corpo está ilustrada na Figura 2 que mostra que a região mais afetada foi coluna cervical e ombros.



**FIGURA 2** - Locais mais afetados por LER/DORT de indivíduos em home office.

Alguma forma de desconforto muscular esquelético estava presente em todos os participantes da pesquisa. O desconforto foi descrito como insuportável em 1%, muito forte em 6,7%, forte em 22,1%, moderado em 42,3% e leve em 27,9%. Cerca de 63,4% dos afetados afirmou que o desconforto prejudicava a capacidade de trabalho.

A correlação do questionário SF-12 com idade e tempo de trabalho está na Tabela 1, na qual se observa que a idade influenciou modestamente e negativamente na qualidade de vida mental, mas modestamente e positivamente na qualidade de vida física.

**TABELA 1** - Correlação do tempo diário de trabalho e da idade dos participantes com qualidade de vida medida pelo SF-12

	R	IC-95%	p
<b>Saúde mental</b>			
Carga horária diária	-0,06	-0,25 a +0,13	0,51
Idade	-0,27	-0,44 a - 0,07	0,005
<b>Saúde física</b>			
Carga horária diária	0,13	-0,06 a 0,32	0,18
Idade	0,21	0,01 a 0,39	0,03

Quando os participantes foram questionados se acreditavam que estariam em condições de saúde de exercer home office nos próximos dois anos, 43,3% responderam que era provável que sim; 21,2% responderam que era improvável e 35,6% não tinham opinião formada.

## DISCUSSÃO

Os resultados da presente pesquisa indicam que existe alta porcentagem de indivíduos em home office com desconforto gerado pelo trabalho, sendo a região de coluna cervical e de ombros a mais afetada,

Com a pandemia da COVID-19 e a necessidade de se adotar medidas de distanciamento social, e as empresas tiveram que procurar formas de continuar suas atividades. Uma das soluções encontradas foi o home office.<sup>4</sup> Todavia o ambiente domiciliar nem sempre está devidamente preparado para a realização das tarefas solicitadas, o que pode causar problemas ergonômicos e de postura; a falta de separação de horas definidas de trabalho e lazer pode levar a ausência de pausas, o que é importante para evitar o LER/DORT.<sup>4</sup> Atividades sedentárias são as que mais se destacam devido à

ocorrência de posturas inadequadas, tarefas repetitivas e monótonas.<sup>6,7</sup>

No presente estudo cerca de 65% dos indivíduos afirmaram ter sintomas de moderados a graves e em 63% deles, estes sintomas prejudicavam o desempenho no trabalho.

Sabe-se que LER/DORT não é simplesmente lesão causada por um esforço repetitivo qualquer. As causas vão além dos sintomas físicos, abrangendo organização e dificuldades interpessoais. Estes pacientes podem apresentar evidências de depressão, ansiedade e angústia, que, entretanto, estão mais vinculados às situações de perda da identidade no trabalho, família e círculo social, e ao fato de apresentar entidade que requer tratamento longo, contínuo, incerto e de prognóstico indefinido.<sup>9</sup> Interessante, neste estudo, que quando questionados, os participantes afirmaram ter menos autoconfiança na capacidade mental de realizar as suas tarefas do que na física.

Ainda nesta pesquisa não foi possível correlacionar problemas de qualidade de vida com horas de trabalho. Todavia, a amostra estudada foi pequena e pode não ter tido força para demonstrar esta associação. Já a idade mostrou associação negativa com qualidade de vida mental e positiva com a saúde física. Ao se interpretar este dado é importante lembrar que a amostra estudada era bastante jovem, com idade média de 36 anos. A associação negativa do SF-12 mental com idade pode se dever ao fato de indivíduos mais jovens têm menos maturidade e menos experiências de vida. Por outro lado, a relativa juventude mostra que esta doença costuma afetar o trabalhador no ápice de sua atividade profissional, com importantes prejuízos para a sociedade. A amostra tinha grau de escolaridade muito bom e, portanto, era composta por pessoas que deveriam estar exercendo atividades laborais de maior responsabilidade, o que agrava a situação. Chiavegato et al.<sup>1</sup> Também observaram que estas síndromes costumam ocorrer majoritariamente entre indivíduos de 30-40 anos, corroborando com os presentes achados.

## CONCLUSÃO

É possível afirmar que indivíduos com sintomas musculoesqueléticos por home office durante a pandemia Covid-19 apresentaram queixas predominantes em coluna cervical e ombros; eram jovens; e mais da metade afirmam que estes sintomas prejudicavam a sua capacidade de trabalho.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup> Faculdade Evangélica Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesses: nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência:

Clara Ignácio Pessoa Pereira

Email: claraig\_pereira@hotmail.com.

### Contribuição dos autores

Conceituação: Ana Paula Crupzacki, Thelma L Skare

Investigação: Clara Ignácio Pessoa Pereira

Redação (revisão e edição): Thelma L Skare

---

## REFERÊNCIAS

1. Chiavegato Filho LG, Pereira JR A, LER/DORT: multifatorialidade etiológica e modelos explicativos, *Interface-Comunicação, Saúde, Educação*, 2004; 8 (14):149-162, <https://doi.org/10,1590/S1414-32832004000100009>,
2. Moraes PW, Bastos AVB, Os sintomas de LER/DORT: um estudo comparativo entre bancários com e sem diagnóstico, *Psicologia: Ciência e Profissão*, 2017; 37 (3):624-637, <https://doi.org/10,1590/1982-3703001862016>,
3. Araújo MA, Queiroz de Paula MV, LER/DORT: um grave problema de saúde pública que acomete os cirurgiões-dentistas, *Rev APS*, 2003; 6(2): 87-93,
4. Santos G, Posição sentada em época de pandemia: relação entre causa e efeito, *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*, 2020; 12: 1,
5. SilveiraMF,AlmeidaJC,FreireRS,HaikalDAS,MartinsAEBL,Propriedades psicométricas do instrumento de avaliação da qualidade de vida: 12-item health-survey (SF-12), *Ciênc, saúde coletiva*, 2013; 18 (7): 1923-31, <https://doi.org/10,1590/S1413-81232013000700007>,
6. Vitta A, Canonici AA, Conti MHS, Simeão, SFAP, Prevalência e fatores associados à dor musculoesquelética em profissionais de atividades sedentárias, *Fisioter, mov*, 2012; 25 (2): 273-280, <https://doi.org/10,1590/S0103-51502012000200004>,
7. Zapater AR, Silveira DM, De Vitta A, Padovani CR, Silva, JPC, Postura sentada: a eficácia de um programa de educação para escolares, *Cien Saúde Colet*, 2004;9(1):191-9, <https://doi.org/10,1590/S1413-81232004000100019>,
8. Brasil, Ministério da Saúde, Aumento de casos de doenças no INSS, Brasília: Ministério da Saúde; 2008,
9. Barbosa MAS, Santos RM, Trezza MCSF, A vida do trabalhador antes e após a lesão por esforço repetitivo (LER) e doença osteomuscular relacionada ao trabalho (DORT), *Rev, Bras, Enferm*, 2007; 60 (5): 491-496, <https://doi.org/10,1590/S0034-71672007000500002>.

## Análise do impacto da pandemia de COVID-19 no ensino em residências médicas de cirurgia geral

*Analysis of the impact of the COVID-19 pandemic on education in medical residences of general surgery*

C. ZENI NETO<sup>1,2</sup>, G. Rodrigues Alves CASTRO<sup>1,2</sup>, P. Hampel PIRES<sup>1,2</sup>, T. Dantas de SOUZA<sup>1,2</sup>, A. Varella POSTIGLIONI<sup>1,2</sup>, I.R. Pallu Doro PEREIRA<sup>1,2</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** Desde o início da pandemia da COVID-19 houve redução ou mesmo cessação de todas as atividades eletivas nos hospitais, como aulas e realização de procedimentos cirúrgicos não urgentes.

**Objetivo:** Avaliar o impacto da pandemia nas residências de Cirurgia Geral.

**Método:** Estudo observacional transversal, para levantar dados de questionários para avaliar o volume aproximado de operações realizadas pelos residentes e a percepção do desenvolvimento/retenção das habilidades cirúrgicas, com respostas obtidas por meio questionários tipo Likert, aplicados a médicos residentes em Cirurgia Geral durante um período pré-pandemia (2019) e/ou durante a pandemia de COVID-19 (2020).

**Resultados:** Observou-se diferença significativa no volume da realização de procedimentos eletivos no primeiro e segundo anos da residência. A maioria dos participantes concordou parcial ou totalmente com a afirmação "Houve prejuízo à minha formação na residência de cirurgia geral devido a pandemia de COVID-19?".

**Conclusão:** Este estudo demonstrou redução no volume de procedimentos eletivos, afetando o ensino na residência médica. São necessários estudos sobre o tema para que se proponha retificação nas lacunas de aprendizado dos profissionais afetados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Educação médica. Cirurgia Geral. Residência Médica. COVID-19.

### ABSTRACT

**Introduction:** Since the beginning of the COVID-19 pandemic, there has been a reduction or even cessation of all elective activities in hospitals, such as classes and non-urgent surgical procedures.

**Objective:** To assess the impact of the pandemic on General Surgery residencies.

**Method:** Cross-sectional observational study to collect data from questionnaires to assess the approximate volume of operations performed by residents and the perception of the development/retention of surgical skills, with responses obtained through Likert-type questionnaires, applied to resident physicians in General Surgery during a pre-pandemic period (2019) and/or during the COVID-19 pandemic (2020).

**Results:** There was a significant difference in the volume of elective procedures performed in the first and second years of residency. Most participants partially or totally agreed with the statement "Was there any damage to my training in the general surgery residency due to the COVID-19 pandemic?".

**Conclusion:** This study demonstrated a reduction in the volume of elective procedures, affecting teaching in medical residency. Studies on the subject are needed to propose rectification in the learning gaps of the affected professionals.

**KEYWORDS:** Medical education. General Surgery. Medical Residency. COVID 19.

## INTRODUÇÃO

O impacto que a pandemia do coronavírus (COVID-19) causou nos sistemas de saúde do mundo inteiro foi extremamente danoso.<sup>1</sup>

Ainda busca-se superar a escassez de recursos, a falta de equipamentos e o aumento constante dos números de pacientes críticos.<sup>1</sup> Além disso, esse impacto estendeu-se para a educação em saúde já que provavelmente criou-se déficit na formação dos profissionais de saúde, principalmente nas áreas cirúrgicas.<sup>2-6</sup>

O distanciamento social surgiu como eficiente estratégia para combater e reduzir a velocidade de disseminação do vírus, aumentando os desafios na vida social e na esfera trabalhista. Naturalmente, a concentração dos esforços foi direcionada às medidas de prevenção da propagação viral; porém, é importante também analisar e avaliar os efeitos desta crise na educação médica, treinamento cirúrgico e ensino em geral.<sup>5,6</sup>

Desde o início da pandemia, tivemos redução ou mesmo cessação de todas as atividades eletivas, como aulas e realização de procedimentos cirúrgicos não urgentes.<sup>1,2,5,7</sup> Ambulatórios tiveram o número de pacientes atendidos por dia reduzido, leitos cirúrgicos precisaram ser remanejados aos cuidados de pacientes com COVID-19, e conferências e seminários de atualização foram cancelados.<sup>2,7</sup> Além disso, vários residentes de programas cirúrgicos precisaram ser remanejados para cuidar de pacientes infectados pelo Coronavírus (Sars-Cov-2).<sup>1,2</sup>

Sugeriu-se nos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido, que algumas das obrigações curriculares fossem reduzidas durante a crise do COVID-19, ao mesmo tempo em que se permitiu que o maior número possível de estagiários progreda em seu treinamento dentro da normalidade.<sup>1</sup>

É nítido que os programas de residência em cirurgia enfrentam desafios na identificação de estratégias de ensino para superar a diminuição da experiência operatória associada à pandemia. Apesar das alternativas existentes para manutenção da educação, existe grande preocupação pelo fato de que estas medidas não podem substituir totalmente a perda de experiência cirúrgica real. Desta maneira, a pandemia coloca em foco a necessidade na melhoria dos dispositivos de simulação cirúrgica, tendo como meta programas virtuais mais realistas. Também será importante que, após o período de pandemia, o residente tenha prioridade na participação das operações e maior autonomia no centro cirúrgico.<sup>8</sup>

Por isso, faz-se necessário analisar o déficit na retenção e no desenvolvimento das habilidades cirúrgicas nos programas de residência médica da Cirurgia Geral no Brasil, principalmente pela perspectiva do residente, para que possíveis carências possam ser identificadas e um plano de contingência seja desenvolvido de acordo com estas necessidades.

Nesse intuito, este estudo visa analisar o impacto da pandemia de COVID-19 em residências de Cirurgia Geral de Curitiba e região metropolitana, PR, Brasil, por meio da avaliação de questionários sobre o volume

aproximado de operações realizadas pelos residentes e a percepção dos mesmos sobre o desenvolvimento de suas habilidades médico-cirúrgicas.

## MÉTODOS

Esta pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Secretaria Municipal de Saúde de São José dos Pinhais, sob parecer de número 5.265.563.

Trata-se de estudo observacional transversal, utilizando como base de dados as respostas obtidas por meio de questionários quantitativos e semiestruturados do tipo *Likert* com 5 níveis de concordância, aplicados a médicos residentes em Cirurgia Geral durante o período pré-pandemia (ano de 2019) e durante a pandemia de COVID-19 (ano de 2020). Fizeram parte da pesquisa, apenas residentes de Cirurgia Geral do primeiro e segundo ano que cursaram o programa de residência médica em 2019 e 2020, nos hospitais de Curitiba e Região Metropolitana, não sendo incluídos residentes de outras especialidades ou de outras localidades da federação.

Este estudo foi realizado com amostra por conveniência de 21 médicos residentes do primeiro e segundo ano do programa de residência médica em Cirurgia Geral nos hospitais de Curitiba e Região Metropolitana durante os anos de 2019 e 2020. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, eles tiveram acesso aos questionários eletrônicos elaborados via GoogleDocs nos quais foram analisados o número de procedimentos realizados por eles e o seu grau de concordância, por meio de escala do tipo *Likert*, em relação a aquisição de habilidades médico-cirúrgicas ao longo do programa.

A quantidade aproximada de procedimentos realizados por cada residente foi avaliada de acordo com o ano de formação conforme descrito na matriz de competências gerais do MEC (Tabela 1), por meio de um questionário onde o participante escolhia entre as seguintes opções para cada um dos procedimentos: não realizou o procedimento; realizou até 10 vezes; realizou de 10 a 20 vezes; realizou mais de 20 vezes.

**TABELA 1** - Matriz de competências – residência em Cirurgia Geral

R1	R2
Acesso venoso central	Laparotomia exploradora
Drenagem de abscessos	Laparoscopia e seus acessos
Biópsia de pele e/ ou linfonodal superficial	Colecistectomia aberta/vlp
Acesso à cavidade abdominal e fechamento	Apendicectomia aberta/vlp
Acesso a cavidade torácica	Gastrostomia
Herniorrafia umbilical	Enterectomia e enteroenteroanastomose
Traqueostomia	Colectomia parcial
Drenagem torácica	Ileostomia e colostomia
Cistostomia	Ooforectomia e ooforoplastia
Cirurgia de correção de hidrocele	Esplenectomia
	Herniorrafia incisional
	Herniorrafia inguinal

Fonte: <http://portal.mec.gov.br/publicacoes-para-professores/30000-uncategorised/71531-matrices-de-competencias-aprovadas-pela-cnm>

Em um segundo momento, o participante respondia o seguinte questionamento, adaptado para cada um dos procedimentos descritos anteriormente: “Considerando minhas habilidades obtidas durante a residência médica para realização do procedimento (nome do procedimento), estou apto a realização deste

procedimento sem supervisão. As respostas poderiam ser: discordo completamente; discordo parcialmente; não concordo e nem discordo; concordo parcialmente; concordo completamente.

Os resultados foram apresentados de maneira descritiva de acordo com as respostas obtidas no questionário, sendo analisados de maneira independente de forma comparativa entre si.

## RESULTADOS

### Primeiro ano de Cirurgia Geral – ano de 2019

Um total de 7 médicos residentes do primeiro ano em 2019 responderam o questionário de maneira completa. Obtendo-se os resultados demonstrados a seguir:

- Em relação à realização de Acesso Venoso Central, 57,1% (n=4) realizaram até 10 procedimentos, sendo que 71,4% (n=5) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Em relação à drenagem de abscessos, 57,1% (n=4) realizaram mais de 20 procedimentos. Do total, 71,4% (n=5) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- No que se refere à realização de biópsia de pele e/ou linfonodal, 100% (n=7) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos e 100% (n=7) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Quanto ao acesso à cavidade abdominal e fechamento da parede abdominal, 85,7% (n=6) realizaram mais de 20 procedimentos e 71,4% (n=5) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Em relação à herniorrafia umbilical, 57,1% (n=4) realizaram entre 10 e 20 procedimentos e 71,4% (n=5) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Acerca de traqueostomia, 42,9% (n=3) realizaram mais de 20 procedimentos e 42,9% (n=3) até 10 procedimentos. Apenas 28,6% (n=2) consideraram-se totalmente aptos para realização do procedimento.
- Em relação à drenagem torácica, 57,1% (n=4) realizaram mais de 20 procedimentos. Do total, 85,7% (n=6) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.

### Primeiro ano de Cirurgia Geral – ano de 2020

Um total de 7 médicos residentes do primeiro ano em Cirurgia Geral no ano de 2020 responderam o questionário de maneira completa, obtendo-se os resultados a seguir:

- Em relação à realização de acesso venoso central, 42,9% (n=3) realizaram mais de 20 procedimentos. Considerando as habilidades obtidas com o treinamento realizado, 57,1% (n=4) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Em relação à drenagem de abscessos, 57,1% (n=4) realizaram mais de 20 procedimentos, e 100% (n=7) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Em relação à realização de biópsia de pele e/ou linfonodal, 57,1% (n=4) realizaram até 10 procedimentos e 57,1% (n=4) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Em relação ao acesso à cavidade abdominal e fechamento da parede abdominal, 57,1% (n=4) realizaram mais de 20 procedimentos e 42,9% (n=3) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Em relação à herniorrafia umbilical, 71,4% (n=5) realizaram

até 10 procedimentos e 57,1% (n=4) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.

- Em relação à traqueostomia, 71,4% médicos (n=5) realizaram até 10 procedimentos. 42,9% (n=3) consideraram-se parcialmente aptos para realização do procedimento sem supervisão e 14,3% (n=1) consideraram-se totalmente aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- Em relação à drenagem torácica, 42,9% (n=3) realizaram mais de 20 procedimentos, e 57,1% (n=4) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.

Quando questionados se “Durante o ano de 2020, você considera ter adquirido as qualificações esperadas segundo a matriz de competências do MEC para o R1?” 57,1% (n=4) dos médicos responderam “Não” e 42,9% (n=3) “Sim”.

Para a afirmação “Houve prejuízo à minha formação na residência de Cirurgia Geral devido a pandemia de COVID-19.”, 57,1% (n=4) concordaram parcialmente e 42,9% (n=3) concordaram totalmente.

Na análise comparativa do ano de 2019 e 2020, obteve-se os resultados demonstrados na Tabela 2.

**TABELA 2** - Comparativo R1 2019 x 2020

	> 20		10 - 20		< 10		Nenhum		Valor p
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	
Acesso venoso central	2	3	4	2	1	2	0	0	0,65
Drenagem de abscessos	4	4	1	2	2	1	0	0	0,71
Biópsia de pele/ linfonodo	7	1	0	4	0	2	0	0	0,005
Acesso a cavidade abdominal	6	4	1	3	0	0	0	0	0,55
Hernioplastia umbilical	3	1	0	5	4	1	0	0	0,038
Drenagem torácica	4	3	1	2	2	2	0	0	1,0
Traqueostomia	3	1	3	5	1	1	0	0	0,75

Assim, observou-se que houve diferença significativa no volume da realização de alguns procedimentos referentes ao primeiro ano da residência em cirurgia geral, em especial os de cunho eletivo - biópsia de pele e/ou linfonodal e herniorrafia umbilical. Não houve diferença estatisticamente significativa sobre o volume da realização de acesso venoso central, drenagem de abscessos, acesso a cavidade e fechamento da parede abdominal, traqueostomia e drenagem torácica.

Ainda sobre os residentes do primeiro ano em 2020, 57,1% (n=4) responderam que consideram não ter adquirido as qualificações esperadas segundo a matriz de competências do MEC para o R1.

Ademais, 71,4% (n=5) dos primeiranistas entrevistados afirmaram que houve adaptações em seus programas de residência médica durante a pandemia, como alterações de escala para aumento da participação em atividades relacionadas ao cuidado de pacientes com COVID, suspensão das operações eletivas e redução do aceite de emergências cirúrgicas. Além disso, para a afirmação “Houve prejuízo à minha formação na residência de cirurgia geral devido a pandemia de COVID-19?”,

57,1% (n=4) concordaram parcialmente e 42,9% (n=3) concordaram totalmente.

### Segundo ano de Cirurgia Geral – ano de 2019

No total 7 residentes responderam o questionário de maneira completa após concordarem com o termo de consentimento livre e esclarecido. Os resultados quanto ao número de procedimentos realizados por estes residentes são demonstrados a seguir:

- a) No que se refere à realização de laparotomia exploradora, 85,7% (n=6) reportaram ter realizado mais de 20 procedimentos e 71,4% (n=5) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- b) Quanto à técnica laparoscópica, 71,4% (n=5) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos, e 33,3% (n=1) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- c) Em relação à colecistectomia laparotômica, 42,9% (n=3) referiram ter realizado entre 10 a 20 e 42,9% (n=3) menos de 10 procedimentos. Quanto à aptidão para realização deste procedimento sem supervisão, apenas 28,6% (n=2) consideraram-se completamente aptos.
- d) Em relação à colecistectomia videolaparoscópica, 85,7% (n=6) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos e 71,4% (n=5) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- e) Da realização de apendicectomia laparotômica, 71,4% (n=5) reportaram ter realizado mais de 20 procedimentos, sendo que 85,7% (n=6) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- f) Quanto à realização de apendicectomia videolaparoscópica, 57,1% (n=4) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos, e 57,1% (n=4) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- g) No que se refere à gastrostomia convencional, apenas 14,3% (n=1) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos, e 42,9% (n=3) consideraram-se completamente aptos para a realização deste procedimento sem supervisão.
- h) Em relação à confecção de enterectomias e enteroenteroanastomoses, 57,1% (n=3) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos, sendo que 57,1% (n=4) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- i) Em relação à execução de colectomias parciais, 28,6% (n=2) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos, e 28,6% (n=2) consideraram-se aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- j) Em relação à confecção de ileostomias e colostomias 42,9% (n=3) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos e 57,1% (n=4) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- k) Quanto à realização de herniorrafia incisional, 100% (n=7) reportaram ter realizado mais de 20 procedimentos, sendo que 71,4% (n=5) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- l) No que se refere à herniorrafia inguinal, 100% (n=7) reportaram ter realizado mais de 20 procedimentos, sendo que 85,4% (n=6) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.

Para a pergunta “Durante o ano de 2019, você considera ter adquirido as qualificações esperadas segundo a matriz de competências do MEC para o R2?”, 100% dos médicos responderam “Sim”.

### Segundo ano de Cirurgia Geral – ano de 2020

Um total de 7 residentes responderam o questionário referente de maneira completa após concordarem com o termo de consentimento livre e esclarecido. Os resultados quanto ao número de procedimentos realizados por eles são demonstrados a seguir:

- a) No que se refere à realização de laparotomia exploradora, 57,1% (n=4) reportaram ter realizado entre 10 a 20 procedimentos e 14,3% (n=1) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- a) Quanto à técnica laparoscópica, 100% (n=7) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos, e 42,9% (n=3) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão.
- a) Em relação à colecistectomia laparotômica, 57,1% (n=4) relatam ter realizado menos de 10 procedimentos. Quanto à aptidão para realização desta técnica sem supervisão, 14,3% (n=1) concordaram parcialmente com a afirmação, 42,9% (n=3) não concordaram nem discordaram da afirmação, 14,3% (n=1) discordaram parcialmente e 28,6% (n=2) discordaram totalmente.
- a) Em relação à colecistectomia videolaparoscópica, 71,4% (n=5) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos; deles, 42,9% (n=3) consideraram-se aptos para realização do procedimento sem supervisão e 57,1% (n=4) concordaram parcialmente com a afirmação.
- a) Em relação à realização de apendicectomia laparotômica, 42,9% (n=3) realizaram entre 10 a 20 procedimentos e 42,9% (n=3) até 10 procedimentos. Deles, 57,1% (n=4) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão,
- a) Em relação à realização de apendicectomia videolaparoscópica, 42,9% (n=3) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos e 14,3% (n=1) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- a) Em relação à gastrostomia convencional, 85,7% (n=6) referiram ter realizado até 10 procedimentos. Nenhum considerou-se completamente apto para realização sem supervisão, 28,6% (n=2) consideraram-se parcialmente aptos.
- a) Em relação à confecção de enterectomias e enteroenteroanastomoses, 14,3% (n=1) referiram ter realizado mais de 20 procedimentos, sendo que 14,3% (n=1) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- a) Em relação à colectomias parciais, 71,4% (n=5) referiram ter realizado até 10 procedimentos. Dentre eles, 28,6% (n=2) consideraram-se parcialmente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- a) Em relação à confecção de ileostomias e colostomias 28,6% (n=2) realizaram entre 10 a 20 procedimentos e 71,4% (n=5) até 10 procedimentos. Destes, 42,9% (n=3) consideraram-se parcialmente aptos para a realização do procedimento sem supervisão, 28,6% (n=2) não concordaram nem discordaram da afirmação e 28,6% (n=2) discordaram parcialmente.
- a) Em relação à realização de herniorrafia incisional, 42,9% (n=3) reportaram ter realizado de 10 a 20 e 57,1% (n=4) até 10 procedimentos, sendo que 28,6% (n=2) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.
- a) No que se refere à realização de herniorrafia inguinal, 42,9% (n=3) referiram ter realizado entre 10 a 20 procedimentos e 42,9% (n=3) até 10 procedimentos,

sendo que 28,6% (n=2) consideraram-se completamente aptos para a realização do procedimento sem supervisão.

Para a pergunta "Durante o ano de 2020, você considera ter adquirido as qualificações esperadas segundo a matriz de competências do MEC para o R2?", 85,7% (n=6) dos médicos responderam "Não" e 14,3% (n=1) responderam "Sim". Ademais, 71,4% (n=5) concordaram completamente e 28,9% (n=2) concordaram parcialmente com a afirmação "Houve prejuízo à minha formação na residência de cirurgia geral devido a pandemia de COVID-19?"

Na análise comparativa dos anos de 2019 e 2020, obteve-se os resultados demonstrados na Tabela 3.

Observou-se diferença estatística no volume de 2 procedimentos, realizados pelos residentes do segundo ano: herniorrafia incisional e herniorrafia inguinal. Os demais - laparotomia exploradora, colecistectomia videolaparoscópica e laparotômica, apendicectomia videolaparoscópica e laparotômica, gastrostomia, enterectomia, colectomia e confecção de estomas - não demonstraram diferença significativa.

TABELA 3 - Comparativo R2 2019 x 2020

	>20		10 - 20		< 10		Nenhum		Valor p
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	
Laparotomia exploratoria	6	2	0	1	1	4	0	0	0,10
Laparoscopia	5	3	2	4	0	0	0	0	0,24
Colecistectomia laparotômica	1	0	3	1	3	4	0	2	0,37
Colecistectomia VLP	6	5	0	2	1	0	0	0	0,46
Apendicectomia laparotômica	5	1	2	3	0	3	0	0	0,23
Apendicectomia VLP	4	3	0	3	2	1	1	0	0,33
Gastrostomia	1	0	2	0	4	6	0	1	0,31
Enterectomia	4	1	1	1	2	5	0	0	0,38
Colectomia	2	0	3	1	2	5	0	1	0,13
Estomas	3	0	2	2	2	5	0	0	0,16
Herniorrafia incisional	7	0	0	3	0	4	0	0	0,001
Herniorrafia inguinal	7	1	0	3	0	3	0	0	0,005

VLP=videolaparoscópica

## DISCUSSÃO

Este estudo observacional transversal buscou avaliar o impacto da pandemia de coronavírus no ensino em Cirurgia Geral por meio da quantificação de procedimentos realizados por residentes durante um período pré-pandemia (ano de 2019) e durante a pandemia de COVID-19 (ano de 2020), e comparação destes resultados. Até o presente, existem poucos estudos sobre o efeito da pandemia no volume operatório e na capacitação do residente dessa área.<sup>8</sup>

No presente estudo, observou-se que houve diferença significativa no volume da realização de alguns procedimentos referentes ao primeiro ano da residência, em especial os de cunho eletivo - biópsia de pele e/ou linfonodal e herniorrafia umbilical. Comparativamente, A. Purdi et al. buscaram analisar a experiência operatória de 1.358 residentes de Cirurgia Geral de 16 diferentes programas dos Estados Unidos durante a pandemia de COVID-19. Nesse estudo também foi observada redução

significativa no volume de casos operatórios no período de março a junho de 2020 em comparação com março a junho de 2018 e 2019.<sup>8</sup>

Também no atual estudo, observou-se diferença estatística no volume de 2 procedimentos realizados pelos residentes do segundo ano: herniorrafia incisional e herniorrafia inguinal. O estudo de Collins C et al. observou redução estimada do volume operatório de 63,3% para casos de Cirurgia Geral.<sup>10</sup>

No presente estudo, 57,1% (n=4) dos residentes do primeiro ano em 2020 responderam que consideram não ter adquirido as qualificações esperadas segundo a matriz de competências do MEC para o R1. Além disso, para a afirmação "Houve prejuízo à minha formação na residência de Cirurgia Geral devido a pandemia de COVID-19?", 57,1% (n=4) concordaram parcialmente e 42,9% (n=3) concordaram totalmente. Em outro estudo específico de uma instituição, com aplicação de questionários aos residentes de Cirurgia Geral e Cirurgia Plástica, mais de 90% dos residentes referiram preocupação com o restringimento da quantidade de procedimentos.<sup>10</sup>

Para a pergunta "Durante o ano de 2020, você considera ter adquirido as qualificações esperadas segundo a matriz de competências do MEC para o R2?", 85,7% (n=6) dos médicos residentes do segundo ano responderam "Não" e apenas 14,3% (n=1) responderam "Sim". Além disso, 71,4% (n=5) concordaram completamente e 28,9% (n=2) concordaram parcialmente com a afirmação "Houve prejuízo à minha formação na residência de Cirurgia Geral devido a pandemia de COVID-19?" Consonantemente no estudo de Giordano et al., cita-se que embora existam maneiras alternativas ao treinamento cirúrgico, como o aprendizado virtual, este obviamente não pode preencher certas lacunas nas experiências intraoperatórias do residente.<sup>3</sup>

Ademais, 71,4% (n=5) dos primeiranistas entrevistados afirmaram que houve adaptações em seus programas de residência médica durante a pandemia, como alterações de escala com redução do tempo no centro cirúrgico para aumento da participação em atividades relacionadas ao cuidado de pacientes com COVID, suspensão das operações eletivas e redução do aceite de emergências cirúrgicas. Semelhante, uma pesquisa baseada em 58 perguntas via online foi administrada a residentes de ortopedia na Coreia do Sul, e observou-se que o tempo de trabalho na sala de cirurgia diminuiu significativamente durante a pandemia, mas não no centro de emergência e no ambulatório. Além disso, esse estudo relata que a carga horária para ensino teórico (palestras e discussões de casos clínicos) foi reduzida durante a pandemia.<sup>13</sup>

Também, Giordano L et al., realizaram pesquisa da literatura buscando ilustrativos de como a pandemia foi manejada pelas instituições de ensino médico no que toca o ensino de residentes e alunos da graduação. Descobriu-se que o método de ensino com aulas online foi bastante utilizado na compensação da parte teórica, além da realização de debates entre pequenos grupos.<sup>3</sup>

No âmbito do ensino prático, Chich RC et al. citaram o uso de plataformas interativas no aprendizado

de anatomia e técnicas cirúrgicas, aplicação de questionários teórico-práticos e realização de procedimentos passo a passo<sup>11</sup>. Pérez-Escamirosa F et al. também relataram o uso de simulação imersiva de operações videolaparoscópicas utilizando-se de aplicativos de realidade virtual, sugerindo que esta seja uma solução viável ao treinamento de habilidades psicomotoras durante momentos com necessidade de distanciamento pessoal como a pandemia<sup>9</sup>. Apesar disso, Almaiah MA et al. pontuaram diversos desafios no ensino online de modo geral, destacando que o proveito e a efetividade no aprimoramento de habilidades poderiam ser limitados.<sup>12</sup>

Este estudo evidenciou redução no volume de alguns procedimentos realizados em 2020 por residentes do primeiro e do segundo ano de Cirurgia Geral, quando comparado ao ano de 2019. Destaca-se que esta redução foi principalmente às custas de procedimentos eletivos. Além disso, na percepção da maioria dos residentes houve prejuízo ao ensino cirúrgico durante a pandemia de COVID-19. Assim, pode-se inferir a necessidade de preparação de outras maneiras de ensino no âmbito da Cirurgia Geral, além de medidas de contingência para as lacunas deixadas durante o ano de 2020.

Existem algumas limitações ao presente estudo. A análise pode ter viés devido ao número limitado de residentes que responderam o questionário, além do fato de o questionário ter sido aplicado apenas a residentes de Curitiba e região metropolitana. Ademais, os programas de residência em Cirurgia Geral são heterogêneos, os recursos de cada hospital são distintos e a pandemia pode ter afetado de maneira diferente os residentes de variadas partes do Brasil.

## CONCLUSÕES

No tocante ao ensino prático na residência de Cirurgia Geral, houve grande ônus devido à limitação do volume cirúrgico, surgindo grande interesse em buscar maneiras alternativas de ensino prático. Este estudo demonstrou haver redução no volume de procedimentos eletivos, afetando o ensino na residência médica. A verdadeira repercussão que os efeitos da pandemia de COVID-19 tiveram no ensino dos residentes de Cirurgia Geral ainda será observada ao longo do tempo. São necessários mais estudos sobre o tema para que haja maiores esclarecimentos e assim, tomada de condutas de retificação nas lacunas de aprendizado dos profissionais afetados.

### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Hospital e Maternidade São José dos Pinhais, São José dos Pinhais, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência:

Paolla Hampel Pires  
Email: paallahp@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum  
Financiamento: Nenhum

### Contribuição dos autores:

Conceituação: Zeni Neto, C  
Investigação: Rodrigues Alves Castro, G  
Metodologia: Varella Postiglioni, A  
Administração do projeto: Hampel Pires, P  
Supervisão: Dantas de Souza, T  
Redação (revisão e edição): Pallu Doro Pereira, IR

## REFERÊNCIAS

1. Doulias T, Gallo G, Rubio-Perez I, Breukink SO, Hahnloser D. Doing More with Less: Surgical Training in the COVID-19 Era. *J Invest Surg.* 2022 Jan;35(1):171-179. doi: 10.1080/08941939.2020.1824250.
2. Gupta N, Agrawal H. COVID 19 and Surgical Education: Time for Innovations. *Indian J Surg.* 2020 Jun;82(3):286-287. doi: 10.1007/s12262-020-02422-5.
3. Giordano L, Cipollaro L, Migliorini F, Maffulli N. Impact of Covid-19 on undergraduate and residency training. *Surgeon.* 2021 Oct;19(5):e199-e206. doi: 10.1016/j.surge.2020.09.014.
4. Schwartz AM, Wilson JM, Boden SD, Moore TJ Jr, Bradbury TL Jr, Fletcher ND. Managing Resident Workforce and Education During the COVID-19 Pandemic: Evolving Strategies and Lessons Learned. *JB JS Open Access.* 2020 Apr 15;5(2):e0045. doi: 10.2106/JBJS.OA.20.00045.
5. Mohan AT, Vyas KS, Asaad M, Khajuria A. Plastic Surgery Lockdown Learning during Coronavirus Disease 2019: Are Adaptations in Education Here to Stay? *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020 Jul 10;8(7):e3064. doi: 10.1097/GOX.0000000000003064.
6. Hau HM, Weitz J, Bork U. Impact of the COVID-19 Pandemic on Student and Resident Teaching and Training in Surgical Oncology. *J Clin Med.* 2020 Oct 26;9(11):3431. doi: 10.3390/jcm9113431.
7. Ragauskas AME, Scott AM, Christie DB 3rd, Vaughn DM, Christie AB, Ashley DW. Strategies for General Surgery Training Programs During the COVID-19 Pandemic. *Am Surg.* 2020 Nov;86(11):1501-1507. doi: 10.1177/0003134820966271.
8. Purdy AC, de Virgilio C, Kaji AH, Frey ES, Kong SL, Inaba K et al. Factors Associated With General Surgery Residents' Operative Experience During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Surg.* 2021;156(8):767-774. doi:10.1001/jamasurg.2021.1978
9. Pérez-Escamirosa F, Medina-Alvarez D, Ruiz-Vereo EA, Ordorica-Flores RM, Minor-Martínez A, Tapia-Jurado J. Immersive Virtual Operating Room Simulation for Surgical Resident Education During COVID-19. *Surg Innov.* 2020;27(5):549-550. doi:10.1177/1553350620952183
10. Collins C, Mahuron K, Bongiovanni T, Lancaster E, Sosa JA, Wick E. Stress and the Surgical Resident in the COVID-19 Pandemic. *J Surg Educ.* 2021;78(2):422-430. doi:10.1016/j.jsurg.2020.07.031
11. Chick RC, Clifton GT, Peace KM, Proper BW, Hale DF, Alseidi AA et al. Using Technology to Maintain the Education of Residents During the COVID-19 Pandemic. *J Surg Educ.* 2020;77(4):729-732. doi:10.1016/j.jsurg.2020.03.018
12. Almaiah MA, Al-Khasawneh A, Althunibat A. Exploring the critical challenges and factors influencing the E-learning system usage during COVID-19 pandemic. *Educ Inf Technol (Dordr).* 2020;25(6):5261-5280. doi:10.1007/s10639-020-10219-y
13. Chang DG, Park JB, Baek GH, Kim HJ, Bosco A, Hey WH et al. The impact of COVID-19 pandemic on orthopaedic resident education: a nationwide survey study in South Korea. *Int Orthop.* 2020;44(11):2203-2210. doi:10.1007/s00264-020-04714-7

## Análise clínica do tratamento com acupuntura em pacientes ambulatoriais com migrânea

*A clinical analysis of acupuncture treatment in ambulatory patients with migraine*

Carlos Roberto **CARON**<sup>1</sup>, Gabriela Pissaia **BOARÃO**<sup>1</sup>, Julia Carvalho de Barros **SILVA**<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A migrânea é doença neurológica que pode ser incapacitante, causando elevados custos de tratamento. Para seu manejo não farmacológico, pode-se utilizar a acupuntura.

**Objetivos:** Analisar a resposta clínica de pacientes com migrânea submetidos à acupuntura.

**Métodos:** Estudo retrospectivo longitudinal, observacional, quantitativo. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: 1A, tratados com acupuntura concomitantemente com medicamentos sintomáticos; e 1B, submetidos somente à acupuntura.

**Resultados:** A frequência da cefaleia antes do tratamento (casos/semana) foi de 2,27 em média, e durante o tratamento reduziu para 1,45. Já a média de episódios de migrânea durante o tratamento foi de 7,5 no 1A e 4,5 no 1B.

**Conclusão:** O tratamento com acupuntura foi eficaz e importante na redução de episódios de migrânea.

**PALAVRAS-CHAVE:** Acupuntura. Transtornos de migrânea. Manejo da dor.

### ABSTRACT

**Introduction:** Migraine is a neurological disease that can be disabling, leading to high treatment costs. For its non-pharmacological management, acupuncture can be utilized.

**Objectives:** To analyze the clinical response of patients with migraine submitted to acupuncture.

**Methods:** This was a retrospective, longitudinal, observational, quantitative study. Patients were divided into 2 groups: 1A, treated with acupuncture concomitantly with symptomatic medications; and 1B, submitted to acupuncture alone.

**Results:** The frequency of headache before treatment (cases/week) was 2.27 on average, and during treatment it reduced to 1.45. The average number of migraine episodes during treatment was 7.5 in 1A and 4.5 in 1B.

**Conclusion:** Acupuncture treatment was effective and important in reducing migraine episodes.

**KEYWORDS:** Acupuncture. Migraine disorders. Pain management.

## INTRODUÇÃO

A migrânea pode ser definida pela presença de cefaleia de intensidade moderada a grave, durando de 4-72 h, agravada por atividades físicas, geralmente de qualidade pulsátil e localização unilateral. Pode ser precedida por aura e acompanhada de sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia.<sup>1</sup> Muitos pacientes são refratários ou não toleram os efeitos adversos dos medicamentos sintomáticos ou profiláticos recomendados.<sup>2</sup> Por isso, existe a necessidade de tratamentos não farmacológicos para a migrânea, nos quais a acupuntura é reconhecida como possivelmente eficaz.<sup>3</sup> Também ela se destaca como tratamento de ação analgésica, reduzindo ou eliminando o uso de medicamentos para a migrânea.<sup>4</sup>

O objetivo deste estudo foi analisar a resposta clínica de pacientes com migrânea submetidos à acupuntura

## MÉTODO

É pesquisa retrospectiva longitudinal, observacional, de abordagem quantitativa, feito por meio da análise dos prontuários de pacientes com migrânea atendidos no ambulatório de um centro médico de acupuntura. A coleta de dados iniciou após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil (CAAE 38734720.1.0000.0103) e os dados foram coletados no período de março a junho de 2021.

Foram analisados os seguintes dados dos prontuários: idade, sexo, cor, profissão, estado civil, comorbidades associadas, número de sessões de acupuntura realizadas até completar o tratamento, uso de medicações para migrânea, os dados da cefaleia (presença de náuseas, vômitos, fotofobia, fonofobia), duração da dor, intensidade, gatilhos, presença de aura, cefaleia associada a menstruação e o número de episódios de cefaleia que tinha antes e durante o tratamento. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: 1A, relacionado aos que fizeram tratamento com acupuntura e usaram medicamentos concomitantemente, e 1B, contendo os que trataram a migrânea somente com acupuntura. Foram analisados os dados de prontuários do período de agosto de 2008 até novembro de 2020.

### Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes adultos de idade igual ou superior a 18 anos, previamente diagnosticados segundo os critérios da Sociedade Internacional de Cefaleias (5 ou mais crises de cefaleia de 4-72 h de duração sem tratamento, com presença de pelo menos 1 das seguintes características: unilateralidade, qualidade pulsátil, intensidade moderada a grave e piora com exercício físico; aparecimento de náuseas e/ou vômitos, fotofobia ou fonofobia; ter diagnóstico há pelo menos 1 ano antes da participação do estudo e antes dos 50 anos de idade. A análise dos prontuários foi feita em pacientes atendidos pelo ambulatório de um centro médico de acupuntura e analisados somente os prontuários daqueles que finalizaram o tratamento.

### Critérios de exclusão

Foram excluídos os que trataram migrânea com acupuntura nos últimos 3 meses antes do início do tratamento atual. Além disso, foram excluídos pacientes com outros tipos de cefaleia que não a migrânea ou com evidências de cefaleia secundária, aqueles que faziam abuso de álcool ou drogas, e os submetidos à terapia medicamentosa profilática durante o tratamento ou que não completaram o tratamento com acupuntura.

### Análise estatística

Para as variáveis quantitativas de resposta foi verificada a distribuição de normalidade usando o teste de Shapiro-Wilk e os resultados foram reportados utilizando-se de média ( $\pm$  desvio-padrão) quando a distribuição era normal ou mediana (mín-máx) quando não. Já para as variáveis qualitativas os valores de cada grupo foram expressos através de número absoluto (% total). Para verificar a significância estatísticas das conclusões, diferentes testes foram aplicados dependendo da natureza da variável. Na análise da diferença estatística entre variável quantitativa e qualitativa foi aplicado o teste paramétrico t de Student caso a distribuição da variável quantitativa fosse normal, e o não paramétrico de Man-Whitney caso não fosse. Para verificar a associação entre 2 variáveis qualitativas, foi aplicado o qui-quadrado. Para todos os testes, valores de  $p < 0,05$  foram considerados suficientes para rejeitar a hipótese nula e considerar o resultado significativo estatisticamente. Todas as análises estatísticas, construção de gráficos e tabelas foram realizadas no software estatístico Já Movi versão 1.6.7 que é baseado na linguagem R.<sup>2,3</sup>

## RESULTADOS

O número total foi de 26 pacientes, sendo 24 mulheres. A média de idade foi de 39,8 anos. A cor de pele foi descrita como 'branco' em 24 pacientes (92,3%) e em 2 (6,7%) não havia descrição no prontuário. Sobre o estado civil, 47,4% eram casados, 47,4% solteiros e 1 divorciado (5,3%). Dos 26, 12 fizeram uso de medicamentos sintomáticos para a migrânea durante o tratamento com acupuntura. Desses, metade utilizou analgésico, 4 anti-inflamatórios (33,4%), 1 agonista dos receptores 5-HT (8,33%) e outro usou corticoide (8,33%).

As comorbidades mais citadas do total foram 7 com ansiedade (26,9%), 4 com hipertensão (15,4%) e 3 (10%) com hipotireoidismo. Um paciente apresentou hipertireoidismo (3,3%).

Analisando a frequência da cefaleia antes do tratamento (casos/semana), do total dos 26 pacientes, a média foi de 2,27 casos de migrânea na semana (Tabela 1). Com relação à frequência da cefaleia durante o tratamento (casos/semana), a média foi de 1,45 casos. A média de sessões de acupuntura foi de 8 por paciente e a de episódios de migrânea durante o tratamento foi de 5 episódios.

Ao longo do tratamento existiram pacientes que precisaram fazer uso de medicamentos sintomáticos junto com a acupuntura para alívio dos episódios de migrânea. Assim, os 26 pacientes foram divididos em 2 grupos, com

o objetivo de avaliar melhor a resposta à acupuntura. O 1A correspondia aos 12 pacientes que fizeram uso de medicamentos sintomáticos concomitante ao tratamento com acupuntura; já o 1B, os 14 que realizaram somente a acupuntura.

A frequência da cefaleia antes do tratamento (casos/semana) foi de 3,16 casos no 1A e 1,50 no 1B, não havendo diferença significativa entre os 2 grupos. A frequência da cefaleia durante o tratamento (casos/semana) foi de 2,29 casos no 1A e 0,72 no 1B, também não havendo diferença significativa.

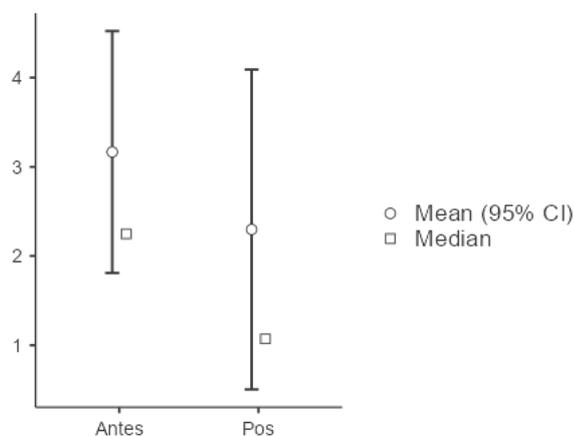
Quando comparados os 2 grupos, não houve diferença significativa no número de sessões e na média de episódios durante o tratamento. O número de sessões de acupuntura, em média, foi de 8 no subgrupo 1<sup>a</sup>; no 1B ela foi de 7,5. A média de episódios de migrânea durante o tratamento foi de 7,5 no 1A e 4,5 no 1B, (Tabela 1).

**TABELA 1** - Características da intervenção estratificadas por uso de medicamentos

Característica	Média (±DP) mediana (min-max) n (%)	1 A	1 B	p
n total	26 (100%)	12 (46,2%)	14 (53,8%)	
Cefaleia antes do tratamento (casos/semana)	2,27 (±2,20)	3,16 (±2,39)	1,50 (±1,74)	0,050*
Cefaleia durante o tratamento (casos/semana)	1,45 (±2,29)	2,29 (±3,16)	0,72 (±0,57)	0,080*
Número de sessões de acupuntura	8 (3 - 30)	8 (3 - 30)	7,5 (3 - 20)	0,175***
Número de episódios durante o tratamento	5 (0 - 71)	7,5 (0 - 71)	4,5 (0 - 14)	0,117***

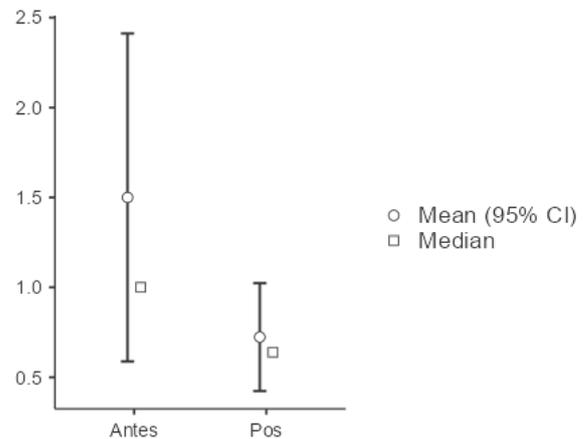
1 A=Usa medicamentos; 1 B=não usa medicamentos; \*=-test; \*\*\*=Mann-Whitney

Com relação a comparação da frequência dos episódios de migrânea de antes com os de durante o tratamento em todos os pacientes, não houve diferença na redução dessa cefaleia no 1A (Figura 1). Quando feita essa mesma comparação no 1B (Figura 2), houve diferença significativa, demonstrando que o tratamento com acupuntura reduziu a frequência de migrânea nesses pacientes.



Student's T 104; p=0,346; diferença de erro-padrão=0,883

**FIGURA 1** - Frequência da cefaleia pré x durante tratamento em pacientes que usam medicamentos



Student's T 2,12; p=0,048; diferença de média=0,776; diferença de erro-padrão=0,366

**FIGURA 2** -- Frequência da cefaleia pré x durante tratamento em pacientes não medicamentosos

## DISCUSSÃO

Diaz et al.<sup>5</sup> realizou um estudo em Cuba com 240 pacientes com migrânea e demonstrou que o tratamento com acupuntura gerou 57,5% de alívio dos sintomas (contra 25% do grupo controle, o qual usou apenas medicamentos), 55% de redução na intensidade da cefaleia (e apenas 32,5% no grupo controle), 65% de redução no número de dias com cefaleia no mês (contra 25% grupo controle) e melhorou em 80% a qualidade de vida (27,5% grupo controle). Outro artigo, de Vickers et al.<sup>6</sup> (2004), comparou pacientes que receberam acupuntura aos que receberam cuidados usuais e demonstrou que os escores de dor de cabeça foram significativamente menores no grupo de acupuntura quando comparado ao outro grupo. Além disso, houve melhora na qualidade de vida e diminuição do uso de medicações no grupo que recebeu acupuntura, o que corrobora com os nossos achados, nos quais o grupo que recebeu apenas acupuntura (1B) teve redução dos episódios de migrânea, demonstrando que essa terapêutica foi eficaz.

Arnold e McIntyre<sup>7</sup> citam a revisão do Cochrane, o qual incluiu 22 estudos randomizados e 4.985 pacientes. Desses, 5 estudos compararam a acupuntura com o uso de medicação profilática, e aqueles tratados com acupuntura foram mais propensos a ter sua frequência de dor de cabeça reduzida em pelo menos metade no seguimento de 3 meses, mas não aos 6 meses. Sun e Gan<sup>8</sup> em revisão sistemática para avaliar o uso da acupuntura no manejo da cefaleia crônica concluíram que a acupuntura é tratamento eficaz nestes casos. Quando comparado ao tratamento farmacológico, a acupuntura também foi mais eficaz, reduzindo a intensidade e a frequência da cefaleia. Ela pode, segundo os autores, proporcionar maior qualidade de vida quando comparada ao tratamento farmacológico. Esses diferentes dados refletem os nossos achados: o subgrupo 1A, que tratou com acupuntura e usou medicamentos sintomáticos, não obteve redução significativa dos episódios de migrânea, sendo o grupo que necessitou usar

medicamentos sintomáticos ao longo do tratamento. Isso sugere que nem todos os pacientes responderam da mesma forma à acupuntura, tendo sido o uso de sintomáticos um marcador de menor resposta a esta modalidade terapêutica, o que refletiu em não redução significativa estatisticamente.

O presente estudo possui algumas limitações, dentre os quais o fato de ter sido realizado em apenas 1 centro de atendimento à população, com amostra relativamente pequena e a inexistência de grupo controle composto por indivíduos com cefaleia migrânea não tratados com acupuntura. Tais fatos foram decorrentes da ausência de pacientes com essa característica no local e no período de coleta de dados do estudo. Devido a isso, ressalta-se a importância de mais trabalhos sobre essa temática para melhor análise em relação ao tratamento da migrânea crônica com acupuntura.

Contudo, o grupo 1B teve redução dos episódios de migrânea, já o 1A não possivelmente por resposta individual reduzida à acupuntura, necessitando por esse motivo fazer uso de medicamentos sintomáticos concomitantemente, uso este que pode ser considerado marcador de menor resposta à esta modalidade terapêutica.

## CONCLUSÃO

Ao diminuir o uso de medicamentos sintomáticos, a acupuntura atua de forma profilática em relação à migrânea. Com relação à resposta clínica ao tratamento, ela demonstrou-se eficaz para alívio sintomático, sendo, portanto, opção importante na redução dos episódios de migrânea.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

### Correspondência:

Julia Carvalho de Barros Silva

Email: [juliacarvalhobarros@gmail.com](mailto:juliacarvalhobarros@gmail.com)

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Contribuição dos autores

Conceituação: Carlos Roberto Caron

Investigação: Gabriela Pissaia Boarão, Julia Carvalho de Barros Silva

Metodologia: Carlos Roberto Caron

## REFERÊNCIAS

1. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020; 383: 1866-76.
2. Migraine Foundation. Migraine Research Foundation, New York, 2020. Disponível em: <https://americanmigrainefoundation.org/living-with-migraine/>. Acesso: 01/02/2022.
3. Wang Y. et al. Comparison of Effects and Brain-Gut Regulatory Mechanisms of Acupuncture and Flunarizine for Migraine: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 1-11.
4. Larduet JG. Díaz TLH. Boris LS. Guillart AM. Suarez YC. Efectividad de la acupuntura con microsistema de cara como tratamiento de pacientes con cefalea migrañosa. *Rev Cubana Enfermer* 2018; 34: 1395.
5. DIAZ S. et al. Acupuntura con estimulación manual en la cefalea migrañosa. *CCM* 2015; 19: 645-55.
6. Vickers A. et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004; 328: 744.
7. Arnold M. McIntyre J. Acupuncture for Migraine Prevention. *Am Fam Physician* 2017; 96: 23-24.
8. Sun Y. Gan T. Acupuncture for the Management of Chronic Headache: A Systematic Review. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 107: 2038-47.

## Carcinoma urotelial metastático de sítio primário desconhecido: uma entidade rara

*Metastatic urothelial carcinoma of unknown primary site: a rare entity*

Paulo Eduardo Dietrich **Jaworski**<sup>1</sup>, Cássio Lamblet **Katzer**<sup>1</sup>, Heloisa **Porath**<sup>2</sup>, Dirceu Augusto Rudiger **Bombardelli**<sup>2</sup>, Julia Andressa **Serpa**<sup>2</sup>, Guilherme Vieira **Cavalcante**<sup>3</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias primárias ocultas. Urotélio. Metástase de neoplasias primárias desconhecidas.

**KEYWORDS:** Occult primary neoplasms. Urothelium. Metastasis of unknown primary neoplasms.

### INTRODUÇÃO

Um carcinoma de sítio primário desconhecido (CUP) é caracterizado por ser histologicamente confirmado com apenas metástases encontradas, sem evidência de um tumor primário, mesmo após todas as investigações diagnósticas serem concluídas. Representam de 3% a 5% de todas as neoplasias humanas, mas estão entre as 10 causas mais comuns de mortes relacionadas ao câncer.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico do sítio primário é um desafio e por isso costuma ter curso clínico agressivo, metástases precoces e mau prognóstico, com sobrevida média de 6-12 meses. Já foram descritos na literatura casos de CUP de células pulmonares, de pâncreas, mama, entre outros, mas até hoje há o relato de apenas 2 casos de células uroteliais.<sup>2,3</sup>

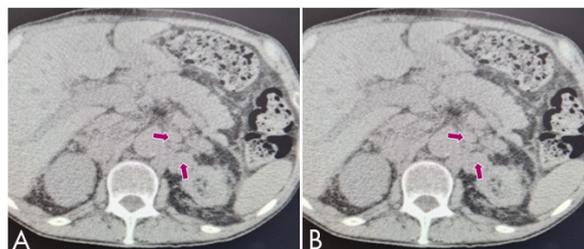
O objetivo desse trabalho foi relatar um caso raro de carcinoma urotelial metastático de sítio primário desconhecido, visto que é doença de difícil diagnóstico, sem tratamento efetivo e de rápida evolução para óbito. Ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital sob no. 4.991.180

### RELATO DO CASO

Homem de 68 anos, tabagista de meio maço por dia durante 52 anos e com doença renal crônica, foi encaminhado ao hospital terciário por síndrome consumptiva a esclarecer por perder 4 kg em 3 meses. Ao exame clínico foi observado linfonodomegalia supraclavicular esquerda, indolor de aproximadamente 2 cm e de crescimento progressivo há 2 anos. Durante a investigação, foi realizada tomografia do pescoço e tórax, apresentando conglomerado linfonodal na região cervical esquerda. Já nos cortes de transição toracoabdominal, notou-se lesões em ambos os rins.

Sugeriu-se prosseguir com investigação de abdome total para avaliar melhor o achado.

A tomografia de abdome e pelve evidenciou um nódulo hipodenso exófitico no terço superior do rim direito, medindo em seu maior eixo 28 mm com realce pelo contraste. O exame mostrou também dilatação nos sistemas pielocaliciais e ureteres bilateralmente associado a afilamento dos córtices renais, assim como linfonodomegalias retroperitoneais da cadeia para-aórtica esquerda, medindo até 2,3 cm no seu maior eixo (Figura 1A), e linfonodomegalia da cadeia interaortocaval, formando um conglomerado de margens mal delimitadas entre a artéria aorta e a veia cava inferior, medindo até 1,7 cm (Figura 1B).



**FIGURA 1** - Tomografia de abdome e pelve: A) linfonodomegalia na cadeia para-aórtica esquerda; B) linfonodomegalia na cadeia interaortocaval.

À cistoscopia foi identificada bexiga com trabeculações acentuadas e múltiplos divertículos, além de lesões sésseis aveludadas em paredes laterais bilateralmente. As lesões foram completamente ressecadas por ressecção transuretral e enviadas para

análise, que resultou em áreas de cistite papilífera, descartando a presença de neoplasia.

O paciente perdeu seguimento devido à pandemia do COVID-19, retornando 2 meses após por queda do estado geral. Foi realizada RM de abdome e pelve que evidenciou extensa linfonomegalia pélvica retroperitoneal determinando compressão da veia cava inferior, além de acentuada quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal. Permaneceu internado, evoluindo com infecção do trato urinário, sepse, insuficiência respiratória e óbito.

## DISCUSSÃO

A identificação do sítio primário de um tumor é de grande importância para que o paciente tenha acesso a tratamentos específicos. Portanto, os com câncer de origem desconhecida têm oportunidades terapêuticas reduzidas e prognóstico ruim.<sup>2</sup>

Os locais primários mais comuns de pacientes com CUP são pulmão (27%), pâncreas (24%), árvore hepatobiliar (8%), rins (8%), intestino, sistema genital e estômago. Os locais mais comuns de envolvimento metastático são gânglios linfáticos, seguidos pelo fígado, ossos e pulmões.<sup>4</sup> Assim, a ferramenta mais importante no estabelecimento do tecido de origem de um CUP é a biópsia com análise histopatológica e imunoistoquímica do local acometido.<sup>2,5</sup>

O carcinoma urotelial é a doença maligna mais comum no sistema urinário e se dissemina para tecidos adjacentes. Pela análise de Shinagare et al. os órgãos mais acometidos pela metástase do carcinoma urotelial são, primeiramente, linfonodos 69%, seguido de ossos (47%) especialmente coluna vertebral, pulmão (37%) e peritônio (16%).<sup>6</sup> Porém, o caso relatado teve evolução destoante do esperado para esse tipo histológico.<sup>7,8</sup>

Há somente dois casos de CUP urotelial relatados na literatura, também de homens de meia idade tabagistas, sugerindo um perfil de acometimento.<sup>3,5</sup>

O tratamento padrão é quimioterápico com regime à base de cisplatina. A efetividade da terapia é baixa e a doença evolui rapidamente para óbito. O paciente com maior expectativa de vida foi a óbito em 5 meses após o diagnóstico de CUP urotelial.<sup>3,7</sup>

## Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Serviço de Urologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>3</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

## Correspondência:

Guilherme Vieira Cavalcant

Email: gui99vcs@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

## Contribuição dos autores

Conceituação: Paulo Eduardo Dietrich Jaworski

Análise formal: Cássio Lamblet Katzer

Metodologia: Heloisa Porath

Administração do projeto: Dirceu Augusto Rudiger Bombardelli

Redação (esboço original): Julia Andressa Serpa

Redação (revisão e edição): Guilherme Vieira Cavalcant

## REFERÊNCIAS

1. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012 Apr; 379(9824):1428-35
2. Laprovitera N, Riefolo M, Ambrosini E, Klec C, Pichler M, Ferracin M. Cancer of Unknown Primary: Challenges and Progress in Clinical Management. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 25;13(3):451.
3. Cheung C, Zhang L, Clifton MM, Park A, Meissner M, Fulmer BR. Metastatic urothelial carcinoma to the liver with unknown primary tumor. *Urol Case Rep*. 2019 Aug 10; 27:100993.
4. Pentheroudakis G, Goulinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2026-2036. doi:10.1016/j.ejca.2007.06.023
5. Löffler H, Puthenparambil J, Hielscher T, Neben K, Krämer A. Patients with cancer of unknown primary: a retrospective analysis of 223 patients with adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(27-28):481-487. doi:10.3238/arztebl.2014.0481
6. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007;178(6):2314-2330. doi:10.1016/j.juro.2007.09.003
7. Bu K, Shi Z, Lu Y, Zhao J, Li B. An occult urothelial carcinoma with wide multiorgan metastases and its genetic alteration profiling: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15245. doi:10.1097/MD.00000000000015245
8. Bellmunt J, Lerner SP, Shah S. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract. *UpToDate*. Jul 2021 [acesso em 19 ago 2021]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-urothelial-cancer-of-the-bladder-and-urinary-tract#H2712525765>

## Cisto mediastinal tratado por punção transtraqueal guiada por ecobroncoscopia: relato de caso

*Mediastinal cyst treated by transtracheal puncture guided by ecobronchoscopy: case report*

Carlos Hespanha **MARINHO-JUNIOR**<sup>1</sup>®, Frederico **BARTH**<sup>1</sup>®, Ruy Fernando Kuenzer da **SILVA**<sup>1</sup>®, Teresa C. **CAVALCANTI**<sup>1</sup>®

**DESCRITORES:** cisto mediastinal, broncoscopia, EBUS, ultrassom endobrônquico, cisto torácico, aspiração transbrônquica por agulha.

**KEYWORDS:** mediastinal cyst, bronchoscopy, EBUS, endobronchial ultrasound, thoracic cyst, transbronchial needle aspiration.

### INTRODUÇÃO

Cistos mediastinais são lesões incomuns, correspondendo entre 12-18% de todas as lesões primárias do mediastino<sup>1</sup>, e os broncogênicos são os mais comuns em 50% desses cistos.<sup>2,3</sup> Podem ser encontrados tanto no mediastino, ao redor da árvore traqueobrônquica, como dentro do parênquima pulmonar. A clínica costuma ser muito variável, podendo ser assintomática; contudo, não é rara a sensação de sintomas compressivos de vias aéreas e até mesmo de esôfago.

O estudo de imagem de uma lesão cística é fundamental para definição da estratégia terapêutica, sendo a radiografia de tórax considerada pouco efetiva. A tomografia axial computadorizada de tórax apresenta acurácia diagnóstica de 69,2% e a ressonância nuclear magnética a 100%.<sup>4</sup> A confirmação diagnóstica e o tratamento dessas lesões classicamente exigem procedimentos invasivos como mediastinoscopia, videotoracoscopia e até mesmo toracoesternotomias.

No início do século XXI, com o advento da ultrassonografia endobrônquica (EBUS), ela passou a ser empregada cada vez mais para avaliação de lesões mediastinais, e também pequenas séries passaram a relatar seu uso para terapêutica de lesões císticas nessa topografia.<sup>5</sup>

O objetivo deste relato foi demonstrar uma tecnologia pioneira, que embora ainda pouco acessível em nosso meio, permite um tratamento rápido e eficaz para uma patologia que tem como outras opções terapêuticas procedimentos muito mais invasivos e de maior risco.

### RELATO DO CASO

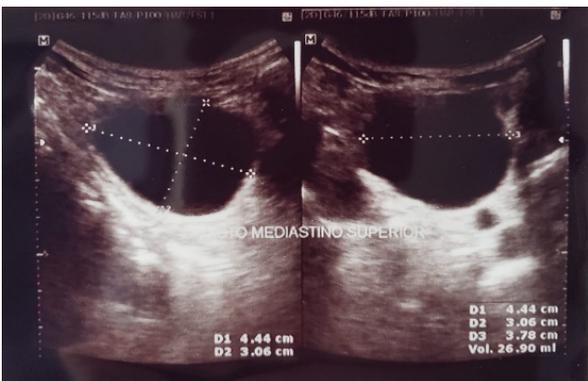
Mulher, 72 anos, com desconforto em regiões cervical e retroesternal, tosse seca crônica e sensação de

sibilância nos últimos 6 meses, com piora ao decúbito. Negava emagrecimento, hemoptise, febre e sudorese noturna. Exame físico demonstrava sibilos localizados em incisura jugular. Análises clínicas foram normais. Ultrassonografia cervical demonstrou pequeno nódulo com características sugestivas de benignidade em lobo esquerdo de tireoide, com 6 mm em seu maior diâmetro. Também foi observada uma lesão de aspecto cístico, arredondada, anecóica com volume estimado em 27 mm. A tomografia de tórax evidenciou lesão cística arredondada em mediastino superior, na região pré e paratraqueal esquerda, de contornos bem definidos, com conteúdo homogêneo de densidade líquida, medindo 37 x 38 mm no plano axial, com importante desvio traqueal para direita (Figuras 1 e 2).

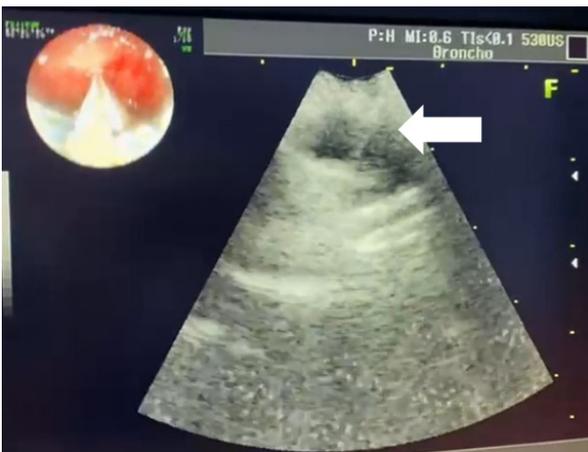
Indicou-se broncoscopia acompanhada de EBUS (Figura 3) sob sedação, para confirmação diagnóstica e tratamento do cisto. Observou-se importante desvio traqueal em seu 1/3 médio. O EBUS não identificou linfomegalia mediastinal ou hilar. O cisto apresentava paredes finas, lisas e seu conteúdo era anecoico, sem presença de fluxo ao Doppler. Usando agulha 21 acoplada à seringa a vácuo foi realizada punção ecoguiada do cisto, com acompanhamento ecográfico demonstrando seu esvaziamento (Figura 4). Foram aspirados 31 mm de líquido de aspecto translúcido, citrino. Resolução completa do cisto foi observada em tempo real ultrassonograficamente, assim como a correção do desvio traqueal foi endoscopicamente notado. Amostras foram enviadas para estudo citopatológico e microbiológico. A paciente recebeu alta hospitalar 2 h após término do procedimento, o qual durou pouco menos de 15 min. Ela referiu notável melhora em sua respiração.



**FIGURA 1** - Tomografia mostrando cisto (seta branca) desviando a traqueia para direita.



**FIGURA 2** - Ultrassonografia: cisto com conteúdo estimado de 26,9 ml



**FIGURA 3** - Ecobroncoscopia e punção transtraqueal em tempo real realizando aspiração do cisto (Seta)

No 7º. dia após o procedimento houve avaliação ambulatorial, mostrando ausência de complicações, melhora da tosse e, à ausculta, ausência da sibilância previamente existente na incisura jugular.

A análise citopatológica do líquido observou material seroamorfo entremeado por raras hemácias

e macrófagos, ausência de malignidade; o quadro morfológico foi condizente com conteúdo cístico. Bacterioscopia, pesquisa de BAAR, de fungos e culturas foram negativas.



**FIGURA 4** - Líquido sendo retirado do cisto com seringa a vácuo

Foi realizada nova tomografia tórax no 30º dia pós-procedimento constando-se ausência da lesão cística.

## DISCUSSÃO

Cistos mediastinais são raros, sua clínica variável, podendo ser assintomático ou com sintomas respiratórios compressivos. Seu tratamento é bastante controverso. Ressecção cirúrgica foi o tratamento de escolha por muito tempo, com índices de morbidade relatados ao redor de 20%.<sup>6</sup> Por outro lado, o tratamento endoscópico através do EBUS tem seus contra-argumentos: risco de recorrência devido não ressecção de sua parede e infecção do cisto após sua aspiração. Não existem grandes séries estudando seu emprego, mas apenas pequenas casuísticas e relatos isolados na literatura.

Complicações associadas ao tratamento por EBUS apresentam incidência na literatura de 16,1%, incidência menor às complicações relacionadas à cirurgia.<sup>7</sup> No entanto a punção guiada por EBUS possibilita abordagem de caráter ambulatorial ou hospitalar-dia, sob sedação e minimamente invasiva.

O diagnóstico e tratamento de cistos mediastinais por broncoscopia e punção guiada por EBUS é modalidade terapêutica segura e deve ser considerada como opção alternativa à ressecção cirúrgica, não só para pacientes com risco cirúrgico elevado, mas também para aqueles que relutam frente a um procedimento de maior agressão. A indicação de seu uso deve levar em consideração a abordagem minimamente invasiva e seus índices de complicações inferiores aos observados com o tratamento cirúrgico. No entanto é preciso manter o paciente em acompanhamento, pela possibilidade de recorrência do cisto devido a não remoção de sua cápsula.

Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Hospital INC - Instituto de Neurologia de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

Correspondência:

Carlos Hespánha Marinho Junior

Email: drhespanha@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

## REFERÊNCIAS

1. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, et al. Primary tumors of the mediastinum. *J Surg Oncol.* 1999;70:95–99.
2. Takeda S, Miyoshi S, Minami M, et al. Clinical spectrum of mediastinal cysts. *Chest.* 2003;124:125–132.
3. Peikar M, Vaideeswar P, Deshpande JR. Surgical pathology of cystic lesions of the mediastinum. *J Postgrad Med.* 2001;47:235–239.
4. Y. Kanemitsu et al.: Features and Management of Bronchogenic Cysts, *Surg Today Jpn J Surg* (1999) 29:1201–1205.
5. Maturu et al, *J Bronchol Intervent Pulmonol* \_ Volume 22, Number 3, July 2015.
6. Kirmani B, Kirmani B, Sogliani F. Should asymptomatic bronchogenic cysts in adults be treated conservatively or with surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:649–659.
7. Limaïem F, Ayadi-Kaddour A, Djilani H, et al. Pulmonary and mediastinal bronchogenic cysts: a clinicopathologic study of 33 cases. *Lung.* 2008;186: 55–61.

## Abscesso de músculo psoas de provável origem em coluna lombossacral: relato de caso

*Psoas muscle abscess of probable origin in the lumbosacral spine: case report*

Mateus Soares da SILVA<sup>1</sup>, Marco Aurélio NISIIDE<sup>1</sup>, Paulo Henrique de Oliveira Rodrigues RODRIGUES<sup>2</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Abscesso psoas. Dor lombar. Cirurgia.  
**KEYWORDS:** Psoas abscess. Low back pain. Surgery.

### INTRODUÇÃO

Os abscessos retroperitoneais, embora menos comuns que os intraperitoneais, recobrem-se de especial importância por conta de sua elevada mortalidade.<sup>1</sup> Um dos mais importantes é o do músculo psoas que tem apresentado incremento em seu número de diagnósticos ao longo dos últimos anos, provavelmente atrelado à disseminação e maior acessibilidade de tomografia computadorizada nas últimas décadas.<sup>2</sup>

O abscesso de psoas pode ser descrito como rara complicação resultante da instalação e progressão de processo infeccioso local<sup>3</sup> levando à formação de coleções de pus. Pode ser classificado como primário, quando o agente etiológico chega ao compartimento muscular advindo de alguma região corporal distante<sup>2</sup>, ou secundário, nas ocasiões em que ocorre a disseminação do microorganismo por contiguidade através de estruturas anatómicas adjacentes.<sup>4,5,6</sup>

O diagnóstico do abscesso de psoas geralmente é difícil por conta da falta de especificidade dos sintomas em sua fase inicial.<sup>7,8</sup> A mortalidade pode atingir valores elevados quando há retardo em sua abordagem<sup>1</sup>, o que torna indispensável seu rápido diagnóstico e manejo.<sup>9</sup>

### RELATO DO CASO

Mulher de 54 anos, parda, chega para avaliação médica fazendo uso de cadeira de rodas e queixando-se de dor intensa associada à parestesia no membro inferior esquerdo. Inicialmente manifestou-se através de dor de forte intensidade e rápida progressão em região lombar que passou a irradiar ao membro inferior esquerdo. Foi subjetivamente descrita como uma sensação de esmagamento, até níveis inferiores à articulação do joelho. Os sintomas acentuavam-se mediante a realização dos movimentos de flexão e extensão das articulações do quadril e joelho esquerdos,

e amenizavam consideravelmente quando exercida alguma forma de compressão externa sobre as regiões acometidas, especialmente o compartimento anterior da coxa, onde a sintomatologia era mais intensa. Ao longo dos 2 dias de evolução até que procurasse ajuda médica, os sintomas agravaram-se de tal modo que lhe tornaram incapaz de deambular.

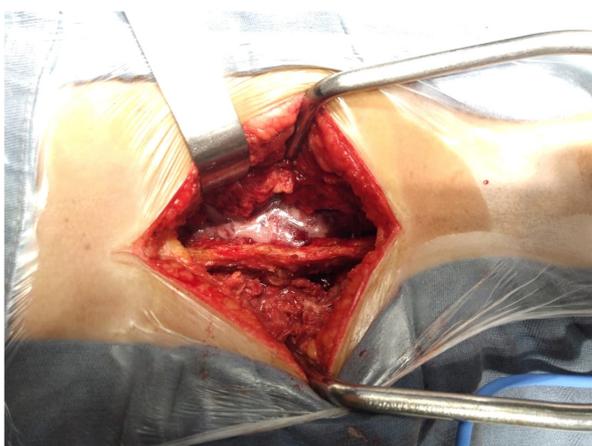
A paciente referia encontrar-se previamente hígida, sem déficits motores ou sintomas neurológicos prévios; negava também episódios recentes de febre ou cefaleia, assim como de quadros infecciosos ou processos inflamatórios. Fazia uso apenas de medicação anti-hipertensiva (losartana) e inibidor da bomba de prótons (omeprazol) e negava histórico de traumatismos recentes ou lesões de contiguidade locais. Como antecedentes de relevância, possuía apenas anterolistese lombar de L5 sobre S1 que havia sido diagnosticada por ressonância magnética há cerca de 2 meses (Figura 1) para a qual vinha fazendo acompanhamento expectante com sessões de fisioterapia.

A paciente foi admitida clinicamente estável e orientada; ao exame físico não foram observadas linfonodomegalias, ausculta cardíaca e respiratória sem particularidades e sinal de Lasègue positivo à esquerda, sem manifestações correspondentes no membro inferior contralateral. Os exames laboratoriais evidenciaram anemia microcítica e normocrômica (hemácias: 3,63 milhões/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 9,9 g/dl, hematócrito: 27,9% e VCM: 76,9), leucocitose com desvio à esquerda (28.600/mm<sup>3</sup>), plaquetose (556.000/mm<sup>3</sup>), aspartato aminotransferase de 87 e VHS também aumentado (93). Os testes rápidos de HIV, VDRL, HCV, HbsAg e a amostra de sangue coletada para hemocultura apresentaram todos resultados negativo.



**FIGURA 1** - Exame de ressonância magnética demonstrando anterolistese de vértebra L5 sobre S1

Em seguida, baseando-se na rápida piora clínica, com dor radicular intensa característica, e levando em consideração o fato de que já vinha fazendo acompanhamento para espondilolistese com indicação de tratamento cirúrgico, optou-se pela realização dessa intervenção. Foi realizada incisão lombar longitudinal e dissecação subperiosteal dos corpos vertebrais acometidos (L5-S1) tendo sido nesse momento observada grande quantidade de pus proveniente da pelve que drenava pelos forames obturados (Figura 2).

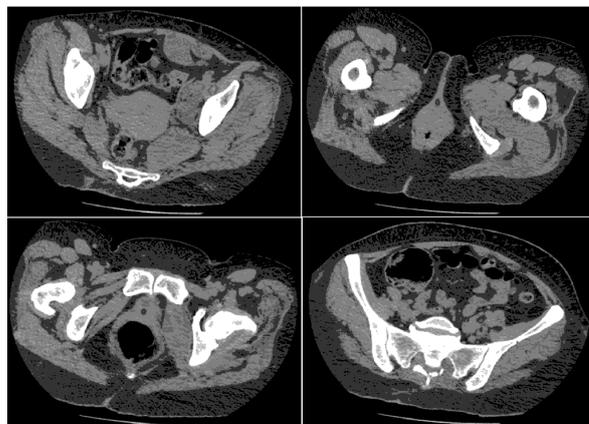


**FIGURA 2** - Coleções de pus encontradas em região correspondente aos corpos vertebrais de L5 e S1.

Amostra desse material foi coletada e encaminhada à cultura, não sendo observado o crescimento de micro-organismos. Por fim, foi realizada laminectomia da vértebra S1 e estabilização da coluna lombossacra por meio de artrodese das vértebras L5 e S1, em seguida foi prescrita antibioticoterapia empírica com cobertura para gram-positivos e micro-organismos entéricos.

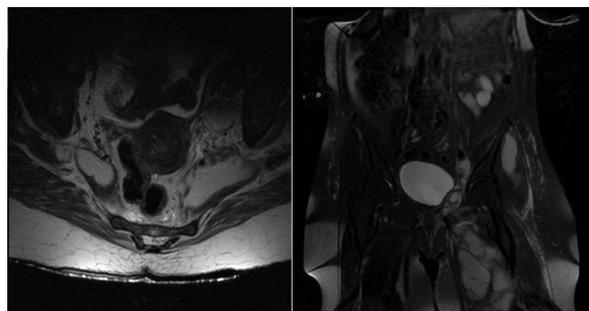
No pós-operatório imediato foi solicitada tomografia computadorizada de abdome em que se demonstrou a presença de sinais indicativos de coleções de pus remanescentes no compartimento pélvico pré-sacral,

que se estendem aos forames obturatórios e à região do quadril bilateralmente, chegando ao terço médio do compartimento posterior da coxa esquerda, entremeando a musculatura glútea proximalmente e também adjacente à região inferior da parede abdominal anterior à esquerda (Figura 3).



**FIGURA 3** - Tomografia computadorizada demonstrando diversas coleções de pus em compartimentos variados.

Além disso, observou-se também a extensão das coleções ao compartimento paravertebral esquerdo (entremeando o músculo psoas). Tais achados foram também confirmados através de exame de ressonância magnética (Figura 4).

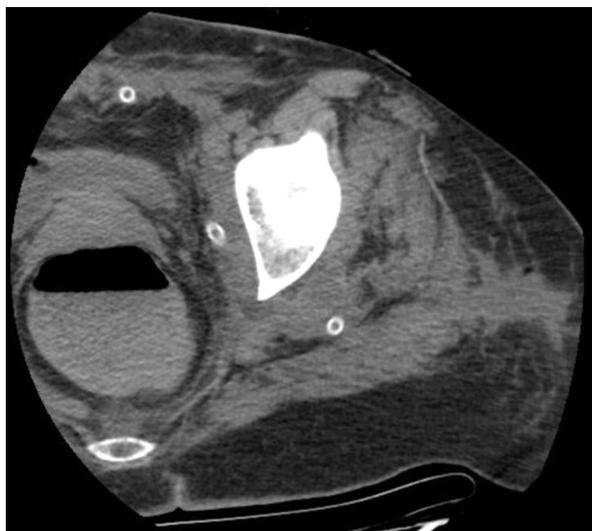


**FIGURA 4** - Ressonância magnética comprovando a presença de coleções residuais de pus

Realizou-se então laparotomia pélvica extraperitoneal para drenagem dessas abundantes coleções e investigação da eventual etiologia do processo, sem achados conclusivos. Além disso, realizou-se também incisão junto à loja muscular profunda da região lateral da coxa esquerda onde observou-se o nervo isquiático contido no interior da coleção pus, realizou-se então o acompanhamento do trajeto desse dissecando-o e drenando seu leito até a região distal da coxa, chegando-se às adjacências da fossa poplíteia. Ao final da abordagem foram alocados drenos nos compartimentos abdominal e proximal da coxa esquerda (Kocher Langenbeck) (Figura 5).

A paciente permaneceu internada, queixando-se ainda de dor intensa no pós-operatório imediato, e fazendo uso de antibioticoterapia. Ao longo dos dias seguintes de internamento observou-se a normalização no nível de leucócitos que coincidiu com a remissão gradual da dor, embora persistisse o quadro de paresia do

membro inferior esquerdo. Recebeu alta com prescrição de analgésicos e antibióticos, sessões de fisioterapia para reabilitação da função do membro e agendamento de retorno ambulatorial para o acompanhamento de sua evolução clínica.



**FIGURA 5** - Tomografia computadorizada pós-operatória demonstrando a alocação dos drenos em compartimento abdominal e na coxa esquerda.

## DISCUSSÃO

Embora sejam relativamente raros os abscessos do músculo psoas possuem grande importância pelo fato de apresentarem índice de mortalidade que pode atingir até 18,9% quando há retardo em seu diagnóstico e tratamento.<sup>1</sup> Levando em consideração o sítio de origem do agente infeccioso os abscessos podem ser considerados primários (menos comuns, cerca de 30% dos casos<sup>10</sup>), quando esse se origina de alguma região corporal distante e alcança o compartimento muscular em questão por meio de propagação hematogênica/linfática ou secundários, nos quais ocorre disseminação do micro-organismo por contiguidade através de estruturas adjacentes.<sup>4,5,6</sup> Além disso, observa-se que nos abscessos primários os indivíduos acometidos frequentemente são portadores de alguma condição causadora imunossupressora.<sup>11</sup> Nos secundários, por sua vez, a principal entidade associada ao processo é a doença de Crohn.<sup>11</sup> Além disso, a anatomia do músculo psoas o coloca em íntima relação com vísceras e outras estruturas desde o mediastino até a coxa fazendo com que diversos eventos inflamatórios locais como apendicites, diverticulites e espondilodiscites lombossacrais possam desencadear o processo.<sup>12</sup> A paciente, entretanto, não referia história de qualquer evento infeccioso ou inflamatório que pudesse ser relacionado, exceto sua espondilolistese.

Sabe-se que uma das principais causas associadas a quadros de peritonite secundária e formação de abscessos abdominais é o abdome agudo perforativo.<sup>13</sup> Dessa forma, uma das hipóteses diagnósticas para a origem do processo seria também tumor invasor da parede posterior das alças ascendente ou descendente do cólon; porém, em momento algum, foram encontrados

achados sugestivos de tal condição e nem de outras possíveis desencadeantes como, por exemplo, doença de Crohn.<sup>11,14</sup>

Uma vez instalado o processo infeccioso no compartimento do músculo psoas sua progressão faz com que geralmente ocorra sintomatologia inespecífica em que a tríade de dor lombar, claudicação e febre é observada em 30% dos casos.<sup>12</sup> A dor, por sua vez, é o sintoma mais frequentemente relatado e guarda relação com a inervação do músculo psoas que é proveniente das raízes L2, L3 e L4. É comum, portanto, que essa se irradie aos flancos, quadril, coxa e à região anterior da bacia<sup>11</sup>, manifestando-se especialmente na extensão do membro inferior correspondente e fazendo com que o paciente comumente assumira posição antálgica.<sup>15</sup> Além disso, as queixas de parestesia e dor no compartimento anterior da coxa esquerda que foram referidas pela paciente podem ser explicadas por provável extensão do abscesso ao nervo femoral, que guarda íntima relação com o músculo psoas.<sup>16</sup> Esse nervo origina-se também da confluência de ramos das raízes nervosas L2, L3 e L4, emitindo ramos motores e sensoriais responsáveis pela inervação da musculatura que integra o compartimento anterior da coxa<sup>16</sup> (onde as queixas eram mais intensas).

No que se refere aos micro-organismos associados ao desenvolvimento do abscesso de psoas, observa-se que nos primários - embora o sítio de partida do agente infeccioso geralmente seja desconhecido -, *Staphylococcus aureus* (80%)<sup>9</sup> e gram-negativos são os principais representantes isolados em amostras de cultura.<sup>2</sup> Nos secundários, pelo fato da disseminação dos micro-organismos ser proveniente de estruturas adjacentes infectadas ou colonizadas<sup>9</sup>, os principais agentes são bactérias entéricas, sendo a *Escherichia coli* a principal representante.<sup>4</sup> Além disso, existem relatos nos quais o abscesso do músculo psoas é originado da propagação de micro-organismos advindos especificamente da coluna lombossacra, situação essa em que o principal agente isolado nas culturas é o *Mycobacterium tuberculosis* (o que caracteriza a chamada doença de Pott<sup>3</sup>). Embora tal mecanismo talvez tenha sido o observado na paciente do caso, entretanto, tanto as culturas de sangue quanto de pus realizadas apresentaram resultados negativos.

Também são descritas na literatura a verificação de alterações em outros exames laboratoriais inespecíficos que ajudam na suspeição do quadro. Dentre esses cita-se, por exemplo, leucocitose e anemia que são observadas em 83% e 42,6%, respectivamente.<sup>7</sup> A velocidade de hemossedimentação também é outro parâmetro que se apresenta frequentemente elevado (>50 em 73% das ocasiões), assim com a aspartato aminotransferase (>40 em 38% dos casos).<sup>3,7</sup> A paciente do caso, por exemplo, apresentou tais alterações em seus exames.

Todavia, ainda assim o diagnóstico do abscesso de psoas é de difícil realização dada à falta de especificidade dos sintomas iniciais.<sup>11</sup> A investigação do quadro geralmente parte das queixas clínicas e os exames de imagem são importantes ferramentas. Nesses casos a radiografia simples de abdome apresenta valor limitado uma vez que alterações características são observadas

em apenas 30%.<sup>11</sup> A ultrassonografia de abdome, por sua vez, é capaz de estabelecer o diagnóstico em 60%, e é útil também quanto a indicação e execução da conduta terapêutica menos invasivas (como punções ou drenagens).<sup>11</sup> A tomografia computadorizada de abdome é a técnica de maior acurácia para detecção do abscesso de psoas, apresentando sensibilidade de aproximadamente 100%.<sup>11</sup>

O tratamento do abscesso de psoas reside em 2 pontos fundamentais: drenagem e antibioticoterapia.<sup>9</sup> A escolha do antibiótico é inicialmente empírica e baseia-se na cobertura dos patógenos mais comumente associados devendo, necessariamente, abranger *Staphylococcus aureus* e micro-organismos entéricos (tanto aeróbios quanto anaeróbios).<sup>9</sup> Posteriormente a terapêutica deve ser readequada de acordo com as culturas e testes de sensibilidade que serão realizados.<sup>9</sup> Em relação à abordagem do abscesso observa-se atualmente maior predileção por técnicas minimamente invasivas, como a drenagem guiada por ultrassom, além destas estarem relacionadas a menor trauma e tempo de internamento.<sup>17</sup> Todavia, em casos mais avançados (sepsis grave, coleções abundantes) sugere-se a realização de intervenções cirúrgicas abertas.<sup>18</sup>

#### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Campus Toledo, Universidade Federal do Paraná, Toledo, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

#### Correspondência:

Mateus Soares da Silva  
Email: mss-soares1@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum  
Financiamento: Nenhum

#### Contribuição dos Autores

Conceito, design e análise dados: Mateus Soares da Silva; Marco Aurélio Nisiide; Paulo Henrique de Oliveira Rodrigues  
Redação e revisão crítica: Mateus Soares da Silva; Marco Aurélio Nisiide; Paulo Henrique de Oliveira Rodrigues  
Aprovação da versão final: Mateus Soares da Silva; Marco Aurélio Nisiide; Paulo Henrique de Oliveira Rodrigues

## REFERÊNCIAS

- 1) Riyad M, Sallam M, Nur A. Pyogenic psoas abscess: discussion of its epidemiology, etiology, bacteriology, diagnosis, treatment and prognosis – case report. *Kuwait Med. J.* 2003;35(1):44-47.

- 2) Leão A, Amaral R, Abud T, Demarchi G, Freire E, Novack P, et al. Patologias do compartimento iliopsoas: avaliação radiológica. *Rad. Bras.* 2007;40(4):267-72. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-39842007000400013>.
- 3) Vilar F, Neves F, Colares J, Fonseca B. Tuberculose vertebral (doença de Pott) associada a abscesso de psoas: relato de dois casos e revisão da literatura. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2006;3(39):278-82.
- 4) Santaella R, Fishman E, Lipsett P. Primary vs Secondary Iliopsoas Abscess. *Archives Of Surgery.* 1995;130(12):1309. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1995.01430120063009>.
- 5) Franco-Paredes C, Blumberg H. Psoas Muscle Abscess Caused by Mycobacterium tuberculosis and Staphylococcus aureus: case report and review. *The American Journal Of The Medical Sciences.* 2001;321(6):415-17. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200106000-00008>.
- 6) Buttaro M, González D, Piccaluga F. Abscesso de psoas associado a artroplastia total de quadril infectada. *J Arthroplasty.* 2002;17:230-4.
- 7) Chang C, Ko W, Lee H, Chen Y, Chuang Y. Abscesso de Klebsiella pneumoniae psoas: predomínio em pacientes diabéticos e grave prognóstico nos casos de formação de gases. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2001;34(4):201-6.
- 8) Silva F, Mizoguchi F, Saito R, Souza J. Psoíte secundária: relato de caso em indivíduo com aids e revisão de literatura. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2008;3(41):332-38.
- 9) Kraychete D, Rocha A, Castro P. Abscesso do músculo psoas em paciente submetida à analgesia por via peridural: relato de caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2007;57(2):195-98. <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942007000200009>.
- 10) Chawla K, Souza A, Bhat N, Mukhopadhyay C. Primary tubercular psoas abscess: a rare presentation. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(1):86-8.
- 11) Araújo P, Barbosa M, Melo F, Melo H, Brandão E. Abscesso do músculo psoas associado à infecção por Mycobacterium tuberculosis em paciente com Aids. *Medicina Ribeirão Preto (Online).* 2016;1(41):86-89. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v49i1p86-89>
- 12) Souza A, Teixeira J, Drumond D. Iliopsoas abscess in puerpera - case report. *Revista Médica de Minas Gerais.* 2014;24(4):542-44. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20140148>.
- 13) Coelho J, Baretta G, Okawa L. Seleção e uso de antibióticos em infecções intra-abdominais. *Arq Gastroenterol.* 2007;1(44):85-90.
- 14) Habr-Gama A et al. Doença de Crohn intestinal: manejo. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;1(57):10-13.
- 15) Pires A, Reis A, Grisi S. Abscesso de músculo psoas em crianças. *Jornal de Pediatria.* 1996;72(4):263-66.
- 16) MOORE, Keith L.; Dalieu, Arthur F.; AGUR, Anne M.R.; *Anatomia orientada para a clínica.* 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- 17) Martins D, Cavalcante F, Falsarella P, Rahal A, Garvia R. Percutaneous drainage of iliopsoas abscess: an effective option in cases not suitable for surgery. *Einstein (São Paulo).* 2018;16(3):1-5.
- 18) Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World Journal Of Emergency Surgery.* 2010;5(1):9.

## Intolerância à lactose: diagnóstico clínico laboratorial e genético

*Lactose intolerance: clinical and genetic diagnosis*

Beatriz França **CASTELLANO**<sup>1</sup>, Carolina Maria Aumann **SARDÁ**<sup>1</sup>, Fernanda Prehs **IZAR**<sup>1</sup>, Khadija Assis **PASCHOLATTO**<sup>1</sup>, Laura Ribeiro **SANTOS**<sup>1</sup>, Luísa Domingos Cancela **GONÇALVES**<sup>1</sup>, Maria Augusta Karas **ZELLA**<sup>1</sup>, Liya Regina Mikami **WORMSBECKER**<sup>1</sup>, Andrea Maciel De Oliveira **ROSSONI**<sup>1</sup>, Joachim **GRAF**<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A intolerância à lactose é síndrome decorrente da má digestão do dissacarídeo lactose por deficiência da enzima lactase, gerando sintomas principalmente gastrintestinais. Ela envolve 4 causas principais: deficiência congênita de lactase; deficiência de lactase de desenvolvimento; intolerância primária à lactose; e deficiência secundária à lactase.

**Objetivo:** Revisão da apresentação clínica da intolerância à lactose e os principais métodos disponíveis para seu diagnóstico clínico.

**Método:** Revisão narrativa da base de dados PubMed, por meio das palavras-chave "lactose intolerance" e "genetic test" utilizando o descritor booleano and. Foram incluídos somente artigos em língua inglesa e publicados entre os anos de 2017 e 2022, totalizando 8 artigos.

**Resultado:** O diagnóstico de intolerância à lactose relaciona-se com o seu tipo e utiliza-se dos principais métodos: teste oral de tolerância à lactose, teste genético, teste do hidrogênio expirado.

**Conclusão:** Quanto aos métodos de diagnóstico, o teste do hidrogênio expirado é o de escolha, por não ser invasivo, possuir execução fácil e baixo custo. Entretanto, ele não dispensa associação com outras técnicas diagnósticas. O teste genético também é muito útil e sua vantagem é que não há necessidade da realização do teste oral de tolerância.

**PALAVRAS-CHAVE:** Intolerância à lactose. Teste genético. Diagnóstico.

### Mensagem Central

A intolerância à lactose é síndrome decorrente da má-digestão do dissacarídeo lactose por deficiência da enzima lactase, gerando sintomas principalmente gastrintestinais. Ela envolve 4 causas principais: deficiência congênita de lactase; deficiência de lactase de desenvolvimento; intolerância primária à lactose; e DEFICIÊNCIA SECUNDÁRIA À LACTASE.

### PERSPECTIVA

Atualmente, o teste do hidrogênio expirado é o mais utilizado para diagnóstico. Ele mensura a quantidade de hidrogênio exalado antes e depois da ingestão de lactose, partindo do fato de que, em indivíduos com intolerância, a não absorção do açúcar e sua fermentação por bactérias causa a produção de gás.

### ABSTRACT

**Introduction:** Lactose intolerance is a syndrome resulting from maldigestion of the disaccharide lactose due to lactase enzyme deficiency causing symptoms mainly gastrointestinal. It involves 4 main causes: congenital lactase deficiency; developmental lactase deficiency; primary lactose intolerance; and secondary lactase deficiency.

**Objective:** Review of the clinical presentation of lactose intolerance and the main methods available for its clinical diagnosis.

**Methods:** Literature review in the PubMed database, using the keywords "lactose intolerance" and "genetic test" and using the Boolean data type and. Only articles in English and published between the years 2017 and 2022 were included, totalizing 8 articles.

**Results:** The diagnosis of lactose intolerance is related to its type and uses the main diagnostic tests: oral lactose tolerance, genetic, expired hydrogen.

**Conclusion:** Regarding diagnostic methods, the expired hydrogen test is the one of choice, as it is not invasive, is easy to perform and has low cost. However, it does not dispense association with other diagnostic techniques. Genetic testing is also very useful and its advantage is that there is no need to use the oral lactose tolerance test.

**KEYWORDS:** Lactose intolerance. Genetic test. Diagnosis.

## INTRODUÇÃO

A intolerância à lactose é síndrome que envolve sintomas, principalmente gastrintestinais, que ocorrem após a ingestão da lactose.<sup>2</sup> Esta, é um dissacarídeo composto por uma molécula de glicose e uma de galactose, com ligação glicosídica do tipo  $\beta$ -1 $\rightarrow$ 4. Esse dissacarídeo está presente na dieta humana em grande proporção, sendo sua digestão mediada pela enzima  $\beta$ -galactosidase, também chamada de lactase, a qual hidrolisa a lactose novamente em seus 2 componentes, nas microvilosidades das células epiteliais do intestino delgado, mais abundantemente na porção do médio-jejuno. A glicose e galactose são, na sequência, absorvidas por meio do co-transportador de sódio/glicose SGLUT1 ou pelo transportador GLUT2 (quando em altas concentrações) para os enterócitos e, então, por difusão facilitada para a corrente sanguínea.<sup>1,3,4</sup>

Nutricionalmente, a lactose traz benefícios à dieta humana, como fonte de energia com baixo índice glicêmico e adjuvante na absorção de cálcio.<sup>1,4</sup> A intolerância à ela é decorrente da má digestão do dissacarídeo lactose por redução ou falta de produção da enzima lactase. A intolerância à lactose envolve 4 principais causas: a deficiência congênita de lactase; a deficiência de lactase de desenvolvimento; a intolerância primária à lactose; e a deficiência secundária à lactose.<sup>2,4</sup>

São identificados, atualmente, 4 fatores principais que podem causar a deficiência da enzima lactase e, conseqüentemente, levando a sintomas de intolerância à lactose. São eles: a deficiência congênita de lactase (CLD); a deficiência de lactase de desenvolvimento; a intolerância primária à lactose, também chamada de deficiência de lactase adulta; e a deficiência secundária à lactose.<sup>1</sup>

O objetivo deste estudo foi revisar a apresentação clínica da intolerância à lactose e os principais métodos disponíveis para seu diagnóstico clínico.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão narrativa da literatura na base de dados PubMed, por meio das palavras-chave "lactose intolerance" e "genetic test" utilizando o descritor booleano and. Foram incluídos somente artigos em língua inglesa e publicados entre os anos de 2017 e 2022, totalizando 8 artigos.

## RESULTADOS

Quando a enzima  $\beta$ -galactosidase está deficiente ou ausente no intestino humano, ocorre má-absorção de lactose, apresentando a condição clínica com seus sintomas característicos, especialmente intestinais, denominada intolerância à lactose. Com a não digestão da lactose, ocorre aumento da osmolaridade intraluminal do intestino delgado e fermentação por bactérias, com produção de gás e ácidos graxos de cadeia curta, levando a sintomas de dor e distensão abdominal, diarreia e flatulência. A sintomatologia depende da concentração de lactase intestinal, da flora, da quantidade de lactose ingerida e da sensibilidade individual na percepção dos sintomas. Ainda, sintomas

extraintestinais podem estar presentes, como cefaleia, dor musculoesquelética, depressão e ansiedade.<sup>2</sup>

A deficiência congênita de lactase é condição severa e rara, influenciada pela genética, tendo padrão autossômico recessivo. É doença congênita, portanto, o indivíduo nasce com ausência ou deficiência grave da lactase, devido à mutação do gene lactase florizina hidrolase (LPH). Seus sintomas iniciam já nos primeiros dias do recém-nascido, quando o lactente é alimentado por leite materno ou fórmula contendo lactose, sendo os principais deles diarreia líquida, meteorismo intestinal e desnutrição. Essa condição deve ser distinguida da deficiência de lactase de desenvolvimento, que ocorre por desenvolvimento incompleto da enzima, ocorrendo em bebês prematuros.<sup>1</sup>

A intolerância à lactose primária, por sua vez, é o tipo mais comum e inicia no final da infância ou na adolescência, variando a idade entre diferentes grupos étnicos, com queda abrupta na expressão da lactase intestinal. Nesses indivíduos, a produção de lactase não é continuada em abundância na vida adulta, a produção é alta no início da vida, e vai declinando conforme a dieta, que contém leite como principal fonte nutritiva, passa a conter outros alimentos e a ingestão de leite é reduzida. Ressalta-se que o fenótipo de não persistência da lactase é comum e não determina uma doença. Outras variáveis podem influenciar a produção de lactase, sendo elas a dose de lactose na dieta (sendo um aumento gradual na ingestão de lactose capaz de induzir adaptação da microbiota ao seu consumo), o tempo de trânsito intestinal, a expressão de lactase, a microbiota intestinal, a sensibilidade intestinal a estímulos químicos e mecânicos e fatores psicológicos.<sup>1</sup>

Em oposição aos indivíduos suscetíveis à intolerância à lactose, algumas pessoas podem ser portadoras de genes que determinam a persistência da produção de lactase. Esses indivíduos seguem padrão genético dominante e permitem o consumo normal de lactose por toda a vida.<sup>1</sup>

No quarto tipo, a intolerância secundária à lactose, pode ser causada por qualquer condição patológica que danifique o epitélio do intestino delgado. Seguindo essa linha, as causas mais associadas à condição, todas induzindo redução na expressão de lactase, são a doença celíaca, a proliferação aumentada de pequenas bactérias, a doença de Crohn, a quimioterapia ou radioterapia abdominais, e a alergia ao leite de vaca. O tratamento ou suspensão dos fatores desencadeantes pode, aos poucos, restaurar a produção de lactase normal do indivíduo, conforme o epitélio também se reconstitui.<sup>1</sup>

O seu diagnóstico pode ser feito de diferentes formas. O teste oral consiste na ingestão de 50 g de lactose com subsequente medição da glicemia após 30, 60 e 120 minutos - além da medição antes da ingestão. A digestão da lactose promove elevação glicêmica que, quando ausente, é indicativo de defasagem na sua absorção. No entanto, não é comum a utilização do teste sem associação de outros, visto que ele apresenta baixa sensibilidade e especificidade - testes falso positivos e falso negativos ocorrem em 20% dos indivíduos normais.

Algumas variáveis envolvidas nessas alterações são o tempo para esvaziamento gástrico e o metabolismo da glicose.<sup>2</sup>

Atualmente, os testes genéticos têm sido desenvolvidos após comprovação de predisposição genética para a intolerância, a partir de polimorfismos LCT-139109C>T e LCT-22018G>A dos genes que codificam a lactase. Partindo desse princípio, o teste genético consiste em coleta de amostra sanguínea e isolamento do DNA, com análise dos genes que codificam a enzima.<sup>2,7</sup> Apesar de ser bom método diagnóstico em crianças, principalmente com idade inferior a 6 anos<sup>1,7</sup> e ser importante para distinção a hipolactasia primária da secundária para início de terapia adequada, o teste genético apresenta limitações.<sup>2</sup> O polimorfismo analisado é presente somente em indivíduos caucasianos, não sendo aplicado em outras etnias.<sup>5,6</sup> Ainda, a presença do polimorfismo não é mandatória para o desenvolvimento da intolerância, não detecta nenhuma intolerância secundária e não informa o início do desenvolvimento da intolerância.<sup>2,5</sup>

Atualmente, o teste do hidrogênio expirado é o mais utilizado para diagnóstico.<sup>1</sup> Ele mensura a quantidade de hidrogênio exalado antes e depois da ingestão de lactose, partindo do fato de que em indivíduos com intolerância, a não absorção do açúcar e sua fermentação por bactérias causa a produção de gás.<sup>2</sup> Apesar de o teste ter duração longa (3 a 6 h), não sendo bem aceito por alguns pacientes, principalmente pediátricos, é barato e não invasivo.<sup>2,7</sup> Quando comparado com o teste genético, ambos configuram boa escolha para diagnóstico, com boa eficácia, também, em crianças.<sup>8</sup>

## CONCLUSÃO

O diagnóstico de intolerância à lactose necessita de avaliação da digestão da lactose concomitante com a presença de sintomas abdominais, utilizando de procedimentos diagnósticos para auxiliar na identificação da intolerância. Em relação aos métodos de diagnóstico disponíveis, o do hidrogênio expirado é o de escolha por não ser invasivo, possuir execução fácil e baixo custo. Entretanto, como não está isento de resultados falso positivos ou negativos, ele não dispensa associação com outras técnicas diagnósticas, como o uso de extrato oral de lactose. O teste genético também é ferramenta útil para seu diagnóstico, e vantagem é que não há necessidade da realização do teste oral de tolerância à lactose.

## Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesses: nenhum  
Financiamento: Nenhum

## Correspondência:

Maria Augusta Karas Zella  
Email: makzella@hotmail.com

## Contribuição dos autores

Conceituação: Beatriz França Castellano  
Análise formal: Carolina Maria Aumann Sardá  
Investigação: Fernanda Prehs Izar  
Metodologia: Khadija Assis Pascholatto  
Administração do projeto: Laura Ribeiro Santos  
Supervisão: Luísa Domingos Cancela Gonçalves  
Redação (esboço original): Maria Augusta Karas Zella  
Redação (revisão e edição): Joachim Graf

## REFERÊNCIAS

1. Castellano VE, Giglio ND, Pacchiotti AC, Gentile Á. Outpatient management of childhood acute diarrhea: survey among pediatricians from a children's hospital in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):46–53.
2. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res*. 2021 Mar;89.
3. Dominici S, Marescotti F, Sanmartin C, Macaluso M, Taglieri I, Venturi F, et al. Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. *Foods*. 2022;11(10).
4. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68(11):2080–91.
5. Porzi M, Burton-Pimentel KJ, Walther B, Vergères G. Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients*. 2021 Apr 29;13(5):1503.
6. Robles L, Priefer R. Lactose Intolerance: What Your Breath Can Tell You. *Diagnostics*. 2020 Jun 17;10(6):412.
7. Rojo C, Jaime F, Azócar L, Hernández C, Villagrán A, Miquel JF, et al. Concordance between Lactose Quick Test, hydrogen-methane breath test and genotyping for the diagnosis of lactose malabsorption in children. *Neurogastroenterol. Motil*. 2017 Dec 21;30(5):e13271.
8. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*. 2018 Dec 15;10(12):1994.

## Necessidades de saúde dos adolescentes e adultos jovens com câncer

*Analysis of the health needs of adolescents and young adults with cancer*

Isabela Maria **VOLSKI**<sup>1</sup>, Larissa de **ANDRADE**<sup>1</sup>, Rebecca Skalski **COSTA**<sup>1</sup>, Sálhua Miguel **VOLC**<sup>1</sup>, Zilá Ferreira Dias Gonçalves dos **SANTOS**<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A população de adolescentes e adultos jovens com faixa etária entre 15 e 39 anos de idade diagnosticados com câncer é conhecida como AYA (adolescent and young adults). Esses pacientes recebem tratamento em centros pediátricos e de adultos, que não atendem às suas necessidades biológicas e sociais.

**Objetivo:** Identificar particularidades e demandas para o atendimento do paciente oncológico pertencente ao grupo AYA, a fim de configurar melhor atendimento.

**Método:** Trata-se de estudo quantitativo transversal. Utilizou-se um questionário traduzido e validado.

**Resultados:** Quarenta e cinco pacientes responderam ao questionário e os resultados foram reportados de forma descritiva. Foram consideradas como muito importantes questões sobre manutenção de dieta saudável durante o tratamento, exercícios físicos e condicionamento físico, além do aconselhamento psicológico; 38% apresentaram depressão ou transtorno de ansiedade associados.

**Conclusão:** Foi possível identificar as demandas da população AYA, essencial para a perspectiva futura de desenvolvimento de protocolos de acompanhamento com interdisciplinaridade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer. Adolescentes. Adultos jovens.

### Mensagem Central

A população jovem com câncer apresenta características biológicas e clínicas únicas. Os tumores pediátricos são majoritariamente provenientes de tecidos embrionários, ao passo que em idosos tendem a se originar com mais frequência de tecidos epiteliais. Assim, o espectro de câncer em adolescentes e adultos jovens apresenta características distintas se comparado aos de crianças e adultos.

### Perspectiva

Os adolescentes e adultos jovens apresentam necessidades de saúde específicas e precisam de cuidados adequados. Eles merecem ser atendidos sob uma nova perspectiva em que o princípio da equidade seja aplicado. Reconhecer as individualidades e aspectos subjetivos dessa população e inserir essas características no contexto da terapia de doença oncológica se torna essencial para o desenvolvimento de protocolos de acompanhamento com interdisciplinaridade.

### ABSTRACT

**Introduction:** The population of adolescents and young adults aged between 15 and 39 years old diagnosed with cancer is known as AYA (adolescent and young adults). These patients receive treatment in pediatric and adult centers that do not meet their biological and social needs.

**Objective:** Identify particularities and demands for the care of cancer patients belonging to the AYA group.

**Method:** It is a cross-sectional quantitative study. A translated and validated questionnaire was used.

**Results:** Were reported 45 patients who responded to the questionnaire. Questions about maintaining a healthy diet during treatment, physical exercise and fitness, in addition to psychological counseling were considered very important; 38% had associated depression or anxiety disorder.

**Conclusion:** It was possible to identify the demands of the AYA population, essential for the future perspective of developing monitoring protocols with interdisciplinarity.

**KEYWORDS:** Cancer. Teenagers. Young adults.

## INTRODUÇÃO

Compreendido como principal problema de saúde pública no mundo, o câncer faz parte das 4 principais causas de morte prematuras (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países.<sup>1</sup> Entre adolescentes e adultos jovens (AYA - adolescent and young adults), esse diagnóstico corresponde a aproximadamente 6% de todos os de câncer no mundo e apresenta padrão diferenciado.<sup>2</sup> Existem dificuldades para delinear de forma clara a faixa etária que abrange os adolescentes e adultos jovens e, em se tratando de câncer, essa definição engloba aqueles compreendidos em vasta faixa etária, que vai dos 15 aos 39 anos.<sup>3</sup>

Essa população apresenta características biológicas e clínicas únicas em se tratando de tumores. Os tumores pediátricos são majoritariamente provenientes de tecidos embrionários, ao passo que em idosos tendem a se originar com mais frequência de tecidos epiteliais. Assim, o espectro de câncer em AYA apresenta características distintas se comparado aos de crianças e adultos. Há mecanismos patológicos diferentes, questões psicossociais únicas, bem como diferentes respostas terapêuticas, o que reforça a necessidade de protocolos específicos para melhor atender as demandas desses pacientes.<sup>4</sup>

Na atualidade, ainda há muitas dificuldades tanto diagnósticas como terapêuticas para o manejo de AYA com câncer. De acordo com estudo do Instituto Nacional de Câncer, números revelam que a mediana e os intervalos de tempo para atendimento nesta população é maior quando comparado às crianças. Além disso, evidências revelam que o tempo entre o diagnóstico e início de tratamento foi cerca de 4 vezes maior em AYA em comparação com aqueles que apresentam menos de 14 anos, o que denota certa negligência.<sup>2</sup>

Há diferenças relevantes no aspecto psicossocial de AYA diagnosticados com câncer, em comparação com pacientes oncológicos pertencentes a outra faixa etária. Em contrapartida, mesmo diante de diferenças expressivas, eles não são atendidos levando em consideração suas individualidades. Nota-se, na literatura, que essa população é frequentemente combinada ou incluída como se fosse pertencente a outra faixa etária o que reforça a necessidade de maior atenção e pesquisas em relação à temática.<sup>5</sup>

Compreender suas necessidades significa reconhecer a importância das múltiplas dimensões individuais e contextuais de cada paciente. Identificar e inserir as características dessa população no planejamento, desenvolvimento e gestão hospitalar favorece a aderência ao tratamento e pode reduzir as incertezas e as alterações de vida que o tratamento oncológico provoca.<sup>6</sup>

Nesse sentido, a finalidade deste estudo foi identificar particularidades e demandas para o atendimento do paciente oncológico pertencente ao grupo AYA a fim de configurar melhor atendimento.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica

Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil CAAE 35517620.0.0000.0103

Trata-se de pesquisa quantitativa transversal. Utilizou-se um questionário traduzido e validado pela Fundação Pio XIIxx. Participaram pacientes entre 15 e 39 anos atendidos no Centro de Especialidades Oncológicas do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil, que estavam em tratamento, ou que estiveram nos últimos 5 anos. A amostra foi determinada por conveniência.

### Análise estatística

Os resultados foram reportados de forma descritiva e utilizou-se o teste ANOVA para comparação de 3 grupos em função da idade (15-18 anos, 19-25 anos e 26-39 anos). O nível de significância considerado foi de 5%.

## RESULTADOS

Um total de 45 pacientes responderam ao questionário e cada grupo contou com 15 indivíduos. Não houve diferença significativa entre as faixas etárias sobre as questões abordadas com base nos cálculos de ANOVA. Tendo isso em vista, adotou-se uma média geral entre os 3 grupos como parâmetro para avaliar o grau de importância das questões apresentadas. As questões foram quantificadas com notas de 0 a 5 conforme o grau da importância. Quanto ao perfil dos pacientes, 51% eram do sexo feminino e 49% do masculino. A maioria estava em tratamento, eram solteiros e residiam com os pais. Foram consideradas como muito importantes questões sobre manutenção de dieta saudável durante o tratamento, exercícios físicos e condicionamento físico, além do aconselhamento psicológico; em relação às condições de saúde relatadas, 38% apresentaram depressão ou transtorno de ansiedade associados. As demais questões foram julgadas como importantes, visto que nenhuma das médias demonstrou ser pouco importante ou não importante.

TABELA 1 - Análise dos dados obtidos quanto a importância de questões específicas do questionário

Questões abordadas	Me geral	p valor ANOVA
Informações sobre doença e tratamento	3,91	0,323
Informações sobre terapias alternativas	3,31	0,410
Informações sobre como o tratamento afeta sua capacidade de ter filhos e de como preservar essa capacidade antes de iniciar o tratamento	3,47	0,260
Informações de opções de tratamento da infertilidade, e outras opções de como ter filhos	3,31	0,628
Informações sobre como manter dieta saudável durante o tratamento	4,18	0,077
Informações sobre exercícios físicos e condicionamento físico	4,13	0,638
Programa de reabilitação ainda durante o tratamento	3,69	0,557
Sites na internet específicos para tratamento de câncer na sua idade	3,69	0,697
Grupo de apoio dentro do hospital	3,76	0,679
Encaminhamento automático para assistente social no momento do diagnóstico	3,58	0,456
Aconselhamento sobre relacionamento sexual durante tratamento	3,18	0,191
Aconselhamento para familiares, ajudando-os a lidar com sua situação	3,93	0,946
Referência de centros comunitários, acampamentos ou programas de aventura que ofereçam educação para o câncer	3,36	0,199
Monitores para ficar com seu filho quando estiver dentro do hospital com ele	3,16	0,141
Aconselhamento referente a alcoolismo e drogas	3,56	0,731
Apoio espiritual/ religioso	3,58	0,640
Orientação vocacional	3,20	0,738
Aconselhamento psicológico	4,18	0,978

## DISCUSSÃO

O desafio em determinar as necessidades e melhor tratamento para os AYA foi reconhecido por diversas instituições pelo mundo. Recentemente, o Grupo de Trabalho AYA da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e a Sociedade Europeia de Oncologia Pediátrica (SIOPE) emitiram documentos explorando os desafios dessa comunidade. Entre as principais recomendações há a promoção da diversificação interprofissional, cooperação no atendimento AYA e medidas específicas para melhorar o alcance de ensaios clínicos, além de promover a centralização do atendimento onde seria o melhor meio de atingir maiores números de ensaios e pacientes.<sup>7</sup> Igualmente importante é a realização de medidas que busquem ativamente as demandas de saúde de adolescentes e adultos jovens.

O câncer coloca em situação de fragilidade o paciente e o ambiente familiar como um todo, e identificar aspectos da dinâmica familiar se torna essencial.<sup>8</sup> Nesse sentido, os pacientes participantes do estudo ponderam a importância sobre o aconselhamento para familiares durante o diagnóstico e tratamento. Além disso, compreender o contexto familiar assim como as relações de interdependência se faz necessário, pois dentro deste grupo existe uma parcela que apresenta forte dependência dos pais e outra que se apresenta como centro do núcleo familiar. Assim, AYA reconhecem como importante a existência de monitores para fornecer cuidados àqueles que têm filhos durante o tratamento, pois na atualidade os serviços não contemplam essa ferramenta como parte do cuidado.

A adolescência e a idade adulta jovem consistem em períodos críticos do desenvolvimento, pois hábitos são adquiridos para toda a vida e comportamentos interferem de forma significativa em autoestima, imagem corporal e socialização futura. A presença de doença oncológica resulta em aumento de demandas nutricionais e a manutenção de dieta adequada se torna essencial. No entanto, de acordo com pesquisa de Daniel et al.<sup>9</sup> (2015), este grupo apresenta dificuldade em manter dieta saudável e há alta ingestão de alimentos ricos em gorduras e baixa de fibras, o que pode contribuir para doenças futuras. Este aspecto pode ser identificado no presente estudo à medida que os pacientes consideraram muito importante receber informações acerca da manutenção de dieta saudável durante o tratamento.

A preocupação em obter informações sobre exercícios físicos e condicionamento físico se mostrou muito importante para os pacientes deste estudo, o que corrobora com dados encontrados em outra pesquisa realizada com AYA, em que parcela importante demonstrou apreensão com sintomas físicos.<sup>10</sup> Ademais, a literatura revela os benefícios da atividade física durante e após o tratamento oncológico, sendo possível destacar sua capacidade em minimizar processos degenerativos associados à doença, bem como obter melhoria do estado de humor e qualidade de vida.<sup>11</sup>

Existem preocupações acerca da saúde sexual e reprodutiva desses indivíduos e necessidades não atendidas podem afetar negativamente a sua qualidade de vida.<sup>12</sup>

De acordo com Chow et al.<sup>13</sup> (2016), no passado apenas menor parcela de pacientes AYA era questionada sobre opções reprodutivas. No entanto, desde a descoberta do valor da fertilidade para pacientes jovens, essa questão tem sido reconhecida como importante para a comunidade médica na última década.<sup>12</sup> Neste estudo, em concordância com os autores citados, foi constatada preocupação com os riscos de infertilidade bem como a necessidade de aconselhamento sobre relacionamento sexual durante o tratamento.

Estudo de Geue et al.<sup>14</sup> (2018), sugere que esta faixa etária experimenta altos níveis de sofrimento no momento do diagnóstico, bem como no momento de sua transição para a sobrevivência. Em consonância, o presente estudo expressa a necessidade de AYA em receber apoio psicológico frente ao diagnóstico de câncer, assim como em revisão sistemática realizada por Barnett et al.<sup>5</sup> (2016). Ademais, no presente estudo foi possível evidenciar quantidade substancial de pacientes com transtornos mentais, como depressão e ansiedade associados ao câncer, o que denota a necessidade de fornecer intervenções apropriadas.

Nesse sentido, receber o diagnóstico de doença oncológica durante a adolescência ou na idade adulta jovem resulta em necessidades médicas e psicossociais únicas à medida que marcos do desenvolvimento são afetados de forma simultânea à doença.<sup>5</sup> Assim, a literatura revela grande importância em determinar tais necessidades de saúde no grupo AYA.

## CONCLUSÃO

AYAs apresentam necessidades de saúde específicas e necessitam receber cuidados adequados. Além disso, merecem ser atendidos sob uma nova perspectiva em que o princípio da equidade seja aplicado. Reconhecer as individualidades e aspectos subjetivos dessa população e inserir essas características no contexto da terapia de doença oncológica se torna essencial para o desenvolvimento de protocolos de acompanhamento com interdisciplinaridade.

### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Centro de Especialidades Oncológicas, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de Interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência:

Zilá Ferreira Dias Gonçalves dos Santos

Email: zilagoncalves@hotmail.com

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil CAAE 35517620.0.0000.0103

### Contribuição dos autores

Conceituação: Isabela Maria Volski

Metodologia: Larissa de Andrade

Administração do projeto: Rebecca Skalski Costa

Redação [esboço original]: Sahlua Miguel Volc

Redação [revisão e edição]: Zilá Ferreira Dias Gonçalves dos Santos

## REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer

- 
- em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2016.
3. Tremolada M, Bonichini S, Basso G, Pillon M. Perceived social support and health-related quality of life in AYA cancer survivors and controls. *Psycho-oncology*: Wiley online library. 2016; 25(12):1408-1417.
  4. Martins HT, Balmant NV, Silva NP, Santos MO, Reis RS, Camargo B. Onde são tratados os adolescentes e jovens adultos com câncer no Brasil?. *Jornal de Pediatria (Rio J)*. 2018; 9(4):440-445.
  5. Barnett M, McDonnell G, DeRosa A, Schuler T, Philip E, Peterson L, et al. Psychosocial outcomes and interventions among cancer survivors diagnosed during adolescence and young adulthood (AYA): a systematic review. *Journal Of Cancer Survivorship*. 2016; 10(5):814-831.
  6. Hampton T. Cancer treatment's trade-off: years of added life can have long-term costs. *Jama*. 2005; 294(2):167-168.
  7. Ferrari A, Stark D, Peccatori FA, Fern L, Laurence V, Gaspar N, et al. Adolescents and young adults (AYA) with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPe). *Esmo Open*. 2021; 6(2).
  8. Aubin S, Rosberger Z, Hafez N, Noory MR, Perez S, Lehmann S, et al. Cancer! I don't have time for that: Impact of a psychosocial intervention for young adults with cancer. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2019; 8(2):172-189.
  9. Daniel CL, Emmons KM, Fasciano K, Nevidjon B, Fuemmeler BF, Demark-Wahnefried W. Needs and lifestyle challenges of adolescents and young adults with cancer: Summary of an Institute of Medicine and Livestrong Foundation Workshop. *Clinical journal of oncology nursing*. 2015; 19(6):675-681.
  10. Jones JM, Fitch M, Bongard J, Maganti M, Gupta A, D'Agostino N, et al. The Needs and Experiences of Post-Treatment Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *J. Clin. Med*. 2020; 9(1444).
  11. Nascimento EB, Leite RD, Prestes J. Câncer: Benefícios do treinamento de força e aeróbio. *Revista da Educação Física: UEM*. 2011; 22(4):651-658.
  12. Close AG, Dreyzin A, Miller KD, Seynnaeve BK, Rapkin LB. Adolescent and young adult oncology-past, present, and future. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69(6):485-496.
  13. Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Donaldson SS, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol*. 2016; 17(5):567-576.
  14. Geue K, Brähler E, Faller H, Härter M, Schulz H, Weis J, et al. Prevalence of mental disorders and psychosocial distress in German adolescent and young adult cancer patients (AYA). *Psycho-Oncology*. 2018; 27(7):1802-1809.

## Influência do tabagismo no dano cumulativo do lúpus eritematoso sistêmico

*Impact of smoking on the systemic lupus erythematosus cumulative damage*

Arturo Vincenzo Dassoler **PUFF**<sup>1</sup>\*, Tiago Takahiro **HIOKI**<sup>1</sup>\*, Thelma L. **SKARE**<sup>1</sup> \*.

### RESUMO

**Introdução:** Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença autoimune que afeta principalmente mulheres jovens. Pode desenvolver dano permanente pela doença em si ou pelo tratamento utilizado. O fumo pode aumentar este dano.

**Objetivo:** Comparar o dano cumulativo em pacientes lúpicos tabagistas e não-tabagistas.

**Método:** Estudo retrospectivo de 100 pacientes com LES (50 tabagistas e 50 não tabagistas) pareados para sexo, idade e tempo de doença, comparando-se o dano cumulativo pelo SLICC/ACR DI (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index).

**Resultados:** Nesta amostra, 90% dos pacientes tinham algum dano permanente. Os valores do SLICC/ACR DI nos 2 grupos foram equivalentes. Todavia, nos domínios ocular e cardiovascular, pacientes tabagistas tiveram maior pontuação do que os não-tabagistas.

**Conclusão:** Pacientes com LES e tabagistas têm maior risco de dano ocular e cardiovascular permanentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Lúpus eritematoso sistêmico. Tabagismo. Catarata. Doenças cardiovasculares.

### Mensagem Central

Lúpus eritematoso sistêmico é doença autoimune que afeta principalmente mulheres jovens. Pode desenvolver dano permanente pela doença em si ou pelo tratamento utilizado. O fumo pode aumentar este dano.

### Perspectiva

Este estudo mostra a repercussão do tabagismo sobre o dano ocular e cardiovascular no lúpus, sendo que este último impacta sobremaneira na sobrevida. Ele é fator potencialmente modificável pela educação, e, assim, este trabalho reforça a necessidade de que medidas educativas de combate ao fumo façam parte do cuidado oferecido a estes indivíduos.

### ABSTRACT

**Background:** SLE (systemic lupus erythematosus) is an autoimmune disease that affects mostly young females. These patients may suffer with cumulative damage secondary to the disease itself or to the treatment. Smoking may affect the accrual damage.

**Objective:** To compare cumulative damage in smoking and non-smoking SLE patients.

**Method:** Retrospective study of 100 patients with SLE (50 smokers and 50 non-smokers) matched for gender, age, and disease duration, comparing cumulative damage by SLICC/ACR DI (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index).

**Results:** In the obtained sample, 90% of the patients had some permanent damage. The values for SLICC/ACR DI in both groups were equivalent. However, in the ocular and cardiovascular domains, smokers had higher scores than non-smokers. **Conclusion:** Patients with SLE smokers have a higher risk of permanent ocular and cardiovascular damage.

**KEYWORDS:** Systemic lupus erythematosus. Tobacco use disorder. Cataract. Cardiovascular diseases.

## INTRODUÇÃO

Historicamente, lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem sido considerado enfermidade rapidamente fatal.<sup>1</sup> A sobrevivência nos anos de 1950 era estimada em 50% dos afetados em 5 anos. Atualmente as chances são muito melhores, graças ao advento de métodos de diagnóstico e de tratamento mais eficientes, e chegam a 96%, 93% e 76% em 5, 10 e 15 anos respectivamente.<sup>1</sup> Apesar disso, a taxa de mortalidade ainda é de 2 a 5 vezes maior do que aquela da população em geral.<sup>1</sup>

A mortalidade no LES assume padrão bimodal com pico precoce (dentro do primeiro ano de doença) devido a atividade vasculítica e outro, tardio, associado principalmente com infecções e aterogênese acelerada e intimamente associada com o dano cumulativo gerado por esta doença e/ou seu tratamento.<sup>2,3</sup> Esforços no sentido de evitar tais danos devem ser feitos não só com intuito de melhorar prognóstico, mas também, de melhorar a qualidade de vida dos com LES.

O tabagismo é um dos fatores que pode influir no dano cumulativo no LES. Ele está associado com diminuição de atuação dos antimaláricos, que são peças centrais na prevenção da atividade da doença 4-6, assim como do belimumabe (anti-Blyss) que bloqueia o crescimento de linfócito B.<sup>7</sup> O tabagismo também influi na desregulação do sistema imune específico e do processo inflamatório, aumentando o estresse oxidativo, alterando a função de células Th17 e Th22, e aumentando os títulos de anti-dsDNA.<sup>8</sup> Além disso, são bem conhecidos os seus efeitos deletérios sobre o aparelho cardiovascular e respiratório, ou seja, a sua associação com aparecimento de várias neoplasias, acidentes cerebrovasculares e ataques cardíacos, dentre outros.<sup>9</sup>

Neste trabalho objetivou-se comparar a taxa de dano cumulativo em uma população de LES não fumante com outra fumante, e verificar quais os órgãos mais afetados neste contexto.

## MÉTODO

Trabalho retrospectivo no qual foram estudados os prontuários de 100 pacientes com LES, 50 fumantes e 50 não fumantes, pareados para sexo, idade e tempo de doença. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, sob protocolo 4.<sup>405.940.</sup>

Para inclusão, os pacientes deveriam preencher os critérios classificatórios para LES do SLICC/2012.<sup>10</sup> Foram excluídos os com diagnóstico antes dos 16 anos (lúpus juvenil) e que possuíam outras doenças inflamatórias crônicas associadas. Todos os prontuários pertenciam a pacientes de uma única unidade de reumatologia de um hospital terciário que atende indivíduos do Sistema Único de Saúde (SUS) e que tinham comparecido para consulta de rotina durante os últimos 5 anos (de janeiro de 2015 a janeiro de 2020) tendo sido acompanhados por, pelo menos, 12 meses.

Foram coletados dados epidemiológicos (idade, tempo de doença, idade ao diagnóstico, raça) e

de índice de massa corporal. Para medida do dano cumulativo foi aplicado o SLICC/ACR DI (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index).<sup>11,12</sup> Ele é instrumento onde são quantificados os danos ocorridos desde o início da doença (de maneira cumulativa) e que estão presentes por pelo menos 6 meses. Os sistemas avaliados são pontuados da seguinte maneira: ocular (0-2), neuropsiquiátrico (0-6), renal (0-3), pulmonar (0-5), cardiovascular (0-6), vascular periférico (0-5), gastrointestinal (0-6), musculoesquelético (0-7), cutâneo (0-3), endócrino (diabetes mellitus) (0-1), gonadal (0-1) e malignidades (0-2). O total máximo é de 47 pontos.<sup>11,12</sup>

Foram considerados indivíduos não tabagistas aqueles que nunca fumaram e tabagistas os que fumaram por pelo menos 3 meses consecutivos antes da data de coleta de dados. Indivíduos ex-fumantes não foram incluídos pela dificuldade de obtenção retrospectiva de dados fidedignos acerca do tempo de descontinuidade.

## Análise estatística

Os fumantes e não fumantes foram comparados entre si através dos testes de Fisher e qui-quadrado para dados nominais e t não pareado ou Mann-Whitney para dados numéricos. Dados numéricos tiveram sua distribuição estudada pelo teste de Shapiro-Wilk e as medidas de tendência central foram expressas em medianas e intervalos interquartis (IQR) se os dados eram não paramétricos e em médias e desvio-padrão (SD), se paramétricas. Os cálculos foram feitos com auxílio do software GraphPad Prism, versão 8.0.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, "www.graphpad.com" e a significância adotada foi de 5%.

## RESULTADOS

### Descrição da amostra estudada

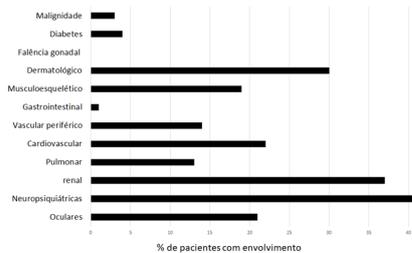
Os principais dados da amostra estão na Tabela 1 que aponta para predominância de mulheres, na meia idade e com longa duração de doença.

**TABELA 1-** Características demográficas da população estudada (n=100)

Variável	% ou medida de tendência central
Sexo (n)	Feminino - 91% Masculino - 9%
Raça (auto-declarada)	Caucasiana - 53% Afrodescendentes - 47%
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Mediana de 24,9 (22,6- 29,9)
Idade atual - anos	Média de 46,6±11,86
Tempo de doença - anos	Mediana de 16,00 (9,7-21,0)

IMC= índice de massa corporal; n=número; entre parêntesis - intervalo interquartil

A distribuição de dano permanente verificada nessa amostra, de acordo com os domínios estudados, está na Figura 1. Esta figura demonstra que os domínios mais afetados foram o neuropsiquiátrico, renal e dermatológico. Nesta amostra apenas 10 pacientes (10%) não tinham nenhum dano.



**FIGURA 1**- Frequência de dano permanente de acordo com órgãos/sistemas na população estudada (n=100)

**Comparação de fumantes e não fumantes**

Os dados do pareamento estão na Tabela 2, mostrando que fumantes e não fumantes eram semelhantes nos quesitos estudados.

**TABELA 2** - Dados do pareamento da amostra (n=100)

	fumantes n=50	Não fumantes n=50%	p
Sexo (n)	Homens- 5 Mulheres- 45	Homens- 4 Mulheres- 46	1,0
Tempo de doença (anos)	Mediana de 12,5 (10,0-18,0)	Mediana de 12,0 (9,0-21,0)	0,96
Idade (anos)	Mediana de 49,5 (40,5- 54,2)	Mediana de 46,0 (34,7-55,2)	0,25
Idade de início da doença (anos)	Mediana de 33,5 (24,0-42,0)	Mediana de 30,5 (19,2-39,5)	0,13
IMC (kg/m2)	Mediana de 24,8 (23,0-30,0)	Mediana de 25,4 (22,3 a 30,0)	0,96
Raça	Afrodscendentes – 22 Caucasianos – 28	Afrodscendentes- 24 Caucasianos-26	0,68

IMC= índice de massa corporal; n=número; entre parêntesis=intervalo interquartil

A Tabela 3 mostra a comparação entre dano cumulativo total e por domínios nos indivíduos fumantes e não fumantes. Ela demonstra que não foi possível verificar diferenças no SLICC/ACR DI total entre fumantes e não fumantes, mas que os domínios cardiovascular e ocular foram mais afetados nos fumantes.

**TABELA 3** - Número de pacientes e suas pontuações de envolvimento em cada domínio do SLICC/ACR DI comparando fumantes e não fumantes

	Fumantes n=50	Não fumantes n=50	p
SLICC/ACR DI total	0-12 Mediana de 3 (1,7- 4,0)	0-7,0 Mediana de 2,0 (1,0-4,0)	0,17
Ocular	0= 35 1=15 2=0	0=44 1=5 2=1	0,02
Neuropsiquiátrico	0=26 1=18 2=4 Mais que 3=2	0=33 1=15 2=2 Mais que 3=0	0,28
Renal	0=31 1=13 2=5 3=1 4=0	0=32 1=10 2=5 3=0 4=3	0,35
Pulmonar	0=43 1=5 2=2	0= 44 1=6 2=0	0,34
Cardiovascular	0=35 1=7 2=7 3=1	0=43 1=5 2=0 3=2	0,03
Vascular periférico	0=40 1=8 2=1 3=1	0-42 1=8 2=0 3=0	0,56
Musculoesquelético	0=41 1=6 2=3	0=40 1=6 2=4	0,92
Dermatológico	0= 34 1=12 2=4	0= 33 1=14 2=3	1,00
Falência ovariana	0	0	

Envolvimentos gastrintestinal, malignidade e diabete – não puderam ser estudados por número muito pequeno de envolvidos; todos os pacientes com diabete (n=4) eram fumantes; n=número; SLICC/ACR DI=Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index

**DISCUSSÃO**

Os resultados não demonstraram diferenças na pontuação total do SLICC/ACR DI entre fumantes e não fumantes. É possível que a amostra, por ser pequena, não teve poder para demonstrar alguma diferença. Ghaussy et al.<sup>13</sup>, estudando 111 pacientes americanos com LES também não conseguiram provar associação entre o dano cumulativo total e tabagismo. Todavia McKown et al.<sup>14</sup> em 322 pacientes com LES, demonstrou que indivíduos fumantes atuais e com história de uso de 1 maço/ano por mais de 10 anos tinham 2 vezes mais danos permanentes do que não fumantes.

No presente trabalho, os domínios ocular e cardiovascular tiveram pior desempenho nos fumantes do que naqueles não fumantes. Os danos oculares medidos pelo SLICC/ACR DI são cataratas, alterações de retina e alterações de nervo ótico.<sup>11,12</sup> As mais comumente encontradas neste domínio foram as cataratas. Embora o corticoide desempenhe papel importante no aparecimento de cataratas - favorecendo a forma de catarata subcapsular posterior<sup>15</sup> -, o fumo exerce papel importante neste contexto. Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação entre tabagismo e aparecimento de catarata do tipo nuclear<sup>16-21</sup>, que é aquela com esclerose no núcleo da lente e que, por ter localização central, causa importante prejuízo para a visão.<sup>22</sup> Acredita-se, inclusive, que exista efeito dose-resposta entre o risco de aparecimento desta complicação com dose cumulativa do fumo, ou seja fumantes pesados têm risco ainda maior para o seu aparecimento.<sup>22</sup>

No domínio cardiovascular do SLICC/ACR DI são avaliados angina/angioplastia, infarto agudo do miocárdio/miocardiopatias, doença valvular e pericardites crônicas ou pericardiectomia.<sup>11,12</sup> O item mais encontrado foi a doença vascular coronariana na qual a associação com o tabagismo é conhecida de longa data. O LES, por si só, acentua o risco cardiovascular. Isto pode ser explicado pela persistência de processo inflamatório crônico, doença renal alterando perfil lipídico e trazendo aumento de estresse oxidativo em casos de insuficiência deste órgão e favorecendo a hipertensão, uso crônico de corticoide levando a obesidade, diabete e alterações lipídicas.<sup>23-25</sup> Por outro lado, o fumo também é conhecido fator de risco cardiovascular independente. A nicotina causa danos ao endotélio vascular por promover produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e por aumentar a apoptose e anormalidade morfológicas em células endoteliais. Ela também atua em receptores nicotínicos existentes em células de músculo liso dos vasos sanguíneos favorecendo a sua proliferação e migração.<sup>26</sup> Além disso, acredita-se que o fumo tem a capacidade de favorecer o aparecimento do lúpus, de aumentar a sua atividade e de reduzir a atuação de medicamentos como antimaláricos e do belimumabe.<sup>6,7,13,27,28</sup> Desta maneira é possível compreender que a associação LES e tabagismo tende a agravar o risco cardiovascular de maneira exponencial.

Outro dado que pode ser obtido da presente pesquisa é o de que nesta amostra, com uma mediana de idade de

46 anos, apenas 10% dos pacientes não tinham algum tipo de dano permanente, mostrando a vulnerabilidade deste grupo de pacientes. Tentativas de minimizar o uso de glicocorticoides, substituir ciclofosfamida por medicamentos menos tóxicos, combater agressivamente a dislipidemia, hipertensão, sedentarismo e obesidade são algumas das medidas propostas no sentido de melhorar este aspecto.<sup>29,30</sup> O combate ao fumo deve ser incluído neste conjunto.

Este trabalho é limitado pelo seu desenho retrospectivo e pelo pequeno número da amostra. Outra limitação é o fato de não ter sido feita a quantificação do uso do fumo, uma vez que vários efeitos podem ser dose-dependentes. Também, os pacientes ex-fumantes não foram estudados pela dificuldade de obtenção dos dados a respeito do tempo de isenção de fumo. Segundo a literatura existe diminuição dos riscos de ativação do LES pelo fumo, 5 anos após cessar o seu uso o que poderia interferir nos resultados.<sup>28</sup> Por outro lado, este estudo mostra a repercussão do tabagismo sobre o dano ocular e cardiovascular no LES, sendo que este último impacta sobremaneira a sobrevida. Sendo o fumo um fator potencialmente modificável pela educação do paciente, este trabalho reforça a necessidade de que medidas educativas de combate ao fumo façam parte do cuidado oferecido a estes indivíduos.

## CONCLUSÃO

Pacientes com LES tabagistas e não tabagistas tiveram pontuação do dano cumulativo total semelhante, mas o dano ocular e cardiovascular foi maior naqueles com o hábito de fumar.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesses: Nenhum

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FEMPAR sob protocolo 4.405.940.

### Correspondência

Arturo Vicenzo Dassoler Puff

Email: arturopuff98@hotmail.com

### Contribuição dos autores

Conceituação: Thelma L. Skare

Investigação: Arturo Vicenzo Dassoler Puff

Metodologia: Tiago Takahiro Hioki

Redação (revisão e edição): Thelma L. Skare

## REFERÊNCIAS

1. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 ;26(5 Suppl 51): S72-9. PMID: 19026147.
2. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019; 393(10188):2332-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5.
3. Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002; 29(7):1398-400. PMID: 12136895.
4. Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 37(4):327-34. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04266.x.
5. Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):244-8. doi: 10.1001/archdermatol.2008.592.
6. Hugel R, Schwarz T, Glaser R. Resistance to hydroxychloroquine due to smoking in a patient with lupus erythematosus tumidus. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 1081-3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08178.x.
7. Parodis I, Sjöwall C, Jonsen A, Ramskold D, Zickert A, Frodlund M, et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4): 343-51. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.005
8. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):481-487. doi:10.1080/1744666X.2018.1473035.
9. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1731-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.047
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (8): 2677-2686. doi: 10.1002/art.34473.
11. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al: The reliability of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40: 809-813. PMID: 9153540.
12. Gladman DD, Urowitz MB: The SLICC/ACR damage index - progress report and experience in the field. *Lupus*.1999; 8(8): 632-7. doi: 10.1191/096120399680411335.
13. Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 30: 1215-21. PMID: 12784392
14. McKown T, Schletzbaum M, Unnithan R, Wang X, Ezeh N, Bartels CM. The effect of smoking on cumulative damage in systemic lupus erythematosus: An incident cohort study. *Lupus*. 2021;30(4):620-629. doi: 10.1177/0961203320988603.
15. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;31(2): 127-41. doi: 10.2165/00002018-200831020-00003.
16. Beltrán-Zambrano E, García-Lozada D, Ibáñez-Pinilla E. Risk of cataract in smokers: A meta-analysis of observational studies. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*. 2019;94(2):60-74. doi: 10.1016/j.oftal.2018.10.020.
17. Ye J, He J, Wang C, Wu H, Shi X, Zhang H, Xie J, Lee SY. Smoking and risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3885-95. doi: 10.1167/iovs.12-9820.
18. Weintraub JM, Willett WC, Rosner B, Colditz GA, Seddon JM, Hankinson SE. Smoking cessation and risk of cataract extraction among US women and men. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(11):72-9. doi: 10.1093/aje/155.1.72.
19. West S, Munoz B, Schein OD, Vitale S, Maguire M, Taylor HR. Cigarette smoking and risk for progression of nuclear opacities. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113 (11):1377-80. doi: 10.1001/archophth.1995.01100110037022.
20. Cumming RG, Mitchell P. Alcohol, smoking, and cataracts. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (10):1296-303. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160466015.
21. Hiller R, Sperduto RD, Podger MJ, Wilson PW, et al. Cigarette smoking and the risk of development on lens opacities. The Framingham Studies. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (9):1113-8. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160283003.
22. Cheng AC, Pang CP, Leung AT, Chua JK, Fan DS, Lam DS. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Hong Kong Med J*. 2000; 6(2):195-202. PMID: 10895144
23. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertsias G. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: recent data on epidemiology, risk factors and prevention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):549-565. doi: 10.2174/157016118666191227101636.
24. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30(5):441-448. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528.
25. Sharma SK, Rathi M, Sahoo S, Prakash M, Dhir V, Singh S.

- Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus*. 2016; 25(5):525-31. doi: 10.1177/0961203315622822.
- 26.** Li K, Chen J, Wang C, Shao J, Lai Z, Yu X, et al. Irisin ameliorates nicotine-mediated atherosclerosis via inhibition of the PI3K pathway. *Ann Transl Med*. 2021;9(9):805. doi: 10.21037/atm-21-2072.
- 27.** Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (3): 849–57. doi: 10.1002/art.20049.
- 28.** Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(6):481-487. doi: 10.1080/1744666X.2018.1473035.
- 29.** Chavatzka K, Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Gioti O, Togia K, Andreoli L, et al. Quality indicators for systemic lupus erythematosus based on the 2019 EULAR recommendations: development and initial validation in a cohort of 220 patients. *Ann Rheum Dis*. 2021:annrheumdis-2021-220438. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220438.
- 30.** Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v29-v38. doi: 10.1093/rheumatology/kea

## Características de vítimas de violência durante o período peri-pandêmico de COVID-19

*Characteristics of victims of violence during the peri-pandemic period of COVID-19*

Felipe FERNANDES<sup>1</sup>, Phallcha Luízar OBREGÓN<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A violência é problema da saúde pública e requer políticas de prevenção, promoção e controle na saúde.

**Objetivo:** Delinear o perfil de vítimas de violência internadas entre 2017 e 2021 em hospital universitário.

**Método:** Foram utilizados dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e analisadas as variáveis sexo, idade, zona de residência, tipo de violência, meios utilizados e provável autor.

**Resultados:** Foram sistematizadas 1.221 notificações com proporções maiores nas mulheres. Os grupos etários mais afetados foram: de 1 a 4 anos (24%), seguido de 20 a 34 anos (14%). A negligência (49%) violência física (30%) e violência sexual (7%) foram os tipos mais presentes. A violência ocorreu em ambiente domiciliar em 63% dos casos, e o familiar (86%) foi identificado como provável autor.

**Conclusão:** Houve aumento tanto da violência de repetição como da violência autoprovocada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Violência. Notificação. Indicadores de Morbimortalidade. COVID-19

### Mensagem Central

A violência é problema de saúde pública e requer políticas de prevenção, promoção e controle, mas há a necessidade de ser delineado o perfil das vítimas de violência internadas em hospital universitário e verificar se houve diferenças em relação ao antes e o durante a COVID-19.

### Perspectiva

Os resultados deste estudo apontam maior proporção da violência contra mulheres e menores de 5 anos, principalmente no período de isolamento social da COVID-19. A violência sexual contra as mulheres e a negligência contra as crianças foram os tipos de violência predominantes. Os grupos afetados devem ser objeto de ações preventivas e de promoção de ações que visem melhor perspectiva de vida.

### ABSTRACT

**Introduction:** Violence is a public health demand and requires public health prevention, promotion and control policies.

**Objective:** Outlining the profile of victims of violence hospitalized from 2017 to 2021 at a university hospital.

**Method:** Data from the Notifiable Diseases Information System (SINAN) were applied and variables such as gender, age, area of residence, kind of violence, means used and probable perpetrator were analyzed.

**Results:** A total of 1,221 notifications were systematized, with major dimensions to women. The most affected age groups were from 1 to 4 years old (24%) followed by from 20 to 34 years old (14%). The most common kinds of violence were neglect (49%) followed by physical violence (30%) and sexual violence (7%). In 63% of the cases, violence occurred at home and a relative member was identified in 86% of them as the possible perpetrator of violence.

**Conclusion:** There was an increase in repeat violence and self-inflicted harm.

**KEYWORDS:** Violence. Notification. Indicators of morbidity and mortality. COVID-19.

## INTRODUÇÃO

A violência constitui-se como grave problema de saúde pública posto que leva à deterioração da qualidade das vidas das vítimas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a violência como: “O uso intencional de força física ou do poder, real ou em ameaça, contra si próprio, contra outra pessoa, contra um grupo ou uma comunidade que resulte, ou tenha possibilidade de resultar em lesão, morte, dano psicológico, deficiência de desenvolvimento ou privação.”<sup>1</sup>

Na sua fenomenologia, ela é resultado da interação de diversos fatores, além de ser entendida como um agravo na saúde, com origem complexa e multicausal, que envolve o indivíduo nas esferas biopsicossocial e espiritual.<sup>2</sup> Embora passível de prevenção, a violência atinge todas as classes sociais, principalmente grupos em situação mais vulnerável como mulheres, crianças e idosos.<sup>3</sup> As consequências na área da saúde, assim como o impacto social e econômico têm tomado proporções alarmantes, provocando forte impacto nos coeficientes de morbimortalidade e prejuízos no mundo todo.<sup>2</sup>

As vítimas de violência são geralmente atendidas nos serviços de emergência e precisam, em algumas situações, de atenção especializada e centros de reabilitação. Assim, o impacto da violência na saúde é medido por coeficientes de mortalidade (homicídios, suicídios), anos potenciais de vida perdidos, e pela morbidade. Embora não existam coeficientes específicos para avaliar a situação, as consequências podem estar mascaradas nas estatísticas relacionadas a lesões, incapacidades, infecções sexualmente transmissíveis, causas externas (envenenamentos, agressão), gravidez indesejada, abortos, transtornos mentais e comportamentais, dentre outros.

Estimativas globais publicadas pela OMS, referentes ao período de 2006 a 2018, apontam diferenças na prevalência da violência contra as mulheres e apresentam valores de 23,2% nos países de alta renda, 24,6% na região do Pacífico Ocidental, 37% no Mediterrâneo Oriental e 37,7% na região do Sudeste Asiático. Os resultados indicam que uma em cada três mulheres em todo o mundo sofreu violência física e/ou sexual por parte do parceiro, ou de terceiros durante a vida e que 20% delas foram vítimas de violência sexual na infância.<sup>4</sup> Quanto à violência contra crianças e adolescentes, estatísticas da OMS referentes ao ano de 2020 apontam que a violência afeta a vida de até um bilhão de crianças, com consequências emocionais, sociais, econômicas duradouras e onerosas. Globalmente, estima-se que uma em cada duas crianças de 2 a 17 anos sofre alguma forma de violência a cada ano. Em todo o mundo, cerca de 300 milhões de crianças com idades entre 2 a 4 anos sofreram algum tipo de violência por parte de seus cuidadores. Um terço dos alunos de 11 a 15 anos em todo o mundo foi intimidado por seus pares no último mês e, estima-se que 120 milhões de meninas tenham sofrido alguma forma de violência sexual antes dos 20 anos.<sup>5</sup>

Estudos no Brasil apontam que, de 2011 a 2016, foram notificados 176.<sup>226</sup> casos de violência autoprovocada dos

quais 65,9% foram relativos ao sexo feminino e 34,1% ao masculino. Os dados apontam que houve aumento nas taxas de lesão autoprovocada de 209,5% para mulheres e 194,7% para homens quando comparados aos períodos anteriores.<sup>6</sup>

Para fazer frente à violência, foram implementadas diversas políticas públicas como o Sistema de Vigilância de Violências e Acidentes no âmbito do Sistema Único de Saúde. Assim, a violência passou a ser um agravo de notificação obrigatória em nível nacional, com registro no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). Dessa forma, foram possíveis a análise e a caracterização da violência em todas as regiões do Brasil, bem como o perfil das vítimas e o provável agressor, entre outras informações.<sup>7,8</sup>

A partir de 2020, com base neste cenário, acrescentou-se a pandemia pela COVID-19 que, ao tornar-se prioridade nos atendimentos, impulsionou mudanças no panorama da morbimortalidade populacional no mundo. Decorrentes dessa conjuntura, alguns estudos apontam o aumento da violência contra crianças, mulheres e idosos durante a pandemia. É possível que este dado esteja associado às medidas de restrição de circulação e de isolamento social, principalmente em famílias disfuncionais, condicionadas à nova rotina de convivência.<sup>9-11</sup>

Na falta de informações sobre a violência na região Oeste do Paraná, Brasil em nível hospitalar, os objetivos deste estudo foram descrever as características epidemiológicas dos casos de violência, notificados em hospital universitário da região e descrever as possíveis tendências com o surgimento da pandemia de COVID-19.

## MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná sob o parecer n.º 5.084.172 de 08/11/2021 - CAAE 52399221.5.0000.0107 e atendeu às orientações contidas nas Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos, emanadas na Resolução n.º 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Foi realizado um estudo descritivo e quantitativo a partir das informações registradas nas notificações de violência do Sistema de Informação de Notificação local (SINAN) de pacientes internados no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), referente ao período de 2017 a 2021. Dessa forma, foi possível avaliar o comportamento do agravo antes e durante o período pandêmico pela COVID-19. O hospital possui 304 leitos e é o único público das regiões Oeste e Sudoeste do Paraná com 100% de seus leitos destinados a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) para uma população de aproximadamente dois milhões de habitantes.

A definição de violência utilizada no SINAN compreende todo “Caso suspeito ou confirmado de violência doméstica, sexual, autoprovocada, tráfico de pessoas, trabalho escravo, trabalho infantil, tortura, intervenção legal e violências homofóbicas contra

mulheres e homens em todas as idades. No caso de violência extrafamiliar/comunitária, serão objetos de notificação somente as violências contra crianças, adolescentes, mulheres, pessoas idosas, pessoa com deficiência, indígenas e população LGBT”.<sup>8</sup>

As variáveis analisadas em relação às vítimas foram: a) sociodemográficas – sexo (feminino, masculino), faixa etária (<1 ano, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-34, 35-49, 50-64, 65-79, 80 e+), cor da pele (branca, pardo, negra, indígena, amarela), situação conjugal (casado, solteiro, viúvo, separado) e; b) em relação à violência notificada: zona de residência da vítima (urbana, rural, periurbana), local de ocorrência da violência (residência, via pública, escola, outros locais), tipologia da violência (negligência/abandono, violência física, violência sexual, violência psicológica, outros tipos de violência), meios de agressão (spancamento, envenenamento, objetos perfurocortantes, objeto contundente, queimaduras, armas de fogo, enforcamento, outros), provável autor da agressão (familiar, desconhecido, parceiro atual, amigos, outros), violência autoprovocada e violência de repetição.

#### Análise estatística

Os dados coletados foram registrados em planilhas do software Microsoft Office Excel 365 a partir do qual foi realizada análise descritiva por ano de notificação e de sexo. Para as variáveis quantitativas e qualitativas, os valores foram expressos por frequência absoluta (n°) e relativa (%).

### RESULTADOS

No período de 2017 a 2019, a violência foi o principal agravo notificado no hospital de estudo e ocupou o segundo lugar de 2020 a 2021, atrás das notificações de COVID-19. No que diz respeito ao número de internamentos/ano, devido à violência, observou-se queda na magnitude da violência, que passou de 2,8% do total de internamentos entre 2017 e 2018, para 1% em 2019, 0,6% em 2020 e 1% em 2021. A queda pode estar relacionada com as medidas de isolamento social tomadas pelos governos para controle da pandemia da COVID-19.

No período de estudo, houve 1.221 notificações por violência, e a distribuição por ano e sexo é apresentada na Figura 1 onde foram observadas variações ao longo do período de estudo, cujo maior número de casos ocorreu em 2017 (n=410) e o menor número em 2020 (n=82). Esses dados correspondem ao primeiro ano da pandemia. Observam-se no período de 2017 a 2020 diminuição sustentada no número de notificações e aumento a partir de 2021. Com relação a variável sexo, pode-se observar discreta diferença, com predomínio das notificações de violência contra mulheres.

A magnitude da violência foi maior em menores de cinco anos, seguida de indivíduos cujas idades variaram entre 15 e 49 anos (Figura 2).

A ocorrência de violência em homens foi mais prevalente na faixa etária de 1 a 4 anos e nas mulheres na faixa de 20 a 34 anos (Figura 3).

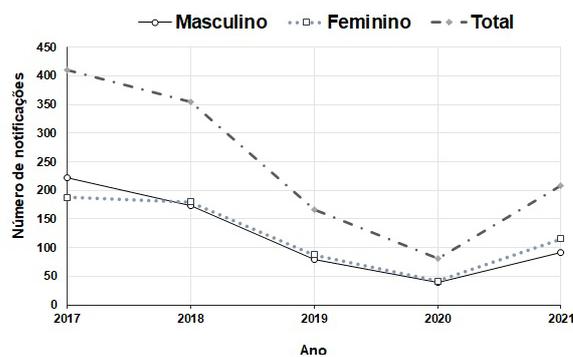


FIGURA 1 - Número de notificações de violência por ano e sexo

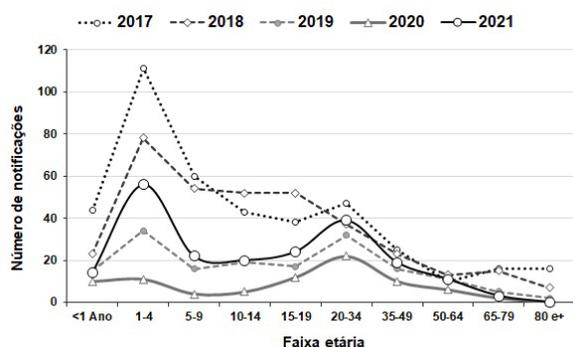


FIGURA 2 - Número de notificações de violência por ano e faixa etária.

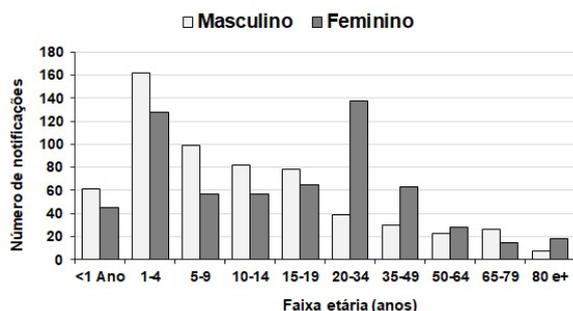


FIGURA 3 - Número de notificações de violência por sexo e faixa etária

As principais características sociodemográficas e formas de violência estão apresentadas na Tabela 1. Em relação ao sexo, 614 mulheres e 607 homens foram vítimas de violência. Observou-se acréscimo no percentual de violência à mulher, o qual passou de 46% em 2017 para 56% em 2021. No grupo geral, as faixas etárias mais afetadas foram as lactentes e pré-escolares, totalizando 32,4% das notificações, seguida dos adultos jovens de 20 a 34 anos (14%). Ainda, 83% das violências ocorreram no grupo de indivíduos de 0 a 34 anos. A violência contra indivíduos com 65 anos ou mais apresentou tendência de queda, passando de 8% em 2017 para 1% em 2020. Houve predomínio de vítimas de cor de pele branca (79%), solteiros (25%) e com domicílio na zona urbana (91%).

TABELA 1 - Características sociodemográficas e formas de violência

Características	2017		2018		2019		2020		2021		Total	
	n° (410)	%	n° (354)	%	n° (167)	%	n° (82)	%	n° (208)	%	n (1.221)	%
<b>Sexo</b>												
Masculino	222	54%	174	49%	79	47%	40	49%	92	44%	607	49,7%
Feminino	188	46%	180	51%	88	53%	42	51%	116	56%	614	50,3%
<b>Faixa etária</b>												
< 1	44	11%	23	6%	15	9%	10	12%	14	7%	106	9%
1- 4	111	27%	78	22%	34	20%	11	13%	56	27%	290	24%
5- 9	60	15%	54	15%	16	10%	4	5%	22	11%	156	13%
10- 14	43	10%	52	15%	19	11%	5	6%	20	10%	139	11%
15- 19	38	9%	52	15%	17	10%	12	15%	24	12%	143	12%
20- 34	47	11%	37	10%	32	19%	22	27%	39	19%	177	14%
35- 49	25	6%	23	6%	16	10%	10	12%	19	9%	93	8%
50- 64	10	2%	13	4%	11	7%	6	7%	11	5%	51	4%
65 e +	32	8%	22	6%	7	4%	2	2%	3	1%	66	5%
<b>Cor da pele</b>												
Branca	349	85%	295	83%	128	77%	59	72%	136	65%	967	79,2%
Pardos	46	11%	47	13%	32	19%	19	23%	58	28%	202	16,5%
Negra	3	1%	4	1%	4	2%	3	4%	6	3%	20	1,6%
Indígena	1	0%	3	1%	1	1%	0	0%	1	0%	6	0,5%
Amarela	2	0%	2	1%	1	1%	0	0%	0	0%	5	0,4%
Ignorado	9	2%	3	1%	1	1%	1	1%	7	3%	21	1,7%
<b>Situação conjugal</b>												
Solteiro	93	23%	83	23%	46	28%	33	40%	55	26%	310	25,3%
Casado / União estável	58	14%	59	17%	32	19%	10	12%	32	15%	191	15,6%
Viúvo	14	3%	8	2%	2	1%	4	5%	2	1%	30	2,4%
Separado	7	2%	10	3%	11	7%	8	10%	9	4%	45	3,7%
Ignorado	238	58%	194	55%	76	46%	27	33%	110	53%	645	52,8%
<b>Zona de Residência</b>												
Urbana	386	94%	313	89%	146	88%	75	91%	192	92%	1112	91,0%
Rural	19	5%	35	10%	19	11%	7	9%	16	8%	96	7,8%
Ignorado	5	1%	6	2%	2	1%	0	0%	0	0%	13	1,1%
Violência de repetição	29	7%	44	12%	26	16%	26	32%	46	22%	171	14,0%
Lesão autoprovocada	58	14%	40	11%	46	28%	28	34%	38	18%	210	17,2%
<b>Tipo de violência*</b>												
Negligência	270	66%	214	60%	73	44%	29	35%	11	5%	597	49%
Física	132	32%	111	31%	47	28%	24	29%	51	25%	365	30%
Outra violência	23	6%	45	13%	52	31%	34	41%	44	21%	200	16%
Sexual	12	3%	28	8%	16	10%	8	10%	24	12%	88	7%
<b>Provável autor da violência*</b>												
Familiar	402	98%	360	102%	102	61%	41	50%	143	69%	1048	86%
Desconhecido	29	7%	49	14%	18	11%	9	11%	15	7%	120	10%
Conhecidos	16	4%	29	8%	13	8%	13	16%	25	12%	96	8%
Parceiro atual	15	4%	14	4%	10	6%	2	2%	10	5%	51	4%
Ex-parceiro	17	4%	17	5%	12	7%	3	4%	0	0%	49	4%
<b>Local de Ocorrência</b>												
Residência	254	62%	226	64%	110	66%	53	65%	128	62%	771	63%
Via pública	65	16%	84	24%	26	16%	14	17%	39	19%	228	19%
Outros locais	13	3%	14	4%	10	6%	7	9%	3	1%	47	4%
Ignorado	78	19%	30	8%	21	13%	8	10%	38	18%	175	14%

\* Mais de um tipo de violência e mais de um autor.

A violência de repetição representou 14% do total, e alcançou as maiores proporções no período da pandemia (2020 e 2021). A lesão autoprovocada ocorreu em 17% do total de notificações, cujo maior percentual ocorreu em 2020. Com relação ao tipo de violência, a negligência (49%) seguida da violência física (30%) foram as formas mais prevalentes, e no período se observou aumento da violência sexual de 3% em 2017 para 12% em 2021. O familiar (86%) foi identificado como o principal autor da violência, e os conhecidos apresentaram aumento na proporção, passando de 4%

em 2017 para 12% em 2021. A residência foi apontada como o local mais frequente da violência (63%).

Em relação às possíveis diferenças de violência contra mulheres e homens (Tabela 2), a violência de repetição (59%) e a lesão autoprovocada (51%) foram as mais frequentes nas mulheres. Quanto ao meio de agressão utilizado contra as mulheres, houve predomínio do espancamento (84%) e envenenamento (61%); enquanto, nos homens, foram registradas as queimaduras (66,7%) e lesões por uso de arma de fogo (62,1%). Acerca da tipologia da violência, houve predomínio da modalidade sexual (93%) na violência contra mulheres e a negligência (61%) na violência contra homens. Os principais autores de violência foram os parceiros (93%)

no caso das mulheres e nos homens foram os familiares (55%) e conhecidos.

**TABELA 2** - Comparação da violência em homens e mulheres

Características	Feminino (n=607)		Masculino (n= 614)		Total (n= 1221)	
	n°	%	n°	%	n°	%
Violência de repetição	101	59%	70	41%	171	14%
Lesão autoprovocada	107	51%	103	49%	210	17,2%
Meio de Agressão						
Espancamento, força corporal	147	84,0%	28	16,0%	175	14,3%
Envenenamento	88	60,7%	57	39,3%	145	11,9%
Objeto perfurocortante / contudente	75	50,0%	75	50,0%	150	12,3%
Substâncias /Objeto quente	25	33,3%	50	66,7%	75	6,1%
Arma de fogo	22	37,9%	36	62,1%	58	4,8%
Enforcamento	13	46,4%	15	53,6%	28	2,3%
Outra agressão	260	44,1%	330	55,9%	590	48,3%
Tipo de violência						
Negligência	268	39%	427	61%	695	57%
Violência física	217	59%	148	41%	365	30%
Violência sexual	82	93%	6	7%	88	7%
Outras violências	70	60%	46	40%	116	10%
Provável autor da violência						
Familiar	417	45%	511	55%	928	76%
Desconhecido	73	63%	43	37%	116	10%
Parceiro atual /ex-parceiro	65	93%	5	7%	70	6%
Conhecidos	43	52%	40	48%	83	7%
Outros vínculos	9	38%	15	63%	24	2%

Na análise de violência por faixa etária, a violência de repetição foi registrada em 171 notificações, das quais 32% estavam concentradas em jovens de 20 a 34 anos e 20% na faixa de 35 a 49 anos. A lesão autoprovocada ocorreu em 210 casos e comprometeu principalmente as faixas etárias de 20 a 34 anos e de 35 a 49 anos, com 38% e 23%, respectivamente. Em relação ao meio de agressão, os menores de 4 anos tiveram lesões principalmente decorrentes de queimaduras. Os adolescentes entre 15 e 19 anos e indivíduos entre 35 e 49 anos sofreram mais violência com arma de fogo (38% e 22%, respectivamente). O enforcamento foi mais frequente em indivíduos entre 20 e 34 anos, e as vítimas entre 50 e 64 anos foram atingidas mais frequentemente por violência com objetos perfurocortantes (12%). Quanto ao tipo de violência, houve predomínio da negligência/abandono em crianças de 1-4 anos (39%). As outras formas de violência, tais como física, sexual e psicológica, atingiram predominantemente indivíduos entre 15 e 34 anos. Sobre o provável autor da violência, deve-se destacar o papel dos familiares na violência sofrida por indivíduos entre 0 e 9 anos (74%). A violência cometida por desconhecidos e amigos ocorreu em indivíduos entre 15 e 19 anos e 35 a 49 anos.

## DISCUSSÃO

O estudo avaliou as principais características das vítimas de violência internadas no hospital. Observou-se que a violência é o principal agravo notificado, com oscilações tanto em magnitude como no período de estudo. A violência foi responsável por 3% das internações/ano em 2017 e 2018 e 1% das internações/ano no período de 2019 a 2021. A redução destes dados no último período pode ser atribuída em parte à priorização dos

atendimentos a pacientes com COVID-19 no período da pandemia em detrimento das outras doenças e dos agravos atendidos no hospital. No estudo, verificou-se predomínio da violência contra a mulher, assim como houve diferenças nos tipos de violência contra homens e mulheres e nas diferentes faixas etárias analisadas. Também houve aumento da violência de repetição, violência autoprovocada, violência sexual e redução na violência contra idosos, no período pandêmico.

O panorama da morbimortalidade foi alterado substancialmente com o advento da pandemia da COVID-19. O estudo anterior apontou que, no período pré-pandêmico, houve crescimento nas internações hospitalares por doenças e agravos não transmissíveis e causas externas, o qual foi concomitante à redução de algumas doenças infectocontagiosas<sup>12</sup>, o que vem ao encontro com a transição epidemiológica observada no Brasil. No entanto, durante o período pandêmico, estudos<sup>7,9,10,11</sup> indicaram o aumento da violência contra a mulher e contra a criança e ao adolescente, situação observada também em diferentes países tais como China, Reino Unido, Estados Unidos, França, além do Brasil. Na literatura, há entendimento de que o isolamento social, medida adotada pelos governos para o controle da pandemia da COVID-19, pode ter impactado na violência contra os grupos mais vulneráveis, pois o isolamento reduziu o contato social das pessoas com familiares, vizinhos e profissionais de serviços de saúde, jurídicos e de assistência social, além de ter aumentado o tempo de convivência com o agressor. Dessa forma, o isolamento pode ter funcionado como potencializador das situações geradoras de episódios de violência. O aumento do número de divórcios, feminicídios, denúncias, dentre outros observados em vários estados brasileiros e países tem mostrado a importância de orientar e direcionar os recursos para auxiliar as populações suscetíveis vítimas de violência. Diante da percepção de aumento da ocorrência de violências durante o período da pandemia, algumas instituições e organizações sociais desenvolveram materiais para a prevenção das violências durante aquele período de distanciamento social.<sup>11</sup>

Quanto ao perfil da vítima mulher, foi constatado aumento da prevalência da violência, principalmente no período da pandemia, o que vem ao encontro do descrito em outros estudos.<sup>4,7,9,10</sup> Ademais, foi observado aumento da violência de repetição e da violência autoprovocada. As faixas etárias mais afetadas foram entre 20 e 34 anos e entre 1 e 4 anos. Conforme cita a literatura, em nosso estudo, as mulheres também sofreram mais violência física e sexual.<sup>4,7,8,13,15-18</sup>

Segundo a OMS4, a violência contra a mulher atinge uma em cada três mulheres nas Américas, e a modalidade de violência física, sexual e emocional na sua maioria é praticada pelos parceiros. A violência sexual, apesar de afetar os homens, é predominante no sexo feminino em mulheres jovens e adolescentes, com prevalência variável passando de 20% até 83,2%.<sup>7,12</sup> Esse tipo de violência interfere de maneira imediata e em longo prazo na saúde das mulheres, tanto no âmbito da saúde mental como física, com possibilidades de ocorrer gravidez e

risco de contrair infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).<sup>13,14</sup> Há, portanto, a necessidade de divulgação dos espaços de atendimento às mulheres para facilitar o acesso a estes espaços, diminuir o atendimento tardio e/ou deficiências na referência e contrarreferência. Também é fundamental o adequado funcionamento de serviços públicos de atendimento a mulheres vítimas de violência sexual, pois são locais onde se garantem o serviço especializado.<sup>16</sup>

Em relação à violência sofrida pelos homens, os nossos resultados apontam o grupo de crianças de 1 a 4 anos e jovens entre 15 a 34 anos como as principais vítimas. A negligência e a violência física foram as modalidades mais frequentes. Consoante à literatura,<sup>12</sup> os homens são as principais vítimas da violência e dos acidentes, contribuindo com o maior número de mortos e de traumatizados, em uma razão de 12 homens para 1 mulher. Aproximadamente 70% de todos os homicídios ocorreram em adolescentes e homens jovens de 10 a 39 anos, em sua maioria pobres, com baixa escolaridade e vivendo nas periferias das grandes cidades.

Acerca da violência infantil, o tipo de violência mais perpetrado foi a negligência/abandono e o gênero mais afetado foi o masculino, com prevalência de 24%; resultados similares também foram observados em outros estudos.<sup>9,13,14</sup> Neste estudo, o percentual de violência contra crianças na faixa etária de 1-4 anos manteve-se igual (27%) em 2017 e 2021. Entretanto, houve diminuição em 2020 (primeiro ano da pandemia), resultado diferente ao descrito na literatura quando foi apontado aumento da violência infantil.<sup>19</sup>

Conforme a literatura, o ambiente familiar é o local mais propício para os eventos de violência, em sua maioria gerados pela mãe.<sup>10,14,21</sup> Estima-se que uma em cada duas crianças de 2 a 17 anos sofre alguma forma de violência por ano.<sup>5</sup> A taxa de homicídio para jovens de 0 a 17 anos foi de 1,7 por 100.<sup>000</sup> habitantes, sendo duas vezes mais frequente nos homens que nas mulheres. Ainda, dados da literatura indicam que crianças e adolescentes que sofrem violência são mais susceptíveis a apresentarem transtornos de conduta e a reproduzirem o mesmo padrão de violência que sofreram quando adultos.<sup>11</sup>

Existe preocupação quanto à subnotificação dos dados, uma vez que muitos casos não chegam ao sistema de saúde, embora no setor da saúde haja algum avanço considerando a obrigatoriedade das notificações consoante o Estatuto da Criança e do Adolescente - lei federal n.º 8.069/12.11 Os dados analisados mostram que, no período investigado, foram 282 casos de violência contra adolescentes, na faixa dos 10 aos 19 anos, representando 24% do total de vítimas. Estudo<sup>21</sup> em adolescentes (10 a 19 anos) apontou prevalência de 26% com predomínio em mulheres, no tipo de violência sexual e autoprovocada. Estudos revelam que a exposição dos adolescentes às violências tem aumentado, e é responsável por 25 a 30% das ocorrências.<sup>21</sup> Em relação à mortalidade de crianças e adolescentes, o instrumento utilizado é mais uma demonstração de como as características da violência mudam conforme a faixa etária da vítima.<sup>19</sup> As crianças

de 0 a 4 anos sofrem agressão e outros instrumentos como atear fogo. Já nas faixas etárias de 10 a 19 anos, o uso de armas de fogo cresce e é o principal instrumento utilizado.

A prevalência da violência contra idosos varia de 1-35%, e os nossos resultados apontaram valor de 5%. As diferenças podem ser resultado da existência de diferentes metodologias das pesquisas científicas.<sup>22</sup>

As fichas de notificação são instrumentos essenciais para demonstrar o panorama epidemiológico da violência e as informações advindas das fichas de notificação precisam ser fidedignas e confiáveis para que possam subsidiar o planejamento de ações nos diversos níveis de atenção à saúde e de políticas públicas voltadas à prevenção de violência na população.

## CONCLUSÃO

Os resultados apontam maior proporção da violência contra mulheres e menores de 5 anos, principalmente no período de isolamento social relacionado à pandemia da COVID-19. A violência sexual contra as mulheres e a negligência contra as crianças foram os tipos de violência predominantes. Os grupos afetados devem ser objeto de ações preventivas e de promoção de ações que visem melhor perspectiva de vida.

### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Curso de Medicina, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil

### Correspondência

Phallcha Luízar Obregón  
Email:phallcha@terra.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná sob o parecer n.º 5.084.172 de 08/11/2021 CAAE 52399221.5.0000.0107

### Contribuição dos autores

Conceituação: Phallcha Luízar Obregón

Investigação: Phallcha Luízar Obregón

Metodologia: Felipe Fernandes

Redação (Revisão e Edição): Phallcha Luízar Obregón, Felipe Fernandes

## REFERÊNCIAS

1. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA. World report on violence and health. Published online 2002. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42495/9241545615\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42495/9241545615_eng.pdf)
2. Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP). (2014). Suicídio: Informando Para Prevenir. Published online 2022 <http://www.flip3d.com.br/web/pub/cfm/index9/?numero=14#page/1>
3. World Health Organization. Global status report on violence prevention 2014. Published online 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NVI-14.2>
4. Organização Panamericana de Saúde, Organização Mundial da Saúde. Violência contra mulheres. Published online 2022. <https://www.paho.org/pt/topics/violence-against-women>.
5. World Health Organization, UNICEF. Global status report on preventing violence Against children: executive summary. Published online 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006379>.
6. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. 2017; 48(28). <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/boletim-epidemiologico-volume-48-n-36-2017/>
7. Veloso MMX, Magalhães MCC, Dell'Aglio DD, Cabral IR, Gomes RR. Notificação da violência como estratégia de vigilância em saúde: perfil de uma metrópole do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(5):1263-1272, 2013. <https://www.scielo.br/j/csc/a/>

8. Viva: instrutiva notificação de violência interpessoal e autoprovocada [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. [https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/viva\\_instrutivo\\_violencia\\_interpessoal\\_autoprovocada\\_2ed.pdf](https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/viva_instrutivo_violencia_interpessoal_autoprovocada_2ed.pdf)
9. BAGGENSTOSS GA, A POVALA LI C, BORDON LG. Violência contra Mulheres e a Pandemia do Covid-19: Insuficiência de Dados Oficiais e de Respostas do Estado Brasileiro. RDP, Brasília, 2020;17(94):336-363, jul./ago.
10. Waksman RD, Blank D. A importância da violência doméstica em tempos de COVID-19. Residência Pediátrica 2020;10(2):103-108. doi: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-414
11. Marques ES, Moraes CL, Hasselmann MH, Deslandes SF, Reichenheim ME. A violência contra mulheres, crianças e adolescentes em tempos de pandemia pela COVID-19: panorama, motivações e formas de enfrentamento. Cad. Saúde Pública 2020; 36(4):e00074420. doi:10.1590/0102-311X00074420
12. Brasil. Paraná. Plano estadual de vigilância de violência e acidentes do estado do Paraná. Secretaria de Estado de Saúde do Paraná, 2009. [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/planoviolenca.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/planoviolenca.pdf)
13. Nunes, Antônio Jakeulmo e Sales, Magda Coeli Vitorino. Violência contra crianças no cenário brasileiro. Ciência & Saúde Coletiva [online]. 2016;21(3). doi.org/10.1590/1413-81232015213.08182014.
14. Faleiros, Juliana Martins, Matias, Alessandra da Silva Araújo e Bazon, Marina Rezende. Violência contra crianças na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil: a prevalência dos maus-tratos calculada com base em informações do setor educacional. Cadernos de Saúde Pública [online]. 2009;25(2). doi:10.1590/S0102-311X2009000200012
15. Facuri, Cláudia de Oliveira et al. Violência sexual: estudo descritivo sobre as vítimas e o atendimento em um serviço universitário de referência no Estado de São Paulo, Brasil. Cadernos de Saúde Pública [online]. 2013;29(5). doi:10.1590/S0102-311X2013000500008.
16. Oliveira EM, Barbosa RM, Moura AAVM, Kossel K, Morelli K, Botelho LFF, et al. Atendimento às mulheres vítimas de violência sexual: um estudo qualitativo. Rev. Saúde Pública 2005; 39:376-82.
17. Delziovo, Carmem Regina et al. Violência sexual contra a mulher e o atendimento no setor saúde em Santa Catarina – Brasil. Ciência & Saúde Coletiva [online]. 2018, v. 23, n. 5. doi:10.1590/1413-81232018235.20112016.
18. WHO multi-country study on women's health and domestic violence against women: summary report of initial results on prevalence, health outcomes and women's responses [Internet]. Genebra: OMS; 2005. [http://www.who.int/gender/violence/who\\_multicountry\\_study/en/](http://www.who.int/gender/violence/who_multicountry_study/en/)
19. Reinach S. A violência contra crianças e adolescentes na pandemia: análise do perfil das vítimas. Anuário Brasileiro de Segurança Pública. <https://forumseguranca.org.br/wp-content/uploads/2021/07/13-a-violencia-contra-criancas-e-adolescentes-na-pandemia-analise-do-perfil-das-vitimas.pdf>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Notificação de maus-tratos contra crianças e adolescentes pelos profissionais de saúde: um passo a mais na cidadania em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. [https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/notificacao\\_maustratos\\_criancas\\_adolescentes.pdf](https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/notificacao_maustratos_criancas_adolescentes.pdf)
21. Silva DPP, Macedo LC, Lourenço RG. Caracterização das notificações de violência contra adolescentes em município da região metropolitana de Curitiba. R. Saúde Públ. Paraná. 2022 Set.;5(3):1-15. doi: 10.32811/25954482-2022v5n3.667
22. Minayo MC, Souza ER, Paula DR. Systematic review of the Brazilian academic production about external causes and violence against the elderly. Ciênc Saude Colet. 2010 Sep;15(6):2719-28. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000600010>

## Artrite reumatoide: associação entre atividade da doença, funcionalidade, qualidade de vida e conhecimento dos pacientes

*Rheumatoid arthritis: association with disease activity, functionality, quality of life and patient's knowledge*

Eduarda **FRARE**<sup>1</sup>, Barbara Stadler **KAHLOW**<sup>2</sup>, Thelma L. **SKARE**<sup>1,2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O grau de conhecimento do paciente sobre artrite reumatoide (AR) pode interferir na função, qualidade de vida e controle da doença.

**Objetivo:** Avaliar o grau de conhecimento dos pacientes sobre AR e sua interferência na função, controle inflamatório e qualidade de vida.

**Método:** Estudo de 101 pacientes com AR para medidas de atividade da doença (DAS-28 -VHS e DAS-28 PCR), de funcionalidade (HAQ ou Health assessment questionnaire) e qualidade de vida (medida pelo SF-12 ou Short Form Health Survey with 12 questions), sendo aplicado para o conhecimento da doença, o questionário PKQ (Patient's knowledge questionnaire).

**Resultados:** Não foi possível correlacionar o PKQ com atividade (DAS-28 VHS e DAS-28 PCR), HAQ ou SF-12 (todos com  $p > 0.5$ ). Correlação positiva do grau de conhecimento com o nível de escolaridade. ( $p < 0.0005$ ;  $\rho = 0,33$ ;  $95\%IC = 0.14-0.50$ ) foi encontrado.

**Conclusão:** Atividade inflamatória, dano cumulativo e qualidade de vida não se correlacionaram com conhecimento de doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Artrite reumatoide. Qualidade de vida. Inflamação. Manejo educacional.

### ABSTRACT

**Introduction:** The patient's degree of knowledge about rheumatoid arthritis (RA) may interfere with control of the disease, and with patient's quality of life and function.

**Objective:** To evaluate patient's knowledge about RA and its influence on patient's function, control of the disease and quality of life.

**Method:** Study of 101 RA patients for data on disease activity (DAS-28), function (HAQ) and quality of life (SF-12 or Short Form Health Survey with 12 questions). For diseases' knowledge, the PKQ questionnaire (patient's knowledge questionnaire) was applied.

**Results:** It was not possible to demonstrate correlation between the level of patient's knowledge and disease activity (DAS-28 ESR, DAS-28 CPR), with HAQ or SF-12 (all with  $p > 0.5$ ). However, a positive correlation was found with education level. ( $p < 0.0005$ ;  $\rho = 0.33$ ;  $95\% CI = 0.14$  to  $0.50$ ).

**Conclusion:** Disease activity, cumulative damage and quality of life did not correlate with disease' knowledge.

**KEYWORDS:** Rheumatoid arthritis. Quality of life. Inflammation. Educational management.

### Mensagem Central

Artrite reumatoide é doença autoimune inflamatória crônica que afeta articulações com dor e deformidades que impactam o autocuidado, autoimagem e qualidade de vida. A educação é considerada como um dos primeiros pontos a ser observado no tratamento da doença. A capacidade de o paciente entendê-la e de como manejar as suas consequências físicas e emocionais é útil não só para o automanejo das dificuldades que porventura apareçam como para melhorar a aderência ao tratamento.

### Perspectiva

Embora o efeito direto da educação sobre a atividade da artrite reumatoide não possa ter sido comprovado, os ganhos de conhecimento documentados e os resultados publicados anteriormente, sugerem que os programas de educação podem aumentar o efeito do regime de tratamento, através de melhor compreensão de sua importância e melhor aceitação de seus efeitos colaterais. Os pacientes com ela têm conhecimento muito baixo sobre sua doença. Assim, para possibilitar melhor perspectiva com sua evolução, o mais aprofundado conhecimento do paciente sobre o tema tem sim efeito positivo na qualidade de vida.

## INTRODUÇÃO

**A**rtrite reumatoide (AR) é doença autoimune inflamatória crônica que afeta articulações promovendo dor e deformidades que impactam o autocuidado e independência do indivíduo afetado, a sua autoimagem e qualidade de vida.<sup>1</sup> A educação é considerada como um dos primeiros pontos a ser observado no tratamento da doença. A capacidade de o paciente entendê-la e de como manejar as suas consequências físicas e emocionais é útil não só para o automanejo das dificuldades que porventura apareçam como para melhorar a aderência ao tratamento.<sup>2-4</sup>

Apesar da importância da educação do paciente ser universalmente reconhecida, ela é frequentemente negligenciada no dia a dia.

Neste estudo, um grupo de pacientes com AR foi analisado visando a identificação do grau de conhecimento acerca da doença, sua influência no grau de atividade inflamatória e na funcionalidade do paciente. Hipotetizou-se que um bom entendimento da AR, de sua fisiopatologia e das suas consequências, assim como conhecimento de medidas de proteção articular, auxiliariam a evitar deformidades e melhorariam a aderência ao tratamento, promovendo menor atividade inflamatória e menor dano estrutural musculoesquelético.

Assim, os objetivos desta pesquisa foram verificar o grau de conhecimento dos pacientes sobre AR e sua interferência na função, controle inflamatório e qualidade de vida

## MÉTODO

Estudo transversal observacional aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie, Curitiba PR, Brasil. Todos os participantes assinaram consentimento. Homens e mulheres, acima de 18 anos foram recrutados. Para inclusão os pacientes deveriam preencher os critérios classificatórios para AR do ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) de 2010.<sup>5</sup>

Foram coletados os seguintes dados: epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de tratamento através de revisão de prontuários ou por questionamento direto. Funcionalidade foi avaliada pelo HAQ (Health Assessment Questionnaire)<sup>6,7</sup> e a atividade de doença pelo DAS 28 (Disease Activity Score Evaluating 28 joints) - VHS (velocidade de hemossedimentação)<sup>8</sup> e pelo DAS 28-CRP (proteína C reativa).<sup>8</sup> Qualidade de vida foi analisada pelo SF-12 (Short Form Health Survey with 12 questions).<sup>9</sup> O conhecimento da doença pelo paciente foi avaliado pelo PKQ (Patients Knowledge Questionnaire).<sup>10</sup> Todos os instrumentos utilizados foram traduzidos e validados para a língua portuguesa.

O HAQ é questionário acerca das atividades do dia-a-dia que pontua de 0 a 3 onde 0 significa sem prejuízo funcional e 3, grave prejuízo funcional.<sup>6,7</sup>

O DAS-28 é índice que leva em conta o número de articulações edemaciadas e doloridas de um mapa de 28 articulações previamente selecionadas, a VHS ou a PCR, assim como um valor entre 0 e 10, dado pelo

paciente acerca de sua saúde geral onde 0 significa a melhor situação e 10 a pior. DAS-28 de até 2,6 significa que a atividade inflamatória está bem controlada; entre 2,6 e 3,2 que existe atividade inflamatória leve; entre 3,2 e 5,1, existe atividade moderada e acima de 5,1, atividade alta.<sup>8</sup>

O SF-12 mede a saúde física e mental através de 12 questões graduadas em escala de Likert; varia de 0 (pior cenário) até 100 (melhor resultado).<sup>9</sup>

O PKQ analisa vários domínios do conhecimento acerca de sua doença: 1) acerca da etiologia e dos exames de laboratório variando de 0-10; 2) acerca das medicações variando varia de 0-6; 3) acerca de exercícios físicos variando de 0-6; 4) acerca de medidas de proteção articular variando de 0-8. O score final vai de 0 (pior resultado) até 30 (melhor resultado).<sup>10</sup>

### Análise estatística

Os dados obtidos foram coletados em tabelas de frequência e de contingência. A frequência de dados nominais foi expressa em porcentagem. Como medidas de tendência central, para dados numéricos, utilizou-se média ou mediana de acordo com a distribuição da amostra obtida. Os estudos de correlação foram feitos pelo teste de Spearman. A significância adotada foi de 5 % (ou  $p=0,05$ ).

## RESULTADOS

A amostra compunha-se de 101 pacientes com AR. Os dados epidemiológicos e clínicos estão na Tabela 1 que mostra alta predominância de mulheres de meia idade, soropositivas e com poucas manifestações extra-articulares. Metotrexato foi a droga mais comumente utilizada.

**TABELA 1** - Perfil clínico, epidemiológico e de tratamento (n=101)

Idade (anos)	De 27 a 82	Mediana 56 (48-62)
Sexo feminino (n)	92/101 - 91,0%	
Idade ao diagnóstico (anos)	De 16 to 76	Mediana 43,5±12,0
Anos de estudo formal (n)	De 0 to 16	Mediana 8 (5-12)
Fator reumatoide (n)	77/101 - 76,2%	
Nódulos reumatoides (n)	1/101 - 0,9%	
Esclerite (n)	2/101 - 1,9%	
Doença pulmonar intersticial (n)	1/101 - 0,9%	
Comorbidades		
Hipertensão arterial (n)	39/101 - 38,6%	
Dislipidemia (n)	51/101 - 50,4%	
Diabete melito (n)	14/101 - 13,8%	
Depressão (n)	16/101 - 15,8%	
Tratamento		
Antimaláricos (n)	11/101 - 10,8%	
Metotrexate (n)	53/101 - 52,4%	
Leflunomida (n)	48/101 - 47,8%	
Glucocorticoide (n)	41/101 - 40,5%	
Anti TNF-alpha (n)	27/101 - 26,7%	
Anti-IL6 (n)	11/101 - 10,8%	
Abatacepte (n)	7/101 - 6,9%	
Rituximabe (n)	7/101 - 6,9%	
Tofacitinibe (n)	5/101 - 4,9%	

Os resultados das medidas de atividade de doença, índice funcional e de qualidade de vida estão na Tabela 2.

**TABELA 2** - Indicadores de atividade inflamatória, índice funcional e qualidade de vida na amostra estudada

	Mediana (intervalo interquartil)
DAS 28 VHS	3,07 (2,28-4,17)
DAS 28 PCR	2,40 (1,55-3,42)
PCR (mg/dL)	2,9 (0,8-8,8)
VHS (mm)	22,5 (11,5- 44,0)
HAQ	1,0 (0,5- 1,5)
SF-12 domínio mental	43,7 (33,6-52,2)
SF-12 domínio físico	36,9 (28,9-42,0)

DAS=disease activity score; PCR=proteína C reativa; VHS=velocidade de hemossedimentação; HAQ=health assessment questionnaire; SF-12=Short Form Health Survey with 12 questions

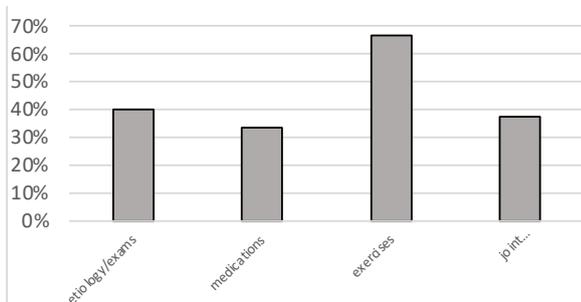
Nesta amostra, o PKQ variou de 3 a 21 (mediana de 14; IQR= 9,7-17,0). O desempenho dos pacientes de acordo com os diferentes domínios do PKQ está na Tabela 3. Os resultados mostram valor mediano abaixo de 50% em todos os domínios, menos no de exercícios.

**TABELA 3** - Valores do PKQ em pacientes com artrite reumatoide (n=101)

Domínio	Valor mais alto possível	Varição obtida	Mediana (IIQ)
Etiologia/exames laboratoriais	10	0-8	4 (3-6)
Tratamento medicamentoso	6	0-5	2 (2-3)
Exercícios	6	0-6	4 (3-4,5)
Medidas de proteção articular	8	0-6	3 (2-4)

PKQ=patients' knowledge questionnaire; IIQ=intervalo interquartis

A Figura 1 demonstra os valores medianos de cada domínio expressos em porcentagem do valor máximo possível em cada domínio do questionário PKQ. Observa-se que o domínio menos conhecido era o de tratamento com medicamentos.



**FIGURA 1** - Valores obtidos nos diferentes domínios do PKQ (patient's knowledge questionnaire) e expressos em % do valor máximo possível

Não se observou correlação entre os valores do PKQ (escore total) com os índices inflamatórios e de qualidade de vida, como pode ser observado na Tabela 4.

**TABELA 4** - Estudos de correlação do PKQ (Patients' Knowledge Questionnaire) com índices de atividade de doença (DAS 28) e de qualidade de vida (SF-12)

	Spearman rho	95% confidence interval	p
DAS 28-VHS	0,10	-0,09 to 0,29	0,29
DAS 28-PCR	-0,05	-0,24 to 0,15	0,61
SF-12 domínio físico	-0,09	-0,28 to 0,11	0,36
SF-12 domínio mental	0,02	-0,17 to 0,22	0,77

DAS-28=disease activity score; VHS=velocidade de hemossedimentação; PCR=proteína C reativa; SF-12=Short Form Health Survey with 12 questions

Nenhuma correlação foi encontrada do PKQ com o HAQ (p=0,94) e nem com duração de doença (p=0,10),

mas correlação positiva, embora modesta, foi encontrada do PKQ com anos de estudo formal (p=0,005; Rho=0,33 95%CI=0,14 a 0,50).

## DISCUSSÃO

Estes resultados não mostraram associação do conhecimento dos pacientes sobre RA com atividade da doença, função ou qualidade de vida. O achado mais marcante foi o nível muito baixo de conhecimento em todos os domínios estudados, apontando para grande necessidade na melhoria da educação do paciente com AR.

Abourazzak et al.<sup>11</sup>, contrariamente aos resultados presentes, descobriram que um programa educacional de 3 dias em 39 pacientes ajudou no controle da doença até 3 anos a partir da data do curso, mas eles não puderam associar a educação à funcionalidade do paciente medida pelo HAQ, como também aqui encontrado.

O estudo controlado randomizado de Giraudet-Le Quintec et al.<sup>12</sup> com 208 pacientes não mostrou associação de um programa educacional com escores de HAQ após 1 ano, mas o enfrentamento, o conhecimento e a satisfação dos pacientes foram melhorados no grupo de intervenção. Revisão bibliográfica na educação de pacientes acerca dos agentes terapêuticos<sup>13</sup> mostrou que a maioria dos trabalhos mostrava efeitos benéficos em curto prazo com base em critérios clínicos, psicossociais e econômicos. No entanto, esses aspectos não foram aqui estudados de maneira separada.

A falta de associação entre o conhecimento da doença e sua atividade encontrada no presente estudo pode ser decorrente do esforço do reumatologista assistente para usar a estratégia de tratamento "treat-to-target" - no qual todos os esforços são feitos para diminuir a atividade inflamatória, não tolerando nem mesmo pequenos graus de inflamação. Isso pode ter obliterado a importância do conhecimento do paciente neste contexto.

Embora o efeito direto da educação sobre a atividade da doença não possa ter sido comprovado, os ganhos de conhecimento documentados no estudo de Abourazzak et al.<sup>11</sup> e os resultados publicados anteriormente em outros estudos, sugerem que os programas de educação podem aumentar o efeito do regime de tratamento, através de melhor compreensão de sua importância e melhor aceitação de seus efeitos colaterais.

## CONCLUSÃO

Os pacientes com AR têm conhecimento muito baixo sobre sua doença. Não foi possível comprovar associação do conhecimento com o controle inflamatório da doença, nem com a funcionalidade e qualidade de vida do paciente.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; <sup>2</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesses: Nenhum

Aprovação do CEP- no 4.079.160. Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência

Eduarda Frare  
Email: dudafrare@icloud.com

### Contribuição dos autores

Conceituação: Barbara Stadler Kahlow  
Análise formal: Eduarda Frare, Barbara Stadler Kahlow  
Metodologia: Eduarda Frare  
Redação (revisão e edição): Thelma L. Skare, Barbara Stadler Kahlow

## REFERÊNCIAS

1. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician*. 2010;39(9):626-8.
2. Marques A, Santos E, Nikiphorou E, Bosworth A, Carmona L. Effectiveness of self-management interventions in inflammatory arthritis: a systematic review informing the 2021 EULAR recommendations for the implementation of self-management strategies in patients with inflammatory arthritis. *RMD Open*. 2021;7(2):e001647.
3. Fayet F, Pereira B, Fan A, Rodere M, Savel C, Berland P, et al. Therapeutic education improves rheumatoid arthritis patients' knowledge about methotrexate: a single center retrospective study. *Rheumatol Int*. 2021 May 29. doi: 10.1007/s00296-021-04893-5. On line ahead of print.
4. Nikiphorou E, Santos EJF, Marques A, Böhm P, Bijlsma JW, Daien CI, et al. 2021 EULAR recommendations for the implementation of self-management strategies in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 7: annrheumdis-2021-220249. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220249. Online ahead of print.
5. Goeldner I, Skare TL, Reason IM, Utiyama SR. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2011; 47 (5): 495-503.
6. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S14-8.
7. Orlandi AC, Cardoso FP, Santos LM, Cruz Vda G, Jones A, Kyser C, Natour J. Translation and cross-cultural adaptation of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire to Brazilian Portuguese. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(3):163-9.
8. Medeiros MM, de Oliveira BM, de Cerqueira JV, Quixadá RT, de Oliveira ÍM. Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes (Disease Activity Score 28 measured with ESR and CRP, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index) and agreement of disease activity states with various cut-off points in a Northeastern Brazilian population. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 55(6): 477-84.
9. Silveira MF, Almeida JC, Freire RS, Haikal DS, Martins AE de BL. Propriedades psicométricas do instrumento de avaliação da qualidade de vida: 12-item health survey (SF-12) 12-item health survey (SF-12). *Cien Saude Colet*. 2013;18(7):1923-31
10. Jennings F, Toffolo S, de Assis MR, Natour J. Brazil Patient Knowledge Questionnaire (PKQ) and evaluation of disease-specific knowledge in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):521-8.
11. Abourazzak F, El Mansouri L, Huchet D, Lozac'hmeur R, Hajjaj-Hassouni N, Ingels A, et al. Long-term effects of therapeutic education for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009; 76(6): 648-53
12. Giraudet-Le Quintrec JS, Mayoux-Benhamou A, Ravaud P, Champion K, Dernis E, Zerkak D, et al. Effect of a collective educational program for patients with rheumatoid arthritis: a prospective 12-month randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2007; 34(8):1684-91
13. Albano MG, Giraudet-Le Quintrec JS, Crozet C, d'Ivernois JF. Characteristics and development of therapeutic patient education in rheumatoid arthritis: analysis of the 2003-2008 literature. *Joint Bone Spine*. 2010;77(5):405-10

## Proctocolite alérgica em lactentes: fatores de risco e evolução clínica

*Allergic proctocolitis in infants: risk factors and clinical course*

Gabriela de Siqueira **BARBOSA**<sup>1</sup>, Rebeca Loureiro **REBOUÇAS**<sup>1</sup>, Aristides Schier da **CRUZ**<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Proctocolite alérgica (PCA) é condição transitória benigna, com início nos primeiros 6 meses de vida.

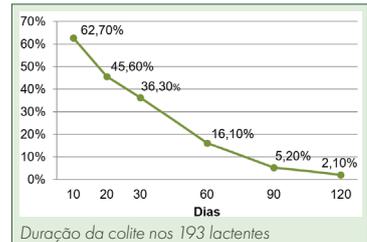
**Objetivo:** Avaliar os potenciais fatores de risco para ocorrência de proctocolite alérgica em lactentes encaminhados com suspeita diagnóstica de alergia à proteína do leite de vaca (PLV), a duração do sintoma e ocorrência de recidiva.

**Método:** Estudo retrospectivo com avaliação dos prontuários de lactentes com menos de 2 anos com suspeita diagnóstica de PCA por PLV.

**Resultados:** Dos 193 lactentes estudados a mediana de idade de início da colite foi 40 dias (IIQ 20–75 dias). A duração mediana do sintoma foi 18 dias (IIQ 6–50 dias). Recidiva da colite ocorreu em 47 pacientes (24%).

**Conclusões:** A evolução da PCA é transitória e benigna, independentemente de sua duração. Recidivas não são ameaçadoras. Muitos casos são idiopáticos. O principal fator de risco para duração prolongada (>30 dias) é o aleitamento materno, e os fatores associados, com a duração curta, são ingestão de PLV, prematuridade, antibióticos e infecções. Não é justificável promover o desmame ou contraindicar antibióticos ou vacinas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Lactente. Colite. Proctocolite. Alergia à proteína do leite de vaca.



### Mensagem Central

Acredita-se que a principal causa de colite nos lactentes é a alergia à proteína do leite de vaca. Proctocolite ou colite alérgica no lactente é condição transitória benigna com início dentro dos primeiros 6 meses de vida.

### Perspectiva

Vários casos suspeitos de proctocolite alérgica em lactentes não são causados por proteína do leite de vaca. São idiopáticos ou estão associados a outros fatores de risco, como prematuridade, antibióticos ou infecções.

### ABSTRACT

**Introduction:** Allergic proctocolitis (APC) is a transient benign condition, with onset in the first 6 months of life.

**Objective:** To evaluate the potential risk factors for the occurrence of APC in infants referred with a suspected diagnosis of allergy to cow's milk protein (CMP), the duration of the symptom and recurrence incidence.

**Method:** A retrospective study evaluating the medical records of infants under 2 years of age with suspected APC caused by CMP, was conducted.

**Results:** Of the 193 infants, the median age at onset of colitis was 40 days (IQR 20–75 days); median symptom duration was 18 days (IQR 6–50 days); colitis recurrence occurred in 47 patients (24%).

**Conclusions:** The evolution of APC is transient and benign, regardless of its duration. Relapses are not threatening. Many cases are idiopathic. The main risk factor for prolonged duration (>30 days) is breastfeeding. Factors associated with short duration are CMP intake, prematurity, antibiotics and infections. Promotion of weaning or contraindication of antibiotics or vaccines is unjustifiable.

**KEYWORDS:** Infant. Colitis. Proctocolitis. Cow's milk protein allergy.

## INTRODUÇÃO

**C**olite é processo inflamatório com presença de lesões macro e microscópicas características na mucosa do reto e cólon. Acredita-se que a principal causa nos lactentes é a alergia à proteína do leite de vaca (APLV).<sup>1-3</sup> Proctocolite ou colite alérgica no lactente - também denominada proctocolite induzida por proteína alimentar, ou colite eosinofílica - é condição transitória benigna com início dentro dos primeiros 6 meses de vida.<sup>1-5</sup> Leite de vaca (LV) e soja são considerados os desencadeantes de reações alérgicas em lactentes alimentados por fórmula, enquanto em lactentes amamentados, são o LV, soja, ovo e milho ingeridos pela mãe.<sup>1-3</sup> O lactente portador de proctocolite alérgica apresenta tipicamente fezes com estrias de sangue vivo e muco nos primeiros meses de vida, sem manifestações sistêmicas. Alguns podem ter anemia leve; contudo, esses casos são raros.<sup>6-9</sup>

Em colonoscopias e biópsias são bem documentadas 2 formas de alterações patológicas encontradas na mucosa do reto e cólon em lactentes com proctocolite alérgica: 1) hiperplasia nodular (folicular) linfóide do cólon; 2) colite macroscópica com eritema linear, perda do padrão vascular, ulcerações e infiltrado eosinofílico na mucosa.<sup>9-12</sup> Devido ao quadro benigno não é prática rotineira a realização de colonoscopia e outros exames invasivos, os quais ficam restritos às pesquisas científicas. O diagnóstico de proctocolite alérgica por alimentos, na prática, é confirmado através de observação clínica: remissão do sintoma após dieta de exclusão da proteína supostamente envolvida (da criança e/ou da mãe que amamenta); recidiva do sintoma após teste de provocação com a proteína excluída.<sup>1,4,7,13,14</sup> Aplicação rigorosa deste roteiro diagnóstico confirmou que a proctocolite alérgica é induzida por proteína alimentar em apenas 18% dos lactentes em um estudo e em 64% em outro.<sup>4,15</sup> Logo, outras causas de proctocolite alérgica precisam ser consideradas.

Duas grandes polêmicas surgem agora na orientação clínica de lactentes com proctocolite alérgica: 1) Justifica-se promover o abandono do leite materno (LM) nos casos em que o lactente persiste com o sintoma mesmo com a exclusão do leite de vaca da dieta da mãe? e 2) Justifica-se contraindicar a vacina contra rotavírus em lactentes que sofreram proctocolite alérgica? Considerando que estas 2 orientações são potencialmente nocivas para o futuro da criança e atualmente estão se tornando frequentes em casos de proctocolite alérgica, passa a ser fundamental a realização de estudos clínicos que avaliem os fatores de risco para a ocorrência da proctocolite alérgica em lactentes, e também se esta condição clínica é tão intensa a ponto de justificar orientações de risco para a criança.

Os objetivos desta pesquisa foram avaliar os potenciais fatores de risco para a ocorrência de colite em lactentes com suspeita diagnóstica de proctocolite alérgica por APLV, o tempo de evolução do sintoma e ocorrência de recidivas.

## MÉTODO

Foram avaliados os prontuários de lactentes com menos de 2 anos de vida encaminhados para acompanhamento ambulatorial no Programa de Atenção Nutricional da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba (PAN-

Curitiba), Curitiba, PR, Brasil, com suspeita diagnóstica de proctocolite alérgica (PCA) por APLV. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com CAAE 53866516800000103.

Por ocasião da primeira consulta no PAN-Curitiba os pacientes haviam sido previamente atendidos por pediatra de UTI-Neonatal, pediatra geral ou pediatra especialista em gastroenterologia ou alergologia pediátrica dos diversos serviços públicos e privados da cidade. Todos foram acompanhados por pediatra especialista em gastroenterologia pediátrica que avaliava os lactentes encaminhados ao PAN-Curitiba com suspeita de intolerância a LV e que potencialmente necessitassem ou poderiam necessitar do fornecimento gratuito de fórmulas alimentares de alto custo. Devido ao intervalo médio de 2 meses entre o início dos sintomas e a primeira consulta, quase todos os lactentes receberam a hipótese diagnóstica de PCA e orientações dietéticas iniciais dos médicos (especialistas ou não) que prestaram assistência previamente.

Foram incluídos apenas os lactentes com ocorrência de colite cujos médicos que fizeram o atendimento inicial consideraram a hipótese de PCA e excluíram o LV e derivados da alimentação das mães quando estas ainda amamentavam e/ou o alimento com proteína de LV dos lactentes em aleitamento misto ou desmamados, com substituição por fórmula terapêutica para APLV. Colite foi definida como o aparecimento de estrias de sangue vivo e muco nas fezes, com ou sem diarreia. A duração dela foi determinada em número de dias, desde o início até o final, mesmo em casos com intervalo de alguns dias sem sangramento. Foram excluídos lactentes com: hipótese de colite baseada no exame laboratorial positivo para sangue oculto nas fezes, ou na presença de espuma ao adicionar água oxigenada nas fezes, sem a presença de sangue vivo nas fezes; e lactentes atendidos no PAN-Curitiba, porém não pelo pediatra autor desta pesquisa.

Além da duração do sintoma (em dias) foram avaliadas a ocorrência de recidiva da colite, intervalo entre as recidivas da colite e idade em que tolerou a proteína do LV. Recidiva da colite foi considerada quando houve retorno do sangue vivo nas fezes após pelo menos 15 dias de o sintoma ter desaparecido.

Foram avaliados os seguintes fatores de risco para PCA: tipo de aleitamento por ocasião do início da colite (LM=leite materno exclusivo; LV=alimento com proteína de leite de vaca; LM + LV), exposição prévia à proteína de leite de vaca, peso de nascimento <2000 g, prematuridade (idade gestacional <37 semanas), internamento em UTI Neonatal, enterocolite necrosante, operações, uso prévio de antibióticos, infecções, malformação e/ou síndrome genética. Convencionamos denominar PCA idiopática a situação em que o lactente estava em LM exclusivo por ocasião do início do sintoma, sem histórico de qualquer fator de risco acima citado. Exposição a vacinas não foi considerada fator de risco, pois ela é universal em Curitiba, com cobertura superior a 95%, inclusive a vacina contra rotavírus.

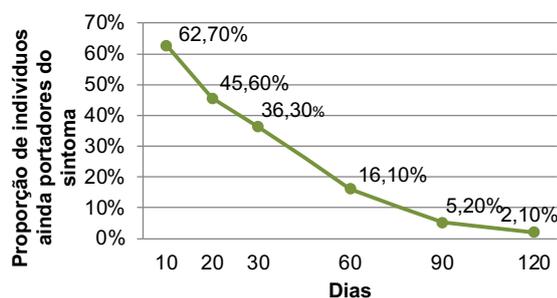
**Análise estatística**

Dados quantitativos foram expostos na forma de mediana, variação e intervalo interquartil da amostra, especificando o percentil 25 como inferior e percentil 75 como superior. Dados categóricos foram expostos em número e proporção. A duração em dias da colite foi apresentada na forma de Curva de Kaplan-Meier. Para a comparação do grupo com duração da colite menor do que 30 dias (grupo <30 dias) e com duração maior ou igual 30 dias (grupo ≥30 dias) foram utilizados o teste do qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas. Para comparação dos fatores de risco nos 2 grupos foi calculada a razão de chance (OR) e intervalo de confiança de 95%. A análise foi realizada em modo bicaudal, com margem de erro alfa=0,05.

**RESULTADOS**

No período do estudo foram recebidos no PAN-Curitiba 953 crianças com menos de 2 anos com hipótese de APLV; em 207 delas (22%) foi PCA. Dos 207 prontuários avaliados, 14 foram excluídos pelos seguintes motivos: 4 por não apresentar sangue vivo nas fezes (1 em que foi visto espumar as fezes ao colocar água oxigenada na UTIN, 2 com exame de sangue oculto positivo nas fezes e 1 de fissura anal por constipação) e 10 casos de lactentes atendidos no PAN-Curitiba, mas não por autor desta pesquisa.

A duração do sintoma nos 193 lactentes com hipótese de colite por APLV variou de 1-190 dias, com mediana de 18 dias (IIQ 6–50 dias). A Figura 1 mostra que ao longo dos primeiros 30 dias de evolução havia rápida queda na proporção de indivíduos ainda portadores do sintoma. Em 70 (36%) a duração da colite foi maior que 30 dias, em 31 (16%) maior que 60 dias, em 10 (5%) maior que 90 dias e em 4 (2%) maior que 4 meses. O grupo <30 dias foi composto por 114 pacientes (59%) e o grupo ≥30 dias 79 (41%).



**FIGURA 1** - Duração da colite nos 193 lactentes (curva de sobrevivência de Kaplan – Meier)

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos 193 pacientes e compara o grupo <30 dias com o de ≥30 dias. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao sexo, peso e altura de nascimento, idade gestacional, idade de início do sintoma e presença de história familiar de alergia. A idade de início do sintoma variou de 4-22 dias, com mediana de 40 dias (IIQ 20–75). A mediana da idade de início de exposição ao LV foi

significativamente maior no grupo ≥30 dias (p<0,001). A idade da primeira consulta no PAN-Curitiba variou de 1-19 meses, com mediana de 3 meses (IIQ 2–6), com diferença significativa entre os grupos.

**TABELA 1** - Características gerais dos 193 pacientes e comparação entre o grupo <30 dias e grupo ≥30 dias

	Total n=193	Grupo <30 dias n=114	Grupo ≥30 dias n=79	p a
Sexo feminino (%)	101 (52%)	54 (47%)	47 (59%)	0,097
Peso ao nascer (g) M (IIQ)	2970 (2090-3270)	2900 (1865-3255)	3010 (2408-3270)	0,215
Altura ao nascer (cm) M (IIQ)	47 (44-48,4)	47 (43-48)	47 (45-48,9)	0,161
Idade gestacional (sem) M (IIQ)	38 (34-39)	38 (33-39)	38 (37-39)	0,056
Idade de início do sintoma (dias) M (IIQ)	40 (20-75)	43,5 (24-73)	40 (16-78)	0,366
Idade de início LV (meses) M (IIQ)	1 (0-4)	0(0-2,4)	2 (0-8)	0,001
História familiar de alergia n (%)	63 (33%)	37 (32%)	26 (33%)	0,947
Idade na 1ª consulta (meses) M (IIQ)	3 (2-6)	3 (2-5)	4 (2,5-6)	0,047

a valor de p: comparação entre o grupo <30 dias e o grupo ≥30 dias; M (IIQ) – mediana (intervalo interquartil); LV – alimento com proteína de leite de vaca

A Tabela 2 apresenta as proporções de indivíduos com os fatores de risco avaliados. Uso de LM exclusivo por ocasião do início da colite era significativamente maior no grupo ≥30 dias (49%) do que no grupo <30 dias (16%) - p<0,001. Uso de alimento com proteína de LV no início da colite era significativamente menor no grupo ≥30 dias (10%) do que no grupo <30 dias (29%) – p=0,0016. Aleitamento misto (LM + LV) ou proteína extensamente hidrolisada não tiveram diferença significativa na duração da colite. PCA idiopática ocorreu em 41 lactentes (21%), e foi significativamente mais presente no grupo ≥30 dias (33%) do que no de <30 dias (13%) – p<0,001. Ter sido exposto à proteína de LV foi fator de risco significativamente menos presente no grupo ≥30 dias (58%) do que no grupo <30 dias (82%) – p=0,0004. Exposição a infecções, antibióticos, prematuridade e peso ao nascer menor que 2000 g, foram significativamente menos presentes no grupo ≥30 dias. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à UTI Neonatal, operação prévia, enterocolite necrosante e malformações congênitas.

**TABELA 2** - Fatores de risco nos 193 pacientes e comparação entre o grupo <30 dias e grupo ≥30 dias

Fatores de risco n (%)	Total n=193	Grupo <30 dias n=114	Grupo ≥30 dias n=79	p a	OR b (IC95%)
Alimento c LM	57 (30%)	18 (16%)	39 (49%)	<0,001	5,2 (2,7-10,2)
LM + LV	90 (47%)	59 (52%)	31 (39%)	0,0866	0,602 (0,34-1,08)
LV	41 (21%)	33 (29%)	8 (10%)	0,0016	0,277(0,12-0,64)
FHP	5 (3%)	4 (4%)	1 (1%)	0,4097	0,35 (0,04-3,22)
Idiopática d	41 (21%)	15 (13%)	26 (33%)	<0,001	3,24 (1,58-6,1)
Exposição ao LV	140 (73%)	94 (82%)	46 (58%)	<0,001	0,297 (0,15-0,57)
ECN	6 (3%)	5 (4%)	1 (1%)	0,4040	0,28 (0,03-2,44)
Infecções	27 (14%)	21 (18%)	6 (8%)	0,0330	0,286 (0,11-0,7)
Antibióticos	65 (34%)	48 (42%)	17 (22%)	0,0029	0,377(0,20-0,7)
UTIN	53 (27%)	37 (32%)	16 (20%)	0,088	0,529 (0,27-1,04)
Cirurgias	6 (3%)	4 (4%)	2 (3%)	1	0,714(0,12-4,0)
Malformações e síndromes genéticas	11 (6%)	9 (8%)	2 (3%)	0,1302	0,303(0,064-1,44)
Prematuridade	55 (28%)	40 (35%)	15 (19%)	0,0148	0,434(0,22-0,86)
Peso ao nascer <2000g	41 (21%)	30 (26%)	11 (14%)	0,0385	0,453(0,21-0,97)

a valor de p: comparação entre o grupo <30 dias e o grupo ≥30 dias

A duração mediana do sintoma foi significativamente maior nos 41 casos de PCA idiopática (44 dias) e menor naqueles com LM+LV (15 dias) ou só em alimento com LV (10 dias) -  $p < 0,001$ . Também foi curta a média de duração do sintoma (12 dias) nos 87 casos que, independentemente do tipo de aleitamento, foram expostos aos outros fatores de risco (internamento em UTI Neonatal, prematuridade, peso ao nascer menor que 2000g, antibióticos, infecções, malformações ou operações).

A evolução clínica dos 193 pacientes foi satisfatória, independente da duração da colite. Vários apresentaram diarreia de 4 ou mais evacuações ao dia durante algum tempo, porém com ganho de peso e altura preservados e ausência de cólica, vômitos, desidratação ou anemia importante. Anemia leve ou anemia fisiológica do lactente ocorreu em menos de 10% dos casos. A presença de sangue vivo e muco nas fezes era bem variável, deste tão esporádica quanto uma vez por semana até a ocorrência em todas as evacuações, sendo o sangramento apenas residual e ocasionalmente mais volumoso.

Após o desaparecimento da colite 47 pacientes (24%) sofreram recidiva: uma só vez em 36 casos, duas vezes em 9 casos e três vezes em 2 casos. Em quase todos os casos a duração do sintoma foi um ou dois dias quando da recidiva. As recidivas foram frequentemente idiopáticas, ou por fatores desencadeantes: exposição à proteína de LV; soja; infecção; antibiótico; vacinação (2 casos após vacina contra rotavírus). O intervalo mediano para ocorrer recidiva após o desaparecimento da colite foi 1 mês (IIQ 1-2). Nos 128 pacientes que até a última consulta no PAN-Curitiba haviam desenvolvido tolerância ao LV a idade mediana de tolerância foi de 7,5 meses (IIQ 5–11), sem diferença significativa entre o grupo  $\geq 30$  dias e o de  $< 30$  dias.

Em 14 pacientes o médico assistente orientou que a mãe interrompesse o aleitamento materno como forma de tratamento da PCA. Em 16 casos a mãe foi orientada a realizar dieta da mãe de exclusão simultânea de múltiplas fontes de proteínas (LV, soja, ovo, trigo, peixe, oleaginosas), sem desaparecimento da colite.

## DISCUSSÃO

Nesta pesquisa foi apresentada a maior casuística até o momento de lactentes com hipótese inicial de PCA, pois uma revisão sistemática contabilizou somente 314 casos descritos em 32 publicações até o ano 20142. Esta grande amostra permitiu avaliar fatores de risco para sua ocorrência, duração do sintoma, prognóstico e recidivas. Este estudo confirma a evolução benigna esperada nestes casos. Cursam com presença de estrias de muco e sangue vivo nas fezes, iniciada com 0-4 meses de vida, crescimento normal em todos os casos, sem cólica ou anemia moderada ou grave, às vezes com diarreia. Por induzir grande ansiedade nos pais é importante esclarecer suas dúvidas e lhes dar a segurança de bom prognóstico, independente da duração do quadro. Com tais características clínicas foi possível descartar os

outros diagnósticos diferenciais de hemorragia digestiva baixa em lactentes, entre eles a ameaçadora enteropatia alérgica ou enterocolite induzida por proteína alimentar.<sup>1</sup> Em 24% dos pacientes ocorreu recidiva do sangramento, geralmente 1-2 meses depois do desaparecimento da colite, com sintoma de apenas 1-2 dias, sem complicações ou agravo do estado geral.

Exposição prévia à proteína de LV foi o fator de risco para PCA mais presente, ocorrendo em 73% dos 193 pacientes. Este e outros estudos mostraram que a APLV não é a única causa de PCA<sup>4,12,17,19</sup>. Tanto é assim que 7% dos pacientes tiveram desaparecimento da colite mesmo após voltar a ingerir fórmula com proteína de LV. A PCA foi idiopática em 41 casos (21%), pois estavam em LM exclusivo, sem exposição prévia a nenhum outro fator de risco. Outros fatores de risco encontrados foram o uso de antibióticos (34%), prematuridade (28%), internamento em UTI Neonatal (27%), peso de nascimento  $< 2000$  g (21%), infecções (14%). Na população geral do Brasil e do estado do Paraná estes fatores de risco ocorrem em incidência bem menor (5-7% necessitaram UTI Neonatal, 10% nasceram prematuros, 8% com peso menor que 2500 g<sup>16</sup>). Vários pacientes iniciaram a colite no período neonatal. Pesquisas recentes mostram que em recém-nascidos poucas vezes a causa da PCA é APLV<sup>4,12,17-19</sup> e os autores denominam esta condição de colite neonatal idiopática transitória. Não considerando a exposição a LV, 41 casos foram idiopáticos e 87 tiveram outros fatores de risco (66% dos 193 pacientes). É provável que muitos destes casos não sejam PCA por APLV. O teste de provocação não deve ser adiado nestes casos e comumente resulta negativo. Estudos recentes detectam possível mecanismo autoimune em casos de PCA.<sup>20,21</sup> Portanto, além da APLV, imaturidade imunológica, alterações na microbiota intestinal ou isquemia de parede podem ser fatores causais de PCA.

Revisão sistemática mostra que muitos autores recomendam a exclusão de múltiplas proteínas na alimentação da mãe.<sup>2</sup> Mas em vários casos ela parece ser prática frustrante, pois não afeta a evolução clínica, além de representar risco de desnutrição progressiva para a nutriz. Parece recomendável excluir da dieta da mãe apenas o LV, às vezes a soja, durante no máximo 1 mês, e em seguida realizar teste de reexposição nos casos em que a colite desapareceu, ou retornar à alimentação livre nos casos em que a colite não desapareceu.

Colite mais prolongada teve forte associação com a manutenção do LM exclusivo e isto foi claramente demonstrado em outras pesquisas recentes.<sup>9,22</sup> Se fosse um achado apenas desta pesquisa poderia ser atribuído a viés de encaminhamento, no qual muitos lactentes com PCA de curta duração com LM exclusivo em Curitiba não teriam entrado na pesquisa, porque não precisaram ser encaminhados ao PAN-Curitiba para receber fórmula alimentar. Dos 31 pacientes com duração da colite superior a 60 dias, 17 (55%) estavam em LM exclusivo quando o sintoma teve início e em 9 destes o sintoma desapareceu mesmo mantendo LM exclusivo. Em 8 a colite desapareceu após introdução de fórmula terapêutica ou interrupção do LM. Dos pacientes cuja colite teve duração menor ou igual a 60 dias 40 estavam

em LM exclusivo. Em 33 destes a colite desapareceu mesmo mantendo o LM exclusivo.

A prática moderna é a exclusão da proteína do LV em todos os casos de PCA e, assim, desconhecemos como seria a evolução clínica sem esta prática. Serão necessárias pesquisas prospectivas para determinar em que situações esta dieta de exclusão poderá ser dispensada sem riscos para o lactente, e para avaliar riscos e benefícios em promover o desmame para abreviar a duração nos casos muito prolongados em LM exclusivo. Infecção por rotavírus em crianças não vacinadas é frequentemente grave e esta pesquisa parece embasar a atual recomendação das sociedades Brasileira de Pediatria, Alergia e Imunologia e Imunizações, que não observam nexo causal entre esta vacina e a APLV em lactentes.<sup>23</sup> O não uso de antibiótico em casos necessários é uma temeridade. O curso benigno das recidivas, sejam idiopáticas ou após exposição a algum fator desencadeante, torna desaconselhável o ato de contraindicar vacinas ou antibióticos em lactentes que sofreram PCA.

## CONCLUSÃO

Vários casos suspeitos de proctocolite alérgica em lactentes não são causados por proteína do leite de vaca. São idiopáticos ou estão associados a outros fatores de risco, como prematuridade, antibióticos ou infecções.

### Trabalho realizado no

<sup>1</sup> Programa de Atenção Nutricional da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba (PAN-Curitiba), Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência:

Aristides Schier da Cruz  
Email: aristides.schier@terra.com.br

Conflito de interesse: Nenhum  
Financiamento: Nenhum

### Contribuição dos autores

Compilação e análise dos dados, redação: Gabriela de Siqueira Barbosa  
Organização do texto e submissão: Rebeca Loureiro Rebouças  
Metodologia: Aristides Schier da Cruz, Gabriela de Siqueira Barbosa, Rebeca Loureiro Rebouças  
Concepção da pesquisa, análise dos dados e redação: Aristides Schier da Cruz

## REFERÊNCIAS

- Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 113:1114-24.
- Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90:16-21.
- Camargo L, Silveira JA, Taddei JA, Fagundes U. Allergic proctocolitis in infants: analysis of the evolution of the nutritional status. *Arq Gastroenterol* 2016; 53:262-66.
- Hwang JB, Hong J. Food protein-induced proctocolitis: Is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr*. 2013;56:514-518.
- Yilmaz EA, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyukturyaki B, Sahiner UM, Sekerel BE, Sackesen C. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38:54-62.
- Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal Food Allergy in Infants. *Allergo Int*. 2013;62:297-307.
- Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2008;31:64-89.
- Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirliglu E, Kirsaciloglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:69-73.
- Lucarelli S, Di Nardo G, D'Alfonso Y, Marcheggiano A, Federici T, Frediani S, Frediani T, Cucchiara S. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol* 2011; 11:82.
- Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Travenen C, Scott RB. Allergic Colitis in Infancy: Clinical and Pathologic Aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19:22-26.
- Diaz NJ, Patricio FS, Fagundes-Neto U. PROCTOCOLITE ALÉRGICA: características clínicas e morfológicas da mucosa retal em lactentes com enterorragia. *Arq Gastroenterol*. 2002;39:260-267.
- Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, Kudo T, Fujii T, Wada M, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:501-505.
- Ferreira CT, Seidman E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:7-20.
- Dambacher WM, de Kort EHM, Blom WM, Houben GF, de Vries E. Double-blind-placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J* 2013; 12:22.
- Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical allergological and microbiological examination. *Pediatrics* 2006; 117:760-768.
- Ministério da Saúde [Internet]. Secretaria Executiva. DATASUS [acesso em jul. 2016]. Informações de Saúde. Informações epidemiológicas e morbidade. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936>
- Jang HJ, Kim AS, Hwang JB. The etiology of small and fresh rectal bleeding in not-sick neonates: should we initially suspect food protein-induced proctocolitis? *Eur J Pediatr* 2012;171:1845-9
- Mori M, Ohtsuka Y, Ishida A, Yamazaki S, Jimbo K, Inage E, Aoyagi Y, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T. Outcome of infants presenting rectal bleeding: a retrospective study in a single institution. *Pediatr Int* 2014; 56: 884-90.
- Hoffmann KM, Stampfer L, Hauer AC. Distal proctocolitis in infants: is it always an allergic disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:e11.
- Sekerkova A, Fuchs M, Cecrdlova E, Svachova V, Lesna IK, Striz I, et al. High Prevalence of Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Infants with Food Protein-Induced Proctitis/Proctocolitis: Autoimmunity Involvement? *Journal of Immunology Research*.2015;2015:1-8.
- Ozen A, Gulcan EM, Saricoban HE, Ozkan F, Cengizler R. Food protein-induced non-immunoglobulin E-mediated allergic colitis in infants and older children: what cytokines are involved? *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168:61-8.
- Molnár K, Pintér P, Györfy H, Cseh A, Müller KE, Arató A, Veres G. Characteristics of allergic colitis in breast-fed in the absence of cow's milk allergy. *World J Gastroenterol* 2013; 19:3824-30.
- Kfour RA, Cunha J, Sarinho EC, Solé D, Lima, EJP, Cocco RR, Fernandes FR, Marinho AKBB, Silva LR, Rubini NPM. Rotavirus vaccine: safety and food allergy – Position paper of Brazilian Societies of Allergy and Immunology (ASBAI), Immunizations (SBIm), and Pediatrics (SBP). *Arq Asma Alerg Immunol* 2017; 1:49-54.

## Análise da automedicação durante a pandemia do COVID-19

### *Analysis of self-medication during the COVID-19 pandemic*

Natalie Sbalqueiro **Fogaça**<sup>1</sup>, Tatiana de Souza **Bem**<sup>1</sup>, Carolina **Kleeman**<sup>1</sup>, José Henrique Tercziany **Vanzin**<sup>1</sup>, Bruno de Faria Melquíades da **Rocha**<sup>1</sup>, Renata Namie Yoshioka **Kimura**<sup>1</sup>, Ronise Martins Santiago **Sato**<sup>1</sup>, Marcelo del Olmo **Sato**<sup>1</sup>, Maria Augusta Karas **Zella**<sup>1</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** O Conselho Federal de Farmácia em 2019, aponta que 77% dos brasileiros com mais de 16 anos se automedicam. Esse dado, já elevado, associado a medidas de distanciamento e isolamento social pela COVID-19, com diminuição das consultas de rotina e do atendimento ambulatorial, fez com que a prática da automedicação fosse favorecida.

**Objetivo:** Verificar se houve aumento da prática da automedicação no Brasil durante a pandemia.

**Método:** Foram entrevistados 503 adultos (322 mulheres e 181 homens) por meio da divulgação em redes sociais pelo Google Formulário. O questionário continha 25 perguntas fechadas, juntamente com dados gerais de identificação.

**Resultado:** A automedicação ocorreu em 40% dos entrevistados, por indicação de parentes e amigos, sem diferença entre os grupos com e sem comorbidades. O grupo farmacêutico mais usado foi o de analgésicos/antiitérmicos, relaxantes musculares e anti-inflamatórios, sendo a cefaleia o maior motivo de uso. Em relação à COVID-19, 40% afirmaram uso de alguma medicação de forma preventiva, destas, destacam-se a vitamina D (28,43%) e a ivermectina (20,28%). Os indivíduos que se automedicaram apresentaram mais casos de infecção pelo COVID-19, apresentando 4,13 vezes mais chance de infecção pelo coronavírus do que aqueles que não se automedicaram ( $p=0,00001$ ). Os indivíduos que usaram medicação com intenção de prevenção contra COVID-19 apresentaram 2,35 vezes mais chance de infecção por COVID-19 ( $p=0,01$ ).

**Conclusão:** A automedicação foi realizada por 40% da população avaliada e a que a realizou com intenção preventiva apresentou maior contaminação por COVID-19.

**PALAVRAS-CHAVE:** Automedicação. COVID-19. Comorbidade.

#### ABSTRACT

**Background:** The Federal Council of Pharmacy in 2019, points out that 77% of Brazilians over 16 years old self-medicate. This data, already high, and associated with measures of distancing and social isolation by COVID-19, plus with an increase in routine consultations and outpatient care, has made the practice of self-medication to be even higher.

**Objective:** To verify whether there was an increase in the practice of self-medication in Brazil during the pandemic.

**Method:** A total of 503 adults (322 women and 181 men) were interviewed through social media dissemination using Google Forms. The questionnaire contained 25 closed questions, along with general identification data.

**Results:** Self-medication occurred in 40% of the interviews, mostly by recommendation of relatives, with no difference between the groups with and without comorbidities. The most used pharmaceutical group was analgesics/antipyretics, muscle relaxants and anti-inflammatories, the main reason for their use being headache. In relation to COVID-19, 40% said they used some medication in a preventive way, of which vitamin D (28.43%) and ivermectin (20.28%) stand out. Individuals who self-medicated had more cases of COVID-19 infection, presenting 4.13 times more chance of infection by the coronavirus than those who did not self-medicate ( $p=0.00001$ ). Individuals who used medication with the intention of preventing COVID-19 were 2.35 times more likely to be infected by it ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** Self-medication was performed by 40% of the population evaluated. Its performance with preventive intention presented greater contamination by COVID-19.

**KEYWORDS:** Self-medication. COVID-19. Comorbidity.

#### Mensagem Central

Automedicação é problema de saúde pública responsável por 28% das causas de intoxicação medicamentosa. Estima-se que 77% dos brasileiros com mais de 16 anos se automediquem, e a associação com as medidas de distanciamento e isolamento social da COVID-19, levaram à diminuição das consultas de rotina e do atendimento ambulatorial. Isto fez com que a prática da automedicação fosse favorecida, associada também ao uso de medicações supostamente preventivas contra o Sars-Cov-2. Deste modo, o objetivo desta pesquisa foi verificar se houve aumento da prática da automedicação no Brasil durante a pandemia do COVID-19, determinando o perfil epidemiológico dos usuários e as classes dos medicamentos mais consumidos.

#### Perspectiva

Infecção pelo SARS-CoV-2 foi mais prevalente nos pacientes com automedicação e usuários com finalidade supostamente preventiva, e tiveram respectivamente 4,13 e 2,35 vezes mais chance de infecção quando comparado aos que não utilizaram automedicação ou medicamentos preventivos. Não se observou diferença significativa entre quem tinha e quem não tinha ensino superior com relação à automedicação. Ela foi realizada por 40% da população avaliada. Os que a usaram apresentaram maior risco de infecção pelo COVID-19, e ela foi mais frequente nos usuários das medicações supostamente com fins preventivos.

## INTRODUÇÃO

No Brasil, a automedicação é um problema de saúde pública relacionado a 28% das causas de intoxicação medicamentosa, segundo dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas<sup>1</sup>. Uma pesquisa realizada em 2019 pelo Conselho Federal de Farmácia aponta que 77% dos brasileiros com mais de 16 anos se automedicam.<sup>1</sup> Esse dado, já elevado, associado às medidas de distanciamento e isolamento social, diminuição das consultas de rotina e do atendimento ambulatorial causados pela pandemia de COVID-19, fez com que a prática da automedicação fosse favorecida, associada também ao uso de medicações supostamente preventivas contra o Sars-Cov-2.<sup>1,2</sup>

Deste modo, os objetivos desta pesquisa foram verificar se houve aumento da prática da automedicação no Brasil durante a pandemia do COVID-19, determinando o perfil epidemiológico dos usuários e as classes dos medicamentos mais consumidos.

## MÉTODOS

Estudo transversal analítico realizado por meio da divulgação em redes sociais do Google Formulário para adultos acima de 18 anos, no período de outubro de 2020 a março de 2021. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil (CAAE no. 4.325.006).

Somente os participantes que aceitaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido tiveram acesso às questões e foram analisados. O questionário (Figura 1) continha 25 perguntas fechadas, juntamente com dados gerais de identificação (e-mail, sexo, idade, estado, escolaridade), sintoma que levou a automedicação, fator de auxílio na escolha da medicação, realização da vacina da gripe no período, presença de doenças do grupo de risco do coronavírus, consumo de medicação supostamente preventiva para Sars-Cov-2 (ivermectina, cloroquina, corticoides, vitaminas ou fitoterápicos) e infecção pelo COVID-19.

## RESULTADOS

Foram entrevistados 503 adultos (322 mulheres e 181 homens). Em relação à escolaridade, 88% dos respondentes tinham nível superior completo ou incompleto. Mais de 86% dos respondentes eram do estado do Paraná (Brasil). Comorbidades de risco para a infecção COVID-19 estavam presentes em 25% da amostra (n=178), sendo as mais frequentes: obesidade (8,35%), hipertensão arterial (7,75%) e diabetes melito (4,37%, Tabela 1). A vacina contra a gripe foi aplicada em 62% da população estudada. A automedicação ocorreu em 40% durante a pandemia, por indicação de parentes e amigos, sem diferença entre os grupos com e sem comorbidades (Tabela 2). O grupo farmacêutico mais usado foi o de analgésicos/antitérmicos, relaxantes musculares e anti-inflamatórios, sendo o maior motivo do uso destes, a cefaleia. Não ocorreu diferença significativa

FIGURA 1 - Questionário automedicação modificado de Servidoni et al. (2006)

1. Sexo biológico ( ) Feminino ( ) Masculino
2. Escolaridade: ( ) Ensino Superior Completo ( ) Ensino Superior Incompleto ( ) Ensino Médio Completo ( ) Ensino Médio Incompleto ( ) Ensino Fundamental Completo ( ) Ensino Fundamental Incompleto.
3. Idade:
4. Estado (UF):
5. Você faz parte do grupo de risco para o coronavírus?
( ) Sim, sou diabético(a)
( ) Sim, sou asmático(a) ou tenho doença pulmonar crônica
( ) Sim, sou hipertenso(a)
( ) Sim, sou obeso(a)
( ) Sim, sou paciente em tratamento de neoplasia (câncer)
( ) Sim, uso imunossupressor(a)
( ) Sim, sou idoso(a)
( ) Não me enquadro
6. Durante a pandemia precisou comprar medicação sozinho para alívio de algum sintoma, sem conversar com seu médico ou passar por consulta médica?
( ) Sim ( ) Não
7. O medicamento era para uso: ( ) Próprio ( ) Outro membro da família ( ) Ambos ( ) Outra pessoa
8. Esqueceu ou perdeu a receita na hora da compra? ( ) Sim ( ) Não ( ) Não me enquadro
9. Já se aconselhou com farmacêutico ou balconista para comprar medicações?
( ) Sim ( ) Não
10. Já recebeu conselhos não solicitados na farmácia? ( ) sim ( ) não
11. Aconselhou-se com terceiros? ( ) Sim ( ) Não
12. Em caso afirmativo (questão anterior) com quem? ( ) Vizinho ( ) Parente ( ) Amigo ( ) Internet ( ) Outros ( ) Não me enquadro
13. Já se baseou em receitas médicas antigas? ( ) Sim ( ) Não
14. Em caso afirmativo, essas receitas antigas eram: ( ) Suas ( ) De outra pessoa ( ) Não me enquadro
15. O medicamento comprado/usado necessitava de apresentação obrigatória de receita médica? ( ) Sim ( ) Não
16. Quantos princípios ativos (sal/substância/genérico) havia no medicamento? ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ou mais ( ) Não sei
17. Assinale com quais medicamentos você se automedicou no período de distanciamento ( ) Analgésico/antitérmico ( ) Relaxante muscular ( ) Anti-inflamatório ( ) Xaropes para tosse ( ) Antiasmáticos ( ) Antibióticos ( ) Corticoides sistêmicos (via oral) ( ) Corticoides tópicos/nasais ( ) Descongestionantes nasais ( ) Antialérgicos/anti histamínicos ( ) Anticoncepcional oral ( ) Anticídios/medicação para estômago ( ) Gotas otológicas (ouvidos) ( ) Remédios para resfriado/gripe ( ) Vitaminas ( ) Medicação fitoterápica ( ) Outros: Quais?
18. Quais motivos/doenças abaixo relacionadas você acreditava possuir?( ) Dor de cabeça ( ) Febre ( ) Resfriado/gripe ( ) Infecções/inflamações de garganta (faringite/amigdalite/laringite) ( ) Infecções/inflamações de ouvido (otites) ( ) Sinusite ( ) Rinite ( ) Alergia ( ) Lesões orais ( ) Lesões de pele ( ) Refluxo/gastrite ( ) Doenças pulmonares ( ) Outros: Quais?
19. Durante quanto tempo usou a medicação? n( ) 1 dia ( ) 2 dias ( ) 3-5 dias ( ) mais de 5 dias
20. Seguiu as instruções da bula? ( ) Sim ( ) Não
21. Quando foi sua última consulta médica? ( ) Há menos de uma semana ( ) Entre uma semana e um mês atrás ( ) 1-3 meses atrás ( ) Mais de três meses ( ) Não consultei durante a pandemia
22. No período da quarentena chegou a utilizar com intenção preventiva alguma das medicações ou vitaminas abaixo? ( ) Hidroxicloroquina ( ) Ivermectina ( ) Colchicina ( ) Dexametasona ( ) Zinco ( ) Vitamina D ( ) Kaloba (extrato padronizado EPs® 7630 das raízes de Pelargonium sidoides) ( ) Outros: Quais?
23. A medicação utilizada na intenção preventiva foi prescrita através de:( ) Consulta médica ( ) Internet ( ) Amigos, parentes ou vizinhos ( ) farmacêuticos ( ) Outros
24. Você fez a vacina da gripe esse ano? ( ) Sim ( ) Não
25. Você foi infectado pelo COVID-19? ( ) Sim ( ) Não

entre quem tinha e quem não tinha ensino superior com relação ao aconselhamento por farmacêutico ou balconista (p=0,43).

Em relação à COVID-19, 40% afirmaram uso de alguma medicação de forma preventiva; destas, destacaram-se a vitamina D (28,43%) e a ivermectina (20,28%). A infecção pelo Sars-CoV-2 foi mais prevalente no grupo de pacientes com automedicação (p=0,00001) e nos usuários de medicação supostamente preventiva (p= 0,01). Os indivíduos que se automedicaram apresentaram mais casos de infecção pelo COVID-19, apresentando 4,13 vezes mais chance de infecção pelo coronavírus do que os que não se automedicaram (p=0,00001). Aqueles que usaram medicação com intenção de prevenção contra COVID-19 apresentaram

2,35 vezes mais chance de infecção pelo vírus ( $p=0,01$ , Tabela 3).

**TABELA 1** - Dados demográficos da população estudada

Dado	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	181	35,98
Feminino	322	64,02
<b>Escolaridade</b>		
Ensino fundamental incompleto	2	0,40
Ensino médio incompleto	2	0,40
Ensino médio completo	58	11,53
Ensino superior incompleto	189	37,57
Ensino superior completo	252	50,10
<b>Estado</b>		
Paraná	433	86,08
São Paulo	19	3,79
Rio Grande do Sul	3	0,60
Santa Catarina	24	4,77
Bahia	4	0,80
Minas Gerais	2	0,40
Pernambuco	1	0,20
Mato Grosso do Sul	2	0,40
Goias	1	0,20
Rio de Janeiro	4	0,80
Distrito Federal	1	0,20
Sergipe	4	0,80
Acre	1	0,20
Mato Grosso	2	0,40
Piauí	1	0,20
Alagoas	2	0,40
Roraima	1	0,20
Ceará	1	0,20
<b>Grupos de risco</b>		
Não me enquadrado	373	74,16
Diabetes melito	22	4,37
Asma/doença pulmonar crônica	35	6,96
Hipertensão arterial	39	7,75
Obesidade	42	8,35
Tratamento de neoplasia (Câncer)	2	0,40
Imunossupressor	4	0,80
Idoso	34	6,76

## DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde descreve automedicação como a seleção e uso de medicamentos sem prescrição médica e sem supervisão de um médico ou dentista.<sup>3</sup> Na atualidade, a propaganda de medicamentos na mídia, a existência de medicamentos em casa e a crença de que os medicamentos resolvem todos os problemas de saúde têm feito com que a automedicação tenha se tornado prática frequente.<sup>1</sup>

O uso de medicamentos, segundo constatou Moreira et al.<sup>4</sup> é processo social, que sofre influência de diversos fatores, como as características demográficas, características comportamentais e culturais da população. Dentre os fatores condicionantes para a utilização de medicamentos observa-se a influência das tecnologias de informação e comunicação.<sup>6</sup> Vários estudos indicaram que a automedicação é prática comum, com prevalência de 32,5/81,5% em todo o mundo.<sup>7</sup> Na população estudada, ela ocorreu em 40% dos entrevistados durante a pandemia, principalmente por indicação de parentes (47,60%) e amigos (24,35%). Corroborando os dados de Moreira et al.<sup>4</sup> nesta pesquisa, a internet foi apontada

**TABELA 2** - Características gerais da população que realizou automedicação

Dado	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	67	28,03
Feminino	172	71,97
<b>Idade</b>		
10 a 20 anos	48	20,08
21 a 30 anos	78	32,64
31 a 40 anos	28	11,72
41 a 50 anos	34	14,23
51 a 60 anos	37	15,48
61 a 70 anos	12	5,02
71 a 80 anos	1	0,42
Mais de 80 anos	1	0,42
<b>Escolaridade</b>		
Ensino fundamental incompleto	1	0,4
Ensino médio completo	21	8,79
Ensino superior incompleto	100	41,84
Ensino superior completo	117	48,95
<b>Conselho de Terceiros</b>		
Sim	271	53,88
Não	232	46,12
<b>De quem recebeu conselho</b>		
Amigo	66	24,35
Parente	129	47,6
Outros	16	5,90
Internet	60	22,14
<b>Uso de receita antiga</b>		
Sim	239	47,51
Não	264	52,49
<b>Comorbidades</b>		
Diabético	14	5,86
Asmático	27	11,30
Hipertenso	23	9,62
Obeso	27	11,30
Idoso	14	5,86

**TABELA 3** - Automedicação e pacientes infectados por COVID-19

Infeção por COVID 19	Sim	Não	RC (p)
Automedicação	13,66% (n=28)	3,69% (n=11)	4,12 (p 0,00001)
Medicação preventiva	11,56% (n=23)	5,26% (n=16)	2,35 (p 0,01)

como fonte de conselho para automedicação em 22% da população entrevistada.

Alguns trabalhos apontam que os medicamentos mais comumente autoprescritos são analgésicos, antitérmicos, antitussígenos, antidiarreicos, suplementos de cálcio e vitaminas, esteroides anabolizantes, sedativos, certos antibióticos e muitos medicamentos fitoterápicos e homeopáticos<sup>4,8</sup>. Tais dados também foram observados nesta pesquisa, sendo que os grupo de fármacos mais usados foram os analgésicos/antitérmicos (71,22%), relaxantes musculares (56,59%) e anti-inflamatórios (50,73%).

Até o dia 17 de outubro de 2020, foram confirmados 39.425.546 casos de COVID-19 no mundo. Os Estados Unidos foram o país com o maior número acumulados (8.050.141), seguido pela Índia (7.432.680) e pelo Brasil (5.224.362). Em relação aos óbitos, foram confirmados 1.105.403 no mundo. E, novamente, os Estados Unidos foram o país com maior número acumulado de óbitos (218.599), seguido pelo Brasil (153.675 casos).<sup>9</sup>

Associado a esse cenário, a ausência de tratamento definitivo ou vacinas disponíveis para prevenir a infecção viral, associada a influência das mídias sociais em relação à desinformação sobre medicamentos, os quais levaram à confusão do público, aumentaram a automedicação.<sup>10</sup> Em nossa pesquisa não foi diferente, 40% afirmaram uso de alguma medicação de forma preventiva contra COVID-19, destas, destacaram-se a vitamina D (28,43%) e a ivermectina (20,28%), ambas vendidas sem a necessidade de receita médica no nosso país.

Nesta pesquisa, a infecção pelo Sars-Cov-2 foi mais prevalente no grupo de pacientes com automedicação e nos usuários de medicação supostamente preventiva. Os indivíduos apresentaram respectivamente 4,13 e 2,35 vezes mais chance de infecção quando comparado aos que não utilizaram automedicação ou medicamentos preventivos.

Embora o estudo realizado possa apresentar viés de informação relacionado ao fato da automedicação ser autorreferida e viés de amostragem devido as respostas serem obtidas por formulários online, não observou-se diferença significativa entre quem tinha e quem não tinha ensino superior com relação à automedicação.

## CONCLUSÃO

A automedicação foi realizada por 40% da população avaliada. A que realizou automedicação apresentou maior chance de risco de infecção pelo COVID-19. Nessa população estudada a infecção por COVID-19 foi mais frequente nos usuários das medicações supostamente preventivas.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup> Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência:

Natalie Sbalqueiro Fogaça  
E-mail: nataliefogaça@gmail.com

### Contribuição dos autores

Conceituação: Natalie Sbalqueiro Fogaça, Ronise Martins Santiago Sato

Análise formal: Tatiana de Souza Bem

Investigação: Carolina Kleeman

Metodologia: José Henrique Tercziany Vanzin

Administração do projeto: Bruno de Faria Melquiades da Rocha

Supervisão: Renata Namie Yoshioka Kimura, Marcelo del Olmo Sato

Revisão (esboço original): Ronise Martins Santiago Sato

Redação (revisão e edição): Maria Augusta Karas Zella

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Quase metade dos brasileiros que usaram medicamentos nos últimos seis meses se automedicou até uma vez por mês. 2019. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5267>. Acesso em: 27 abr. 2019.
- WILDER-SMITH, Annelies; FREEDMAN, David O. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Journal of travel medicine*, 2020.
- GAMA, Abel Santiago Muri et al. Automedicação em estudantes de enfermagem do Estado do Amazonas – Brasil. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 1-7, 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2017.01.65111>.
- MOREIRA, Thais de Abreu et al. Uso de medicamentos por adultos na atenção primária: inquérito em serviços de saúde de minas gerais, brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [S.L.], v. 23, p. 1-15, maio 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720200025>.
- AFRIDI, M. Iqbal et al. Prevalence and pattern of self-medication in Karachi: A community survey. *Pakistan journal of medical sciences*, v. 31, n. 5, p. 1241, 2015.
- World Health Organization. (1998). The Role of the pharmacist in self-care and self-medication: report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist, The Hague, The Netherlands, 26-28 August 1998. World Health Organization.
- MALIK, Muna et al. Self-medication during Covid-19 pandemic: challenges and opportunities. *Drugs & Therapy Perspectives*, v. 36, n. 12, p. 565-567, 2020.
- BECKHAUSER, Gabriela Colonetti et al. Utilização de medicamentos na Pediatria: a prática de automedicação em crianças por seus responsáveis. *Revista Paulista de Pediatria*, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 262-268, set. 2010. FapUNIFESP
- SILVA FILHO, Paulo Sérgio da Paz et al. Riscos da automedicação em idosos acometidos pelo coronavírus e outras síndromes respiratórias. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 1-17, 23 maio 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4211>.
- VASCONCELLOS-SILVA, Paulo Roberto et al. As novas tecnologias da informação e o consumismo em saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 26, n. 8, p. 1473-1482, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2010000800002>.

## Realização do projeto “educar para prevenir” de forma remota

### Implementation of the “educate to prevent” project remotely

Juliana Moreira **SCHNAIDER**<sup>1</sup>, Karin Hauer **DOETZER**<sup>1</sup>, Gabriella Regina Lopes de **ARAÚJO**<sup>1</sup>, Maria Cecília da Lozzo **GARBELINI**<sup>1</sup>, Leide da Conceição **SANCHES**<sup>1</sup>, Marcelus Vinicius De Araujo Santos **NIGRO**<sup>1</sup>, Zilá Ferreira Dias Gonçalves dos **SANTOS**<sup>1</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** Projetos de extensão têm papel relevante na formação acadêmica, na democratização do conhecimento e na incorporação de saberes, uma vez que permitem a interação entre os estudantes e o desenvolvimento de práticas colaborativas. Nesse viés, o projeto “Educar para Prevenir” fundamenta-se em ações que envolvem a proteção da saúde humana.

**Objetivo:** Relatar a experiência no primeiro contato com ação para crianças e adolescentes do projeto de extensão “Educar para Prevenir”.

**Método:** Foi ação realizada em uma escola na região metropolitana de Curitiba, PR, Brasil, com estudantes de 10-18 anos, via Google Meet.

**Resultados:** O estudo envolveu 100 estudantes. Após a ação, constatou-se como o tema era pertinente e a havia possibilidade de aplicar metodologias ativas para educar em saúde à distância, uma vez que foi demonstrada a interação nas dinâmicas e participação nos momentos de dúvida dos estudantes convidados.

**Conclusão:** Apesar do formato remoto, o “Educar para Prevenir” atingiu as expectativas, e viu-se que a tecnologia pode ser utilizada para novas ações. A ação proporcionou aprimoramento de habilidades pessoais e profissionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Comunidade. Educação médica. Educação em saúde.

#### Mensagem Central

O projeto “Educar para Prevenir” fundamenta-se em ações que envolvem a proteção da saúde humana relatando experiência no primeiro contato de alunos com crianças e adolescentes, mostrando-se pertinente por interagir com dinâmicas ativas.

#### Perspectiva

Constata-se que com a modalidade “Educar para Prevenir” há possibilidade de aplicar metodologias ativas para educar em saúde à distância, uma vez que ela permite interação nas dinâmicas e participação nos momentos de dúvida dos estudantes.

#### ABSTRACT

**Background:** Extension projects play a relevant role in academic education, in the democratization of knowledge and its incorporation since they allow interaction between students and the development of collaborative practices. In this way, the “Educate to Prevent” project is based on actions that involve the protection of human health.

**Objective:** To report the experience in the first contact with action for children and adolescents of the extension project “Educate to Prevent”.

**Method:** It was an action carried out in a school in the metropolitan region of Curitiba, PR, Brazil, with students aged 10-18 years, via Google Meet.

**Results:** The study involved 100 students. After the action, it was verified that the theme was relevant and that there was the possibility of applying active methodologies to educate in health at a distance, since the interaction in the dynamics and participation in the moments of doubt of the invited students was demonstrated.

**Conclusion:** Despite the remote format, “Educate to Prevent” met expectations, and it was seen that the technology can be used for new actions. The action provided improvement of personal and professional skills.

**KEYWORDS:** Community. Medical education. Health education.

## INTRODUÇÃO

Projetos de extensão têm papel relevante na formação acadêmica, na democratização do conhecimento e na incorporação de saberes, uma vez que permitem a interação entre os estudantes e o desenvolvimento de práticas colaborativas, que estimulam o trabalho em equipe, a comunicação e o interprofissionalismo.<sup>1,2,3</sup> Nesse viés, o projeto de extensão "Educar para Prevenir", criado pelas Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil fundamenta-se em ações que envolvem a proteção da saúde humana, com a intenção de levar informações à comunidade, visando atender suas necessidades através da tríade ensino-pesquisa-comunidade.<sup>4</sup> O objetivo deste estudo foi relatar a experiência de estudantes do quinto período do curso de medicina no primeiro contato com uma ação para crianças e adolescentes do projeto de extensão "Educar para Prevenir".

## MÉTODOS

O projeto previu atuação em contextos escolares e grupos comunitários, possibilitando maior engajamento social e acadêmico. Com isso, em 2020, devido às limitações impostas pela pandemia, ele ocorreu em reuniões semanais via plataforma Google Meet, com a participação dos acadêmicos que foram selecionados por meio de processo seletivo. A ação realizada pelo projeto em junho de 2021, foi em uma escola localizada na região metropolitana de Curitiba, PR, Brasil, com estudantes de 10 a 18 anos, via Google Meet. A elaboração das atividades foi orientada por 2 professoras e 1 mestrando e conduzida pelos extensionistas da seguinte forma: introdução ao tema; qualidade de vida no contexto da pandemia; dinâmica com vídeo interativo; roda de conversa; apresentação teórica sobre o tema; e fechamento com feedback.

## RESULTADOS

A escolha em participar do projeto visou a educação em saúde. Além disso, como a pandemia inviabilizou as aulas presenciais e o contato social, ele mostrou-se como alternativa eficaz para ampliar o vínculo com a comunidade. Ademais, possibilitou o aprendizado em trabalhar com estudantes de diferentes áreas como biomedicina, enfermagem, farmácia, medicina, psicologia e a pós-graduação, desenvolvendo o interprofissionalismo desde a formação acadêmica. Com esses momentos, pôde-se planejar o cronograma e a apresentação da ação estruturada em pequenos grupos para lapidar a apresentação final. Essa ação de forma remota apresentou alto poder de impacto, atingindo tanto o público presente na escola quanto o que estava em casa, totalizando público com cerca de 100 estudantes. Após, constatou-se como o tema era pertinente e a possibilidade de aplicar metodologias ativas, como a roda de conversa, para educar em saúde à distância; ficou demonstrada a interação nas dinâmicas e participação nos momentos de dúvida dos estudantes convidados. Com essa experiência, houve necessidade de desenvolver empatia, paciência e capacidade de

síntese, para alcançar os participantes individualmente e apresentar o tema de uma forma compreensível e leve.

## DISCUSSÃO

Uma das ações mais importantes desenvolvidas pela atenção básica é a educação em saúde, que tem como objetivo tornar a comunidade ativa no processo de saúde e doença e pode ser feita por todos os profissionais e estudantes da saúde, por meio da modalidade de Projetos de Extensão.<sup>5,6</sup> Nesse sentido, a extensão universitária se baseia na democratização e na incorporação do conhecimento entre o que se aprende em aula e sua disseminação para a sociedade, a qual retribui com mudanças e pensamentos reflexivos, havendo um ganho mútuo, tanto a sociedade quanto a universidade.<sup>1</sup>

A pandemia do COVID-19 gerou diversas preocupações quanto ao distanciamento social, afetando estudantes e trabalhadores, sendo necessária a busca pela adaptação, não apenas individual, mas coletiva. A partir disso, esse ajuste na rotina demandado pela pandemia foi determinante na geração e criação de novas formas de ensino e metodologias que contribuem para o aprendizado, como é o caso da introdução da tecnologia nesse meio.<sup>2,7,8</sup> Essas práticas inovadoras de disseminação do conhecimento convergem com os valores das instituições de ensino por oportunizar o ensino e a constante capacidade de adaptação e inovação, estimulando estudantes na construção do seu próprio conhecimento.<sup>7,9</sup>

Sendo assim, a extensão universitária constrói um aprendizado mais contextualizado com modelo de cuidado direcionado à comunidade, o que deve ser incentivado, pois o cuidado centrado na pessoa e a sua continuidade são as chaves para serviços de saúde em excelência, combinados com a prática colaborativa interprofissional orientada para a segurança do paciente.<sup>5</sup> E embora, em contexto pandêmico, a adaptação para o modo remoto permitiu atingir amplo grupo de alunos. Ademais, espera-se que, ainda que virtualmente, os propósitos e objetivos educacionais se mantenham similares aos presenciais, assim como os resultados desse ensino, guiadas pelas competências indicadas pelas Diretrizes Curriculares Nacionais.<sup>7</sup>

Percebe-se, portanto, que a utilização da tecnologia para educação em saúde é muito útil e pode ser utilizada de modo a transmitir conhecimentos, e socializar saberes.<sup>1,10</sup> Programas médicos em todo o mundo, como Canadá, Holanda, Reino Unido e Estados Unidos, já possuem visão ampliada para a diversidade na educação médica. Com isso, entende-se que a formação dos profissionais de saúde e a gestão dos sistemas de saúde, precisam acomodar novas mudanças para ajudar as populações que estão servindo. Além disso, estudantes de medicina, futuros profissionais da saúde, tanto para atender aos pacientes como para ensinar a população sobre saúde física e mental, devem refletir a diversidade de suas comunidades e aplicar o conhecimento adquirido com os diversos métodos de ensino.<sup>11</sup>

Por fim, sabe-se que para compreensão ampla da influência dos determinantes sociais em pacientes,

estudantes de medicina devem ter habilidades sócio-humanísticas suficientes. Sendo assim, a aprendizagem contextual se mostra ferramenta útil e significativa para estudantes de medicina, podendo ser aprimorada pela exposição precoce a ambientes comunitários.<sup>5</sup> Nessa perspectiva, a extensão universitária desempenha, também, papel relevante, com a possibilidade de aprimorar habilidades de trabalho em equipe multidisciplinar, e aproximar o acadêmico da sociedade tendo em vista ser a ligação entre a universidade e a sociedade.<sup>3,10</sup> Para além disso, projetos de extensão possibilitam a inserção do acadêmico no seu ambiente de trabalho, e requer perfil crítico e reflexivo, com base no rigor técnico e científico, proporcionando também um pensamento com outra perspectiva pela necessidade de avaliar aquela comunidade com as suas singularidades, subjetividades, na esfera individual e coletiva.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

Apesar do formato remoto, o “Educar para Prevenir” atingiu as expectativas, e percebeu-se que a tecnologia pode ser utilizada para novas ações. Outra potencialidade observada na experiência é que, a ação, sendo desenvolvida de forma remota, oportunizou a inclusão no projeto, de escolas que ficam fisicamente distantes de universidades. Com isso, proporciona acesso ao aprendizado, a quem normalmente ficaria excluído dessas ações. A ação ajudou a aprimorar habilidades pessoais e profissionais.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup> Faculdade Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência:

Juliana Moreira Schneider

Email: [schneiderjuliana@gmail.com](mailto:schneiderjuliana@gmail.com)

### Contribuição dos autores

Conceituação: Juliana Moreira Schneider

Análise formal: Karin Hauer Doetzer

Investigação: Gabriella Regina Lopes de Araujo

Administração do projeto: Maria Cecília de Lozzo Garbelini

Supervisão: Leide da Conceição Sanches

Redação: Zilá Ferreira Dias Gonçalves dos Santos

## REFERÊNCIAS

1. Cipriano JA, Almeida LCCS. Educação Em Tempos De Pandemia: Análises E Implicações Na Saúde Mental Do Professor E Aluno. In: Conedu (Anais VII Conedu) [Internet]; 2020 Oct 15-17; Maceió, Brazil. Alagoas. Realize, 2020.
2. Batista de Deus S de F. A extensão universitária e o futuro da universidade. REP [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun. 6];25(3):624-33. Available from: <http://seer.upf.br/index.php/rep/article/view/8567>
3. Rios DRS, De Sousa DAB, Caputo MC. Diálogos Interprofissionais E Interdisciplinares Na Prática Extensionista: O Caminho Para A Inserção Do Conceito Ampliado De Saúde Na Formação Acadêmica. Interface Comunicação, Saúde, Educação [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 6];23:e180080. Available from: <https://www.scielo.br/i/icse/a/Y5JFvLzLD3H8sWGLHgc9Zlz/abstract/?lang=pt#> doi: <https://doi.org/10.1590/Interface.180080>.
4. Projeto de Extensão Educar Para Prevenir. Faculdades Pequeno Príncipe [Internet]. Educar Para Prevenir; c2021 [cited 2021 Jun 6]. Available from: [https://faculdadespequenoprincipe.edu.br/projeto\\_de\\_extensao/educar-para-prevenir/](https://faculdadespequenoprincipe.edu.br/projeto_de_extensao/educar-para-prevenir/).
5. Claramita M, Setiawati EP, Kristina TN, Emilia O, van der Vleuten C. Community-based educational design for undergraduate medical education: a grounded theory study. BMC Med Educ. 2019; 19(1): 258.
6. Conceição DS, Viana VSS, Batista AKR, Alcântara A dos SS, Eleres VM, Pinheiro WF, Bezerra ACP, Viana JA. A Educação em Saúde como Instrumento de Mudança Social / Health Education as an Instrument for Social Change. BJDV [Internet]. 2020 Aug. 20 [cited 2021 Jun. 6];6(8):59412-6. Available from: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/15195>
7. Melo AC de, Valente C, Souza DM de, Batista KZS, Lopes RD, Barauna SC. Educação Médica em tempos de pandemia e a utilização de metodologias ativas mediadas portecnologia. Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]. 2021;54(2):e-174684.
8. Silva SM da, Rosa AR. O Impacto Da Covid-19 Na Saúde Mental Dos Estudantes E O Papel Das Instituições De Ensino Como Fator De Promoção E Proteção. RPR [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun. 6];2:189-206. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistapraxis/article/view/2446>
9. Soares APC. Roteiro Para Roda De Conversa Sobre o PNAES. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/433385/2/ROTEIRO%20PARA%20RODA%20DE%20CONVERSA%20SOBRE%20O%20PNAES.pdf>. Acesso em 06 jun.2021.
10. Gervasoni VC, Rossi GB. A Relevância Dos Projetos De Extensão – Um Estudo de Uma Universidade Privada na Área de Gestão e Negócios em Tempos de Pandemia – COVID 19. Braz. J. of Bus. 2021;3(3);2601-2611
11. LeBlanc C, Sonnenberg LK, King S, Busari J. Medical education leadership: from diversity to inclusivity. GMS J Med Educ. 2020; 37(2): doc. 18.

## Possível existência de intolerância à lactose tipo adulto manifestada desde os primeiros meses de vida

*Possible existence of adult-type lactose intolerance manifested since the first months of life*

Aristides Schier da **CRUZ**<sup>1</sup>®, Nicole Geovanna Assunção **RODRIGUES**<sup>2</sup>®, Carolina Alvim **PEREIRA**<sup>2</sup>®, Carolina Gobo **JORGE**<sup>2</sup>®, Andrea Maciel de Oliveira **ROSSONI**<sup>2</sup>®, Sivan **MAUER**<sup>2</sup>®, Thalita Gonçalves **PICCIANI**<sup>1</sup>®

### RESUMO

**Introdução:** Intolerância à lactose (IL) promove sintomas abdominais causados pela má digestão e absorção da lactose. A forma clínica mais prevalente, IL primária (tipo adulto), deveria ter os sintomas iniciados em qualquer idade mais tardia, após os 2 ou 3 anos de vida.

**Objetivo:** Descrever um grupo de lactentes com suspeita de IL primária manifestada muito antes dos 2 anos de vida, e comparar com um grupo de lactentes com IL secundária.

**Método:** Estudo transversal retrospectivo com análise de prontuários de lactentes com suspeita de IL.

**Resultados:** Foram estudados 28 lactentes com suspeita de IL primária precoce transitória, 14 IL primária precoce persistente e 16 IL secundária. A mediana de início dos sintomas foi significativamente mais precoce nos lactentes com IL primária precoce (0 a 2 meses) do que nos com IL secundária (7,5 meses) ( $p=0,0044$ ).

**Conclusão:** Este estudo reforça a hipótese de existência de alguns lactentes com IL primária manifestada já nos primeiros meses de vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Lactentes. Intolerância à lactose. Deficiência à lactose primária. Hipolactasia

### Mensagem Central

A partir do final dos anos 1980, as fórmulas infantis sem lactose foram criadas pela indústria de alimentos infantis e passaram a ser oferecidas com sucesso na alimentação de lactentes portadores de intolerância à lactose. Desde os anos 1990 tem-se observado, ocasionalmente, lactentes com poucos meses de vida apresentando sintomas clássicos de intolerância à lactose e sem histórico de doenças clínicas que possam ter ocasionado lesão de mucosa intestinal prévia

### Perspectiva

A conjectura proposta nesta pesquisa é de que alguns lactentes nascem com insuficiência de enzima lactase e manifestam a intolerância à lactose desde o nascimento ou com poucos meses de vida, e até mesmo na fase de aleitamento materno. Confirmada, abre-se o campo para a existência de hipolactasia congênita definitiva, em alguns casos com história familiar semelhante.

### ABSTRACT

**Introduction:** Lactose intolerance (LI) promotes abdominal symptoms caused by lactose maldigestion and absorption. The most prevalent clinical form, primary (adult-type) LI, should have symptoms beginning at any later age, after 2 or 3 years of life.

**Objective:** To describe a group of infants with suspected primary IL manifested well before 2 years of age, and to compare this with a group of infants with secondary IL.

**Method:** Retrospective cross-sectional study with analysis of medical records of infants with suspected IL.

**Results:** Were analyzed 28 infants with suspected early transient primary IL, 14 persistent early primary IL and 16 secondary IL. Median symptom onset was significantly earlier in infants with early primary IL (0 to 2 months) than in those with secondary IL (7.5 months,  $p=0.0044$ ).

**Conclusion:** This study reinforces the hypothesis that some infants with primary IL manifested already in the first months of life.

**KEYWORDS:** Infants. Lactose intolerance. Primary lactose deficiency. Hypolactasia

## INTRODUÇÃO

Intolerância à lactose (IL) é definida como síndrome clínica em que o indivíduo, após ingestão de lactose ou de alimentos que a contenham, apresenta um ou mais dos seguintes sintomas: dor abdominal, diarreia, náusea, flatulência, distensão abdominal. Tais sintomas devem-se à má digestão e má absorção da lactose, em decorrência da deficiência da enzima lactase na borda em escova dos enterócitos da mucosa do intestino delgado. São descritas 4 formas diferentes de deficiência de lactase: deficiência congênita de lactase (alactasia), deficiência relativa de lactase do prematuro, deficiência de lactase primária (deficiência de lactase de início tardio, tipo adulto) e deficiência de lactase secundária.<sup>1-4</sup>

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria estima-se que 40% da população brasileira apresenta a forma mais comum de IL, a hipolactasia “do adulto” (IL primária), na qual a pessoa é geneticamente programada para perder progressivamente a funcionalidade da enzima lactase após o desmame. Geralmente manifesta-se após os 3 anos de idade. Durante os anos 1970 e 1980 a forma clínica mais descrita em lactentes era a IL secundária, que se instala secundariamente a qualquer doença que agrida a mucosa do intestino delgado e leve à perda transitória da enzima lactase, tais como diarreia aguda, diarreia persistente, giardíase, enteropatia ambiental, enteropatia alérgica e doença celíaca.<sup>4</sup>

A partir do final dos anos 1980, as fórmulas infantis sem lactose foram criadas pela indústria de alimentos infantis e passaram a ser oferecidas com sucesso na alimentação de lactentes portadores de intolerância à lactose. Desde os anos 1990 temos observado, ocasionalmente, lactentes com poucos meses de vida apresentando sintomas clássicos de IL e sem histórico de doenças clínicas que possam ter ocasionado lesão de mucosa intestinal prévia. Tais lactentes manifestam a intolerância com as fórmulas infantis padrão, que contêm a lactose, e tornam-se assintomáticos quando ingerem fórmulas sem lactose, e permanecem intolerantes à lactose por muito tempo, o que pode sugerir a existência da intolerância à lactose primária (hipolactasia tipo adulto) manifestada em idade muito precoce. Tal condição, se comprovada, iria contra o conceito vigente, de que a IL primária somente inicia os sintomas após os 2 ou 3 anos de idade.

O objetivo desta pesquisa foi descrever grupos de lactentes com suspeita de IL primária manifestada muito antes dos 2 anos de vida, e comparar com grupo de lactentes com IL secundária.

## MÉTODO

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba – CAAE 36276720.3.0000.0103

Foi realizado estudo transversal com revisão retrospectiva de 1600 prontuários de lactentes com idade inferior a 24 meses, encaminhados de 2014 a 2019 ao pediatra especialista do Programa de Atenção Nutricional – Curitiba (PAN-Curitiba), orientador desta pesquisa, para receber doação de fórmulas de alto custo por apresentarem

suspeita de intolerância aos componentes do leite de vaca ou fórmulas infantis padrão. Foram selecionados e analisados os prontuários dos lactentes com suspeita de IL. Os incluídos na pesquisa já tinham encerrado o seu acompanhamento clínico e não tiveram seus nomes identificados nas planilhas e no trabalho escrito.

Foram incluídos lactentes que tivessem apresentado sintomas característicos de IL (cólica, distensão abdominal, diarreia, dermatite perineal, flatulência, vômitos), e que tiveram desaparecimento dos sintomas com a dieta isenta de lactose, porém capazes de tolerar a proteína do leite de vaca. Tipicamente esses lactentes são tolerantes às fórmulas de leite de vaca sem lactose e durante algum tempo se mostram incapazes de tolerar a lactose. Os pacientes foram classificados em 3 tipos clínicos: 1) Intolerância à lactose primária precoce transitória, ou seja, lactentes que se tornam intolerantes à lactose com idade inferior a 24 meses, com hipótese de perda da enzima lactase (hipolactasia) por predisposição genética, sem ter sofrido qualquer agressão na mucosa do intestino delgado, mas que desenvolvem tolerância ao dissacarídeo antes dos dois anos de idade; 2) Intolerância à lactose primária precoce persistente, ou seja, lactentes que se tornam intolerantes à lactose com idade inferior a 24 meses, com hipótese de perda da enzima lactase (hipolactasia) por predisposição genética, sem ter sofrido qualquer agressão na mucosa do intestino delgado, e que não desenvolvem tolerância ao dissacarídeo antes dos dois anos de idade; 3) Intolerância à lactose secundária: lactentes com presença de sintomas clínicos de IL, com hipótese de serem secundários à perda da enzima lactase a partir de qualquer agressão à mucosa do intestino delgado (gastroenterite, giardíase, doença celíaca, doença de Crohn, enteropatia alérgica, enteropatia ambiental), com desenvolvimento de tolerância à lactose após alguns meses.

Foram excluídos os que não apresentaram sintomas característicos de IL, os portadores de alergia à proteína do leite de vaca, os que não apresentaram alívio dos sintomas a partir do uso de fórmula isenta de lactose e os maiores de 24 meses.

Foram compilados os seguintes dados dos prontuários dos lactentes incluídos na pesquisa: sexo, idade de início dos sintomas, peso de nascimento, idade gestacional, idade do desmame, idade em que entrou em creche ou outra instituição, ocorrência de gastroenterite ou outra enteropatia, tempo de aleitamento materno, idade de início do uso de outro tipo de leite, tipos de sintomas, idade do início da fórmula isenta de lactose, idade do teste de reexposição a lactose e resposta ao teste de reexposição.

### Análise estatística

Os dados foram compilados em planilha do programa Excel da Microsoft e o programa BioEstat 5.3 foi utilizado para as análises estatísticas. As variáveis qualitativas foram apresentadas na forma de número e porcentagem e as variáveis quantitativas na forma de média e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). Para comparar a idade de início dos sintomas dos 3 grupos e a duração dos sintomas até início da dieta sem lactose foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. As diferenças entre grupos foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram coletados os dados de 58 lactentes com suspeita clínica de IL, cujos sintomas iniciaram em idade de zero a 22 meses. Foram divididos em 3 grupos: 1) IL primária precoce transitória (n=28); 2) IL primária precoce persistente (n=14); 3) IL secundária (n=16).

### 1) Intolerância à lactose primária precoce transitória

Dos 28 pacientes com intolerância à lactose primária precoce transitória, 15 (54%) eram do sexo masculino. A média do peso de nascimento foi 3048 g (DP=495 g). A média da idade gestacional foi 37,7 semanas (DP=1,24 semanas). Quanto ao estado antropométrico 20 pacientes (71%) eram eutróficos. Foi diagnosticada magreza em 2, baixa estatura em 1, risco de sobrepeso em 4 e sobrepeso em 1. A idade de início dos sintomas teve mediana de 2 meses (IIQ 0 - 6 meses). A duração dos sintomas até o início da dieta isenta de lactose teve mediana de 3 meses (IIQ 1 - 8 meses). No início dos sintomas, 16 pacientes (57%) ainda estavam em aleitamento materno. Dos 28, 25 perderam o leite materno antes de interromper o acompanhamento no ambulatório. A mediana de idade da perda do leite materno foi 3 meses (IIQ 1 - 6 meses). A idade mediana do início da fórmula infantil foi 2,9 meses (IIQ 0 - 5,5 meses). Todos foram submetidos à reexposição à lactose algumas vezes e conseguiram desenvolver tolerância à lactose antes dos 18 a 24 meses.

### 2) Intolerância à lactose primária precoce persistente

Dos 14 pacientes com intolerância à lactose primária precoce persistente, 9 (64%) eram do sexo masculino. A média do peso de nascimento foi 3144 g (DP=494 g). A média da idade gestacional foi 38,4 semanas (DP=1,01). Quanto ao estado antropométrico, 12 eram eutróficos (86%). Foi diagnosticada magreza em 1 e risco de sobrepeso em 1. A idade de início dos sintomas teve mediana de zero meses (IIQ 0 - 2 meses). A duração dos sintomas até o início da dieta isenta de lactose teve mediana de 3 meses (IIQ 1 - 11 meses). No início dos sintomas, 8 (57%) ainda estavam em aleitamento materno. Dos 14 pacientes, 12 perderam o leite materno antes de interromper o acompanhamento no ambulatório. A mediana de idade da perda do leite materno foi 3 meses (IIQ 0 - 5 meses). A idade mediana do início da fórmula infantil foi de 1,5 meses (IIQ 0 - 4 meses). Três indivíduos (21%) apresentaram histórico familiar positivo de intolerância à lactose. Quatorze foram submetidos a algumas tentativas de reexposição à lactose e nenhum desenvolveu tolerância antes dos 18 a 24 meses.

### 3) Intolerância à lactose secundária

Dos 16 pacientes do grupo, 8 eram do sexo masculino (50%). A média do peso de nascimento foi 3026 g (DP=800 g). A média da idade gestacional foi 37,8 semanas (DP=1,01 semanas). Quanto ao estado antropométrico, 13 (81%) eram eutróficos. Foi diagnosticada magreza em 2, e risco de sobrepeso em 1. A idade de início dos sintomas teve mediana de 7,5 meses (IIQ 2,5 - 11 meses). A duração dos sintomas até o início da dieta isenta de lactose teve mediana de 1 mês (IIQ 0 - 2 meses). No início dos sintomas, 5 (31%) ainda estavam em aleitamento materno. Todos perderam o

leite materno antes de interromper o acompanhamento no ambulatório. A mediana de idade da perda do leite materno foi 3 meses (IIQ 0,5 - 7,5 meses). A idade mediana do início da fórmula infantil foi 3,5 meses (IIQ 0,8 - 7,3 meses). Dos 15 pacientes, 13 (81%) conseguiram desenvolver tolerância à lactose antes dos 18 a 24 meses. A causa de lesão da mucosa intestinal que induziu à intolerância à lactose secundária foi gastroenterocolite aguda em todos, sendo que 8 (50%) estavam em fase de apresentar infecções agudas recorrentes, a maioria deles por estar frequentando a creche.

Na comparação dos 3 grupos, foi observada mediana de idade de início dos sintomas significativamente mais alta no grupo portador de IL secundária (7,5 meses) do que nos outros 2 grupos (2 meses e 0 meses,  $p=0,0044$ ). A duração mediana dos sintomas até o início da dieta isenta de lactose foi menor no grupo portador de IL secundária (1 mês) em comparação com os outros 2 grupos (3 meses), porém não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,055$ ).

## DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu 3 grupos de lactentes com suspeita de IL, 2 deles com hipótese de IL primária (hipolactasia tipo adulto) manifestada desde os primeiros meses de vida. Em 1 desses 2 grupos os sintomas de IL foram persistentes, pois não desenvolveram tolerância à lactose antes dos 18 a 24 meses. A suspeita de hipolactasia primária deveu-se ao fato de que eram tolerantes à proteína do leite de vaca, mas intolerantes às fórmulas com lactose; porém, não havia qualquer episódio ou histórico prévio de doença que pudesse ter causado lesão de mucosa intestinal e perda da enzima lactase. Saber diferenciar IL e alergia à proteína do leite é fundamental em lactentes com suspeita de intolerância ao leite.<sup>5,6</sup> Outro grupo descrito foi o de lactentes com suspeita de IL secundária, todos secundários a episódio de gastroenterite aguda, de modo semelhante a outros estudos<sup>7</sup> onde relatou-se ser preferível e benéfica a manutenção do aleitamento materno, sempre que disponível.<sup>6</sup>

Não houve diferenças marcantes entre os 3 grupos quanto às condições de nascimento, sexo, tipos de sintomas de intolerância, estado antropométrico na época dos sintomas, histórico do aleitamento materno e início de fórmula infantil. A idade de início dos sintomas foi mais precoce nos grupos com suspeita de IL primária precoce do que no grupo com IL secundária. Tendência a tempo mais curto para iniciar a dieta isenta de lactose no grupo com IL secundária pode ser atribuída à emergência de quadro pós-gastroenterite, com demanda para ação terapêutica mais rápida.

Contrariando o conceito de que a IL primária não se manifesta antes dos 2 ou 3 anos de idade,<sup>4</sup> o presente estudo vem propor a conjectura de que alguns lactentes com tal condição genética de deficiência da dissacaridase na mucosa do intestino delgado podem apresentar os sintomas de IL desde os primeiros meses de vida, talvez ainda na fase de aleitamento materno exclusivo. Dada a elevada prevalência da IL primária na população adulta<sup>8</sup>, não há porque considerar improvável que em alguns indivíduos

a IL tenha iniciado desde a fase de lactente; podem ser diferenciados da muito grave e rara alactasia congênita, pois não cursam com diarreia tão grave, distúrbios metabólicos, desnutrição e letalidade precoces.<sup>9,10</sup>

Permanece incerta, sem a realização de exames complementares adequados, a possibilidade de existência de IL primária precoce transitória, com desenvolvimento de tolerância à lactose após certo tempo. Sabidamente, alguns pacientes com má absorção à lactose permanente podem ser intolerantes à lactose em alguns períodos, e deixar de ser em outros. Explicações possíveis para o desaparecimento ocasional da intolerância podem ser a baixa carga de lactose ingerida, insuficiente para desencadear sintomas, ou o desenvolvimento de microbiota intestinal que metaboliza a lactose sem deixar vestígios osmoticamente ativos.<sup>2,11</sup>

De modo prático é suficiente a abordagem clínica de lactentes com suspeita de intolerância à lactose por meio da exploração da história clínica e resposta à exclusão da lactose (sem excluir a proteína do leite de vaca), e à reexposição à lactose. No entanto, a complexidade de causas de diarreia crônica em lactentes precisa deixar margem para outros diagnósticos diferenciais. Vários pacientes do grupo da IL secundária necessitaram descartar giardíase, alergia à proteína alimentar e doença celíaca. Ainda assim permanece durante algum tempo a hipótese de diarreia crônica funcional, que é desordem gastrointestinal funcional de alta prevalência em lactentes, que comumente cursa com diarreia crônica cíclica, dermatite perineal e estado nutricional preservado. Na diarreia funcional os surtos de diarreia parecem associados às infecções frequentes dos lactentes que são bastante expostos a infecções virais após os 4 meses de vida, especialmente após entrarem na creche.

O presente estudo abordou a condição de suspeita clínica de intolerância à lactose em lactentes baseada na resposta às dietas de exclusão de lactose, com alívio dos sintomas, e de reexposição à lactose, com recidiva dos sintomas. Portanto, foi pesquisa com a limitação de não ter realizado exames complementares e comprovação de má absorção de lactose (pH e substâncias redutoras nas fezes, teste de tolerância oral à lactose, atividade enzimática na mucosa intestinal, teste do hidrogênio no ar expirado – este último inaplicável em lactentes).<sup>11,12</sup> A conjectura proposta na presente pesquisa é de que alguns lactentes nascem com insuficiência de enzima lactase e manifestam a IL desde o nascimento ou com poucos meses de vida, e até mesmo na fase de aleitamento materno. Se for confirmada, abre-se o campo para a existência inclusive de hipolactasia congênita definitiva, em alguns casos com história familiar semelhante. Para pesquisar tais conjecturas serão necessários projetos de pesquisa que explorem a má absorção da lactose por meio dos exames complementares citados acima, incluindo o estudo genético para alactasia (ausência da lactase) ou de potencial para desenvolver hipolactasia ao longo da vida.<sup>9,12,13</sup>

## CONCLUSÃO

Este estudo permite reforçar a hipótese de existência de alguns lactentes com IL primária precoce, manifestada

muito mais cedo do que o esperado para portadores de IL primária.

### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

### Correspondência

Aristides Schier da Cruz

Email: aristides.schier@terra.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Contribuição dos autores

Aristides S. da Cruz: Concepção e idealização da pesquisa; metodologia; assistência aos pacientes; análise estatística; redação

Nicole G. A. Rodrigues: Compilação dos dados, análise estatística, redação

Carolina A. Pereira: Compilação dos dados; revisão da literatura, redação

Carolina G. Jorge: Compilação dos dados; revisão da literatura, redação

Thalita G. Picciani: Compilação dos dados; revisão da literatura, redação

## REFERÊNCIAS

1. LEBENTHALE, ANTONOWICZ, SHWACHMAN H. Correlation of lactase activity, lactose tolerance and milk consumption in different age groups. *American Journal of Clinical Nutrition*. v. 1, n. 28, p. 595-600, 1975.
2. LEVITT, M.; WILT, T.; SHAUKAT, A. Implicações clínicas da má absorção de lactose versus intolerância à lactose. *Journal of Clinical Gastroenterology*. v. 47, p. 471-480, 2013
3. MICIC, D.; RAO, VL.; RUBIN, DT. Clinical approach to lactose intolerance. *Journal of the American Medical Association*. v. 322, n. 16, p. 1600-1601, 2019
4. VANDENPLAS, Y. Lactose Intolerance. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. v. 24, Suplemento 1, p. 9-13, 2015
5. HEINE, R.G.; ALRAFAEE, F.; BACHINA, P. et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organization Journal*. v. 10, n. 41, 2017
6. WALSH, J.; MEYER, R.; SHAH, N. et al. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: Understanding the underlying mechanisms and presentations. *British Journal of General Practice*. v. 66, n. 649, p. 609-611, 2016
7. GRENOV, B.; BRIEND, A.; SANGUID, P.T. et al. Undernourished children and milk lactose. *Food and Nutrition Bulletin*. v. 37, n. 1, p. 85-99, 2016
8. STORHAUG, C.L.; FOSSE, S.K.; FADNES, L.L.T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterology Hepatology*. v. 2, n. 10, p. 738-746, 2017
9. MATTAR, R.; CAMPOS, D.F. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 56, n. 2, p. 230-6, 2010.
10. ROBAYO-TORRES, C.C.; NICHOLS, B.J. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutrition Reviews*. v. 65, n. 1
11. WANG, Y; HARVEY, C.B.; HOLLOX, E.J. et al. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology*. v. 114, n. 6, p. 1230-1236, 1998
12. MONTGOMERY, R.K.; BÜLLER, H.A.; RINGS, E.H.H.M.; GRAND, R.J. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *FASEB Journal*. v. 5, n.1, p. 2824-2832, 1991.
13. DIEKMANN, L; PFEIFFER, K; NAIM, H.Y. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterology*. v. 15, n. 36, 2015. GENÉTICA da alactasia congênita

## SARS-COV-2 letal: predomínios e lapsos temporais

*Lethal SARS-COV-2: predominies and time laps*

Danielle Francine Engelmann **RÖHRIG**<sup>1,2</sup>, Giovanna Pelinski **HONESKO**<sup>1,2</sup>, Claudio Luciano **FRANCK**<sup>1,2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A mortalidade da COVID-19 relaciona-se com a pneumonia viral associada à síndrome respiratória aguda grave, mas paira a dúvida sobre as características predominantes e seus lapsos temporais no decurso dos casos letais.

**Objetivos:** Identificar características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e tomográficas predominantes, correlacionar as alterações com os lapsos temporais de decurso e ventilação mecânica da SARS-CoV-2 letal.

**Método:** Estudo observacional, retrospectivo e analítico de 44 prontuários de pacientes com SARS-CoV-2 letal.

**Resultados:** Houve predominância de homens (66%), acima de 60 anos (70,46%), com alterações da PCR (90,91%), linfócitos (63,64%), creatinina (54,55%) e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (86,36%) com médias respectivas de 13 mg/L, 1155, 1,6mg/dl e 169,91. Houve correlações com PCR/linfócito (-0,43), PCR/leucócitos (0,31), leucócitos/linfócitos (-0,35), imagens tomográficas com vidro fosco bilateral (84,09%), hipertensão arterial (52,27%), posição prona (64%) e bloqueador neuromuscular (84%). A mediana no decurso hospitalar foi de 19 dias, com 10 de ventilação mecânica.

**Conclusão:** Identificou-se na SARS-Cov-2 letal a predominância de homens idosos, evolução com disfunção renal, inflamação sistêmica, SDRA moderada e vidro fosco bilateral, nos que necessitaram posicionamento prona, e bloqueadores neuromusculares com lapsos temporais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência respiratória. Infecções por SARS-CoV-2. Respiração artificial.

### Mensagem Central

A gravidade da COVID-19 está na associação de fatores que em conjunto pioram o quadro. Assim é necessário identificar as mais importantes características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e tomográficas que levam aos lapsos temporais de decurso e ventilação mecânica da SARS-CoV-2 e óbito.

### Perspectiva

Com este estudo, baseado em pacientes que morreram pela doença do coronavírus, identificou-se na SARS-Cov-2 letal a predominância em homens idosos, naqueles com disfunção renal, inflamação sistêmica, SDRA moderada, vidro fosco bilateral, nos em posicionamento prona, e naqueles em uso de bloqueadores neuromusculares. Com esses indicadores em mente, pode a equipe médica melhor delinear o prognóstico dos por ela acometidos.

### ABSTRACT

**Introduction:** The mortality of COVID-19 is related to viral pneumonia associated with severe acute respiratory syndrome, but there is still doubt about the predominant characteristics and their temporal lapses in the course of lethal cases.

**Objectives:** To identify predominant epidemiological, clinical, laboratory and tomographic characteristics, correlate changes with the time lapses of the course and mechanical ventilation of lethal SARS-CoV-2.

**Method:** Observational, retrospective and analytical study of 44 medical records of patients with lethal SARS-CoV-2. Results: There was a predominance of men (66%), over 60 years old (70.

46%), with changes in CRP (90.91%), lymphocytes (63.64%), creatinine (54.55%) and PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> (86.36%) with respective means of 13, 1155, 1.6 and 169.91 mg/dl. There were correlations with CRP/lymphocytes (-0.43), CRP/leukocytes (0.31), leukocytes/lymphocytes (-0.35), CT images with bilateral ground glass (84.09%), arterial hypertension (52, 27%), prone position (64%) and neuromuscular blocker (84%). The median length of hospital stay was 19 days, with 10 days on mechanical ventilation.

**Conclusion:** In lethal SARS-Cov-2, there was a predominance of elderly men, evolution with renal dysfunction, systemic inflammation, moderate ARDS and bilateral ground glass, in those who required prone positioning, and neuromuscular blockers with time lapses of 19 days.

**KEYWORDS:** Respiratory insufficiency. SARS-CoV-2. Artificial respiration. Intensive care unit.

## INTRODUÇÃO

Um novo coronavírus foi identificado no final de 2019 como a causa de casos de pneumonia em Wuhan, na China. Desde então, a Organização Mundial da Saúde designou a doença como COVID-19, cujo agente etiológico é o vírus SARS-CoV-2, que se espalhou rapidamente, resultando em uma pandemia. A maior morbidade e mortalidade são, em grande parte, devido à pneumonite viral aguda que evolui para insuficiência respiratória, como na síndrome do desconforto respiratório agudo e síndrome respiratória aguda grave.<sup>1</sup>

O conceito de insuficiência respiratória compreende a dificuldade encontrada pelo sistema respiratório em desempenhar adequadamente sua principal função, ou seja, a promoção das trocas gasosas. Por ser decorrente de várias condições, pode apresentar-se, clinicamente, de forma muito variada. A hipercapnia e hipóxia em pacientes com insuficiência respiratória habitualmente causam inquietação, agitação, dispneia e cianose em pacientes não-comatosos. Além disso, demonstram-se elevações da frequência respiratória e cardíaca. A medida que a hipoxemia se acentua, manifestações neurológicas, tais como diminuição da função cognitiva, deterioração da capacidade de julgamento, agressividade, incoordenação motora e mesmo coma e morte, podem surgir.<sup>2</sup>

O SARS-CoV-2, em seus casos mais graves, necessita intubação e ventilação mecânica devido a insuficiência respiratória.<sup>3</sup> Dados precisos sobre a duração da ventilação invasiva são limitados, mas sugerem ventilação mecânica prolongada por 2 semanas ou mais em pacientes com SDRA.<sup>1</sup> A sedação profunda no ambiente de terapia intensiva está associada ao aumento do tempo de ventilação mecânica, aumento do tempo de internação em UTI e internação hospitalar, além do aumento da mortalidade.<sup>4</sup>

Em estudos de Wuhan, na China, demonstrou-se que 65% dos pacientes morreram em até 28 dias quando intubados, e 7 a mediana da duração entre admissão na UTI à morte.<sup>5</sup> No Brasil, a mortalidade foi de 59% entre os pacientes admitidos na UTI e 80% nos ventilados mecanicamente.<sup>6</sup>

Até dezembro de 2022, já foram confirmados 650 milhões de casos no mundo todo, com 6,64 milhões de óbitos. Os EUA ocupam o primeiro lugar em número de casos com 98 milhões de casos e 1 milhão de óbitos, enquanto o Brasil ocupa o 5º lugar com 35 milhões de casos e 692 mil óbitos.<sup>7</sup> Aprofundando o panorama no Brasil, o estado de São Paulo é o que mais concentra casos e óbitos, sendo respectivamente 6,2 milhões e 177 mil. O estado do Paraná é o quarto em número de casos e o terceiro em óbitos, apresentando 2,82 milhões de casos e 45.410 óbitos até dezembro de 2022<sup>8</sup> sendo na sua capital Curitiba o nicho do presente estudo, onde foram registrados 571.089 casos e 8.585 óbitos.<sup>9</sup>

Este trabalho teve como objetivo analisar o impacto da pandemia no serviço de atendimento médico à insuficiência respiratória relacionada a COVID-19 em ambiente de terapia intensiva do Hospital Universitário

Evangélico Mackenzie - HUEM, as alterações no padrão de evolução dos pacientes atendidos e que foram a óbito, no período de março de 2020 a setembro de 2020, através de dados de morbimortalidade, uso de bloqueadores neuromusculares, tempo em uso de ventilação mecânica e fatores associados, bem como exames de imagem e laboratoriais, corroborando para melhor entendimento da COVID-19.

## MÉTODO

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (número do parecer: 4.252.163). A pesquisa consiste em um estudo observacional retrospectivo, no qual foram revisados os Boletins de Atendimento Médicos (BAMs) das Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, em Curitiba, Paraná, Brasil, entre maio e setembro de 2020.

A lista de pacientes analisada é proveniente dos cadastros na UTI COVID desse hospital no período entre maio e setembro de 2020. Destes, entraram para o estudo pacientes que possuíam confirmação de COVID-19 por RT-PCR descrita em prontuário, além de ter necessitado de ventilação mecânica invasiva e ter ido a óbito por complicações da COVID-19.

O diagnóstico definitivo para SARS-CoV-2 pelo resultado positivo de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) de swabs nasais ou faríngeos, ou aspirados do trato respiratório inferior. Pacientes sem o vírus confirmado em laboratório foram excluídos do estudo, mesmo que apresentassem padrão radiológico/fisiológico típico.

Coletou-se sexo, idade, comorbidades descritas em prontuário de admissão, data de admissão em enfermaria, data de admissão em UTI COVID, data de intubação, data do óbito, laudo da primeira tomografia computadorizada de tórax realizada após admissão hospitalar, valores relacionados em primeiro exame laboratorial realizado após admissão hospitalar de proteína C reativa (PCR) em mg/L; número absoluto de leucócitos; número absoluto de linfócitos e creatinina (mg/dL), valores da primeira gasometria arterial (pH, PaCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>) realizada após intubação em UTI, valor da primeira relação pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> registrada em prontuário após intubação em UTI. Obteve-se o registro em prontuário de utilização ou não de drogas para bloqueio neuromuscular e se o paciente foi posicionado em prona em qualquer momento durante o uso de ventilação mecânica invasiva.

Analisou-se os laudos da primeira tomografia computadorizada de tórax realizada após admissão hospitalar coletados em menção à presença de vidro fosco, lesão predominante em pulmão esquerdo ou direito, presença de derrame pleural, atelectasia, porcentagem de acometimento, área predominantemente afetada. As informações não encontradas em laudo foram deixadas em branco, sendo os cálculos feitos somente com o número de pacientes que apresentavam a descrição.

**Análise estatística**

Alocou-se os dados em planilha Excel. Para tanto, utilizou-se o ferramental estatístico, composto pela medida de tendência central e/ou de posição (média, mediana, mínimo e máximo); pela medida de dispersão (variância, desvio-padrão e coeficiente de variação) e pelo coeficiente de correlação produto-momento de Pearson, além de breve revisão da literatura especializada. Para todas as variáveis foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão e, exclusivamente para exame laboratorial, foi avaliada se havia e qual o grau de associação entre eles (pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, linfócitos, leucócitos, PCR e creatinina) utilizando o coeficiente de correlação de Pearson, executado no software Gretl versão 2021b.

**RESULTADOS**

A amostragem do estudo foi composta por 44 pacientes diagnosticados com a COVID-19, atendidos pelo HUEM e que foram a óbito, com admissão no hospital no período de 5 de maio de 2020 a 12 de setembro 2020.

A amostra dimensionou-se com 66% homens e 34% mulheres, revelando taxa maior de homens nesta amostra dentre os que morreram.

Em relação à faixa etária, observou-se que o percentual mais elevado de morte concentrou-se naqueles com idade superior a 60 anos (70,46%). Desses, 31,82% estavam na faixa entre 61/70 anos e 38,64% com idade superior a 70 anos. A idade média foi de 65 anos. Notou-se também amplitude elevada entre o valor de mínimo e de máximo, constatado pelo coeficiente de variação (18,92), sendo o mais jovem de 28 e o mais idoso de 82 anos.

Acerca do período total de permanência desses pacientes no HUEM, (Tabela 1), teve-se média de 21 dias para os declarados como mulheres e 19 como homens. Todavia, os valores de mínimo e máximo também se apresentaram discrepantes, variando de 5 a 50 dias, sequencialmente. Essa discrepância pôde ser ratificada pelos coeficientes de variação, de 46,29 (feminino) e 48,85 (masculino). Houve também o período que esses pacientes estiveram intubados, que variou de 1 a 28 dias e a média foi de 11 dias (feminino) e de 12 dias (masculino).

**TABELA 1** - Permanência hospitalar

Estatística descritiva	Período em dias			
	Ciclo parcial: período de ventilação mecânica		Ciclo total: entrada no HUEM ao óbito	
	Fem	Mas	Fem	Mas
Mínimo	4	1	6	5
Máximo	21	28	59	48
Média	11	12	21	19
Mediana	10	10	19	19
Variância	27,87	50,97	92,69	87,73
Desvio-padrão	5,28	7,14	9,63	9,37
Coeficiente de variação	47,99	59,49	46,29	48,85

A presença de comorbidades mostrou-se um fator relevante quando associado aos óbitos por COVID-19,

uma vez que do total analisado, a maioria apresentava mais de uma comorbidade. Destaca-se que 52,27% dos pacientes que foram a óbito, além da hipertensão arterial sistêmica, também eram acometidos por uma ou mais diferentes comorbidades.

O segundo maior percentual, 40,91%, atrelou-se aos pacientes tabagistas e extabagistas que tinham uma ou mais comorbidades associadas. Já o percentual daqueles com diabete melito (DM/DM1/DM2), associado a uma ou mais diferentes comorbidade, foi de 36,36%. Tiveram percentual idêntico, 15,91%, os que apresentaram doença renal crônica acompanhada de uma ou mais comorbidades, e os do grupo de pacientes com alguma outra comorbidade.

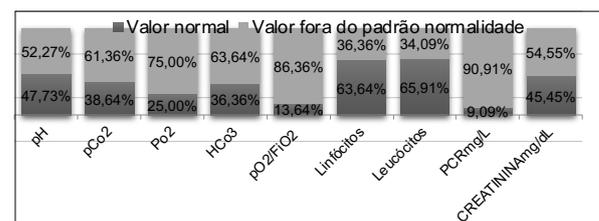
Avaliou-se a execução da posição prona e a utilização de bloqueador neuromuscular. Entre os pacientes admitidos, teve-se que 64% permaneceram, em algum momento, na posição prona. Além disso, aplicou-se bloqueador neuromuscular em 84% dos casos.

No que se refere aos resultados da tomografia computadorizada de tórax realizada nos diagnosticados com a COVID-19 no HUEM, 84% apresentaram vidro fosco em ambos os pulmões, derrame pleural em 25%, atelectasia em 25%; e septo espessado em 31,82%.

Em relação aos exames laboratoriais analisados, notou-se que maioria apresentava resultados com valores fora do padrão de normalidade (Figura 1), destacando-se 3 exames: a PCR (mg/L) com 90,91% de valores fora da normalidade, seguido do PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> com 86,36% e o PaO<sub>2</sub> com 75%.

Após análise preliminares dos resultados dos exames da Figura 1, efetuou-se a análise descritiva (Tabela 2). Constataram-se alterações na maioria dos exames realizados, com o valor da média apresentando resultados fora do padrão de normalidade no PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PCR(mg/L), e creatinina (mg/dL).

**FIGURA 1** - Exames laboratoriais



**TABELA 2** - Resultados dos exames laboratoriais

Estatística descritiva	Laboratoriais COVID-19								
	pH	PaCO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub>	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Linfócitos	Leucócitos	PCR mg/L	Creatinina mg/dL
Mínimo	6,9	19	25	3,70	57,50	200	1800	0,6	0,4
Máximo	7,55	65	200	30,20	600	3200	28000	37	79
Média	7,34	40	93,27	21,78	169,91	1155	8580,91	13,04	1,60
CV	1,86	27,87	46,20	25,14	68,67	63,19	54,05	70,77	113,33

Após a análise quantitativa dos resultados dos exames laboratoriais encontram-se na Tabela 3 e Gráfico 2 as análises referentes à correlação linear de Pearson. Por meio desta análise é possível identificar a correlações entre as variáveis. Nota-se que todas as variáveis estão

correlacionadas positivamente com O3 ou mais variáveis, destacando-se que o PaO2/FiO2 deteve correlação positiva com O6 variáveis, seguindo com O5 variáveis a PCR (mg/L) e a Creatinina (mg/dL).

**TABELA 3** - Coeficientes de correlação simples de Pearson entre os resultados dos exames laboratoriais

Variáveis	pH	PaCO2	PaO2	HCO3	PaO2/FiO2	Linf.	Leuc.	PCR mg/L	Creat. (mg/dL)
pH	1	-0,38	-0,13	0,62	0,03	-0,03	-0,38	0,08	-0,39
PaCO2	-0,38	1	-0,07	0,43	-0,05	0,04	-0,16	-0,12	0,01
PaO2	-0,13	-0,07	1	-0,18	0,31	-0,04	0,09	0,01	0,05
HCO3	0,62	0,43	-0,18	1	0,03	-0,09	-0,36	0,04	-0,43
PaO2/FiO2	0,03	-0,05	0,31	0,03	1	0,13	0,14	0,11	0,22
Linfócitos	-0,03	0,04	-0,04	-0,09	0,13	1	-0,35	-0,43	0,20
Leucócitos	-0,38	-0,16	0,09	-0,36	0,14	-0,35	1	0,31	0,11
PCRmg/L	0,08	-0,12	0,01	0,04	0,11	-0,43	0,31	1	-0,07
Creatinina (mg/dL)	-0,39	0,01	0,05	-0,43	0,22	0,20	0,11	-0,07	1

Nota: Valor crítico (bicaudal) = 0,2973

Obteve-se correlação negativa moderada entre PCR e linfócitos (-0,43), e entre leucócitos e linfócitos (-0,35). Já na correlação entre PCR e leucócitos (0,31) teve-se correlação positiva moderada (Figura 2).

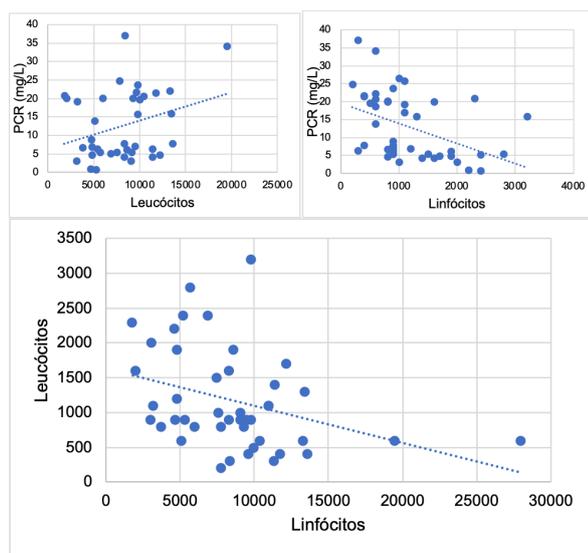


Gráfico 2a - PCR (mg/L) x Leucócitos; Gráfico 2b - PCR (mg/L) x Linfócitos; Gráfico 2c - Linfócitos x Leucócitos.

**FIGURA 2** - Correlação entre PCR e leucócitos/linfócitos, e entre leucócitos e linfócitos isoladamente

## DISCUSSÃO

A amostra analisada teve como proporção do sexo dos pacientes de 1 feminino para 2 masculinos. A média geral encontrada foi de 65 anos, 4 anos a menos do que o descrito por Zhou et al. (2020)<sup>10</sup> Estudos de Baratella et al. (2020)<sup>11</sup> apontam média de 71 anos dos pacientes graves, sendo maior do que a encontrada no presente estudo.

A comorbidade mais comum foi a hipertensão arterial sistêmica, tanto isolada quanto associada com outras comorbidades, relacionando-se diretamente com a mortalidade em mais da metade dos pacientes

sendo seguida pelo tabagismo em 40,91%, e o diabete melito com 36,36%. Números muito parecidos foram relatados por outros autores.<sup>12,14,15,31</sup> Estudos recentes<sup>16,17,18</sup> evidenciaram, também, que os principais fatores de riscos que podem propiciar quadros severos da COVID-19, e que podem refletir em índices mais elevados de mortes, estão atrelados ao avanço da idade. Frias et al. (2021)<sup>19</sup> e Loss et al. (2020)<sup>20</sup> corroboram com o fato que as 35 comorbidades acentuam a gravidade dos casos, principalmente a hipertensão arterial sistêmica.

De acordo com a metanálise de Khalili et al. (2020) o tempo do início dos sintomas até o óbito é estimado em 15,93 dias; outros relatam entre em 8 e 14 dias.<sup>10,21,22,23</sup> Em contrapartida nesta pesquisa observou-se tempo médio mais prolongado de internação hospitalar correspondentes a 21 para mulheres e 19 para homens.

A posição prona e o bloqueio neuromuscular, denotam gravidade e não o prognóstico dos pacientes, e foram observados respectivamente em 64% e 84% dos pacientes. Virot et al. (2021) apontou que a proporção PaO2 e FiO2 apresenta melhora quando os pacientes são submetidos à posição prona, e Araújo et al. (2021) revelaram que a posição prona auxilia a melhora do edema pulmonar, tendo como referência desfecho desfavorável de 16% dos pacientes contra 32% dos que não a realizaram. Isso demonstra que a técnica auxilia, mas no caso do presente estudo, 84% pacientes foram submetidos ao posicionamento prona e, destes, todos foram a óbito.<sup>24,25</sup>

Acerca dos exames laboratoriais, a PCR e o PaO2/FiO2 foram os exames com maior discrepância da normalidade, respectivamente com 90,91% e 86,36%, corroborando com os estudos de Yu et al. (2020), que relata o aumento da inflamação sistêmica pela infecção SARS-CoV-2, aumentando a PCR e levando a insuficiência respiratória, constatada pela relação entre a pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio. Não foi relatado na literatura a interferência da relação PaO2/FiO2 nos casos de óbito pela infecção do vírus; porém, pode-se subentender dessa forma o que essa variável representa, ou seja, o valor da relação que classifica a síndrome do desconforto respiratório em leve (>200), moderada (<200 >100), ou grave (<100). No presente estudo, obteve-se a média 169,91, corroborando para o pior prognóstico dos pacientes. Baratella et al (2020) apontou média de 207,5 em pacientes graves vs. 326 em não graves, fato preditivo para mau prognóstico.<sup>11,26</sup>

Salienta-se a discrepância dos valores de creatinina encontrados, que indicam que a infecção pelo vírus predispõe os pacientes à disfunção renal. Os valores destoantes de pH encontrados estão em concordância com outros estudos que afirmam que o pH ácido, além de retratar desequilíbrio ácido-base, desempenha papel importante no aumento da expressão do ACE2 e consequente maior infecção pelo vírus nos pacientes, resultando em desfecho desfavorável.<sup>10,27,28</sup>

Na análise descritiva dos resultados, obteve-se a média fora do padrão no pH, HCO3, PaO2/FiO2, PCR e creatinina.<sup>26,29,30</sup> No entanto, as que se apresentaram dentro do resultado padrão podem estar sendo

camufladas pela amplitude dos valores de mínimo e de máximo, constatados pelos coeficientes de variação. Viro et al (2021)<sup>24</sup> aponta que a creatinina é variável nos casos graves, não apresentando um padrão. Acerca do pH, a média encontrada pelo presente estudo se justifica pela variação acima e abaixo do valor de intervalo normal (7,35-7,45). As variáveis da gasometria arterial (pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> e HCO<sub>3</sub>) e os leucócitos não foram inseridos como alterados predominantemente devido às suas médias normais e seus valores podendo variar tanto para mais quanto para menos, dificultando a análise.

Na descrição das variáveis relacionadas entre si, obteve-se correlação negativa moderada da creatinina com o pH (-0,39) e com o HCO<sub>3</sub> (-0,43), ou seja, quando o paciente apresenta acidose, apresenta maior chance de desenvolver disfunção renal.

Na PCR e linfócitos, teve-se correlação negativa moderada (-0,43), positiva moderada para PCR e leucócitos (0,31) e negativa moderada entre leucócitos e linfócitos (-0,35), ou seja, quando aumenta a PCR, aumenta os leucócitos e reduz os linfócitos, resultando em inflamação com leucocitose e linfopenia, o que afirma que a infecção pelo vírus ativa tempestade de citocinas que acarretam na inflamação sistêmica do paciente e consequente recrutamento das células de defesa como os leucócitos.<sup>30</sup> O coeficiente de variação muito alargado dos leucócitos e linfócitos deixou a média normal; então tomou-se como referência a relação entre essas variáveis com outras já descritas. Frias et al (2021) corroboram com o presente estudo, descrevendo que a PCR alta e o leucograma com leucopenia ou leucocitose são indicativos de prognóstico ruim.<sup>19</sup> Loss et al (2021), e também outros, mostraram que a linfopenia é fator preditivo de desfecho desfavorável.<sup>11,20,31,32</sup> Sendo assim, têm-se que aumento da PCR e leucocitose, associados à linfopenia, dificultam a resposta dos linfócitos T e B.

A leucocitose está diretamente relacionada com a acidose, visto que a correlação entre leucócitos e pH é negativa moderada (-0,38) e com o HCO<sub>3</sub> é positiva e forte (0,62). A correlação moderada positiva entre HCO<sub>3</sub> e PaCO<sub>2</sub> de 0,43 indica que ocorreu hipercapnia, o HCO<sub>3</sub> tentou compensar pela correlação positiva forte entre pH e HCO<sub>3</sub> (0,62) e quando não foi possível, denotou-se a correlação negativa moderada pH e PaCO<sub>2</sub> (-0,38), ou seja, não predominava a acidose metabólica, mas respiratória.<sup>33</sup>

A pressão parcial arterial de oxigênio se relacionou positivamente com a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, visto que é variável da relação. O coeficiente de variação muito alargado dos leucócitos e linfócitos deixou a média normal; então, tomou-se como referência a relação entre essas variáveis com outras já descritas.

No que se refere aos resultados dos exames tomográficos de tórax, a maioria dos pacientes obteve padrão vidro fosco em ambos os pulmões (84,09%), ausência de derrame pleural, ausência de atelectasias e septos normais. Outro estudo aponta para os mesmos dados.<sup>10</sup>

## CONCLUSÃO

Identificou-se na SARS-Cov-2 letal a predominância em homens idosos, e evoluindo com disfunção renal, inflamação sistêmica, SDRA moderada, vidro fosco bilateral, necessitando posicionamento prona, e no uso de bloqueadores neuromusculares com lapsos temporais.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesses: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência

Danielle Francine Engelmann Röhrig

Email: daniellerohrig@gmail.com.

### Contribuição dos autores

Conceituação: Claudio Luciano Franck

Investigação: Danielle Francine Engelmann Röhrig, Giovanna Pelinski Honesko

Redação (esboço original): Danielle Francine Engelmann Röhrig, Giovanna Pelinski Honesko

Redação (revisão e edição): Claudio Luciano Franck

## REFERÊNCIAS

1. Anesi GL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues. UpToDate. 2020. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues>. Accessed Dec 22, 2020.
2. Pádua AI, Alvares F, Martinez JAB. Insuficiência respiratória. Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]. 2003 [cited 2022 Dec 22]; Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/549>
3. Pan American Health Organization. Essential Medicines List for Management of Patients Admitted to Intensive Care Units with Suspected or Confirmed COVID-19 Diagnosis [Internet]. General Publications: PAHO; 2020 [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52191?locale-attribute=pt>
4. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Analgesia e Sedação em COVID [Internet]. AMIB; 2020 [cited 2020 Aug 16] Available from: [https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2020/julho/07/Analgesia\\_e\\_sedacao\\_AMIB\\_070720\\_VV\\_VJS.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/julho/07/Analgesia_e_sedacao_AMIB_070720_VV_VJS.pdf)
5. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
6. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. Lancet Respir Med. 2021;9(4):407-418. doi:10.1016/S2213-2600(20)30560-9
7. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. WHO; 2020 [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
8. Ministério da Saúde do Brasil. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde [Internet]. MS; 2020 [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
9. Prefeitura Municipal de Curitiba. Coronavírus e Prefeitura Municipal de Curitiba [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://coronavirus.curitiba.pr.gov.br/>
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3
11. Baratella E, Crivelli P, Marrocchio C, et al. Severity of lung involvement on chest X-rays in SARS-coronavirus-2 infected patients as a possible tool to predict clinical progression: an observational retrospective analysis of the relationship between radiological, clinical, and laboratory data. J Bras Pneumol. 2020;46(5):e20200226. doi:10.36416/1806-3756/e20200226
12. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Critical Care Medicine. 2020;48(9):1358-1364. doi:10.1097/ccm.0000000000004458

13. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014
14. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020;75(11):2829-2845. doi:10.1111/all.14429
15. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162:108125. doi:10.1016/j.diabres.2020.108125
16. Queiroz AGS, De Souza RZ, Sottocornola SF, et al. Diagnósticos de enfermagem segundo a taxonomia da NANDA internacional para sistematização da assistência de enfermagem a COVID-19. *J Health Biol Sci*. 2020;8(1):1. doi:10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3352.p1-6.2020
17. Galvão MHR, Roncalli AG. Fatores associados ao maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. *Rev bras epidemiol*. 2020;23. doi:10.1590/1980-549720200106
18. Prado PR do, Gimenes FRE, Lima MVM de, et al. Fatores de risco para óbito por COVID-19 no Acre, 2020: coorte retrospectiva. *Epidemiol Serv Saúde*. 2021;30(3). doi:10.1590/s1679-49742021000300018
19. Frias, AS, Santos ACV, Mojena OM. Predictive factors of unsatisfactory evolution among 20-65 year-old patients infected with COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2021;20(3).
20. Loss SH, Nunes DL, Franzosi OS, Teixeira C. A pragmatic approach and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(8):1157-1163. doi:10.1590/1806-9282.66.8.1157
21. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148. doi:10.1017/s0950268820001430
22. Alves THE, Souza TA de, Silva S de A, Ramos NA, Oliveira SV de. Análise de óbitos domiciliares e hospitalares por causas respiratórias e cardiovasculares durante a pandemia da COVID-19 em Minas Gerais. *Vigil Sanit Debate* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 22];8(3):104-13. Available from: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1726>
23. Pessole LP, Locatelli L, Pinho PY, et al. Fatores Preditivos da falha na extubação de pacientes em ventilação mecânica com COVID-19 [Internet]. *Seminário de Iniciação Científica e Seminário Integrado de Ensino, Pesquisa e Extensão*. 2021 [cited 2022 Dec 22]. Available from: 29197-Texto do artigo-92526-98596-10-20210920.pdf
24. Viro E, Mathien C, Pointurier V, et al. Caracterização do comprometimento pulmonar associado à COVID-19 em pacientes com necessidade de ventilação mecânica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2021;33(1). doi:10.5935/0103-507X.20210007
25. Araújo MS de, Santos MMP dos, Silva CJ de A, et al. Posição prona como ferramenta emergente na assistência ao paciente acometido por COVID-19: scoping review. *Rev. lat.-am. enferm.* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 22];29:e3397. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/185088>
26. Yu Q, Wang Y, Huang S, et al. Multicenter cohort study demonstrates more consolidation in upper lungs on initial CT increases the risk of adverse clinical outcome in COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020;10(12):5641-5648. doi:10.7150/thno.46465
27. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1). doi:10.1186/s40001-020-00432-3
28. Jimenez L, Campos Codo A, Sampaio V de S, et al. Acid pH Increases SARS-CoV-2 Infection and the Risk of Death by COVID-19. *Front Med*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.637885
29. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella LV, Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:423. doi:10.3389/fmed.2020.00423
30. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, et al. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020;510:475-482. doi:10.1016/j.cca.2020.08.019
31. Christensen B, Favaloro EJ, Lippi G, Van Cott EM. Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):845-849. doi:10.1055/s-0040-1715458
32. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *Afrin F, ed. PLoS ONE*. 2020;15(8):e0238160. doi:10.1371/journal.pone.0238160
33. Larkin BG, Zimmanck RJ. Interpreting Arterial Blood Gases Successfully. *AORN Journal*. 2015;102(4):343-357. doi:10.1016/j.aorn.2015.08.002

## Prevalence of Epstein-Barr virus infection in palatine tonsils hyperplasia through the immunoreexpression of the LMP-1 marker

*Avaliação da prevalência de infecção por Epstein-Barr vírus na hiperplasia de tonsilas palatinas através da imunoreexpressão do marcador LMP-1.*

José Fernando **POLANSKI**<sup>1,2</sup>, Paula Basso **DIAS**<sup>1</sup>, Julia **GOGINSKI**<sup>1</sup>, Lucas **SITA**<sup>1</sup>, Ana Cristina **SOBRAL**<sup>1</sup>, Luiz Martins **COLLAÇO**<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** LMP-1 (latent membrane protein 1) is a membrane protein found in EBV and can be identified through immunohistochemistry.

**Objectives:** To evaluate the prevalence of EBV virus in tonsillar tissue samples correlating with tonsil size, age and gender.

**Methods:** An LMP-1 immunohistochemical study was performed in slides from patients with tonsil hyperplasia.

**Results:** The sample consisted of 120 slides, 66 were from male. The average tonsillar size was 6.0 cm<sup>2</sup> (1.5-14.0) and the average age was 6.5 years (2-18). Overall, 72 patients were positive for the virus, the majority being male (51%) and preschoolers (51.4%). For comparative analysis, the sample was divided: group 1 (positive immunohistochemistry) and group 2 (negative immunohistochemistry). The average age was 6.74 years ( $\pm$  4.14) and 6.19 years ( $\pm$  3.82) for group 1 and 2, respectively. Group 1 had 37 preschoolers, 23 school-age children and 12 adolescents. Group 2 had 28 preschoolers, 14 school-age children and 6 adolescents ( $p=0.71$ ). To evaluate the presence of virus, the slides were divided according to area: G ( $\geq 6$ cm<sup>2</sup>) and P ( $< 6$ cm<sup>2</sup>). In G group, 54 slides were positive, while in P group, 18 were positive. Group 1 presented 54 of G group slides and 18 of P group slides, with no statistical difference, but with a tendency to positivity ( $p=0.09$ ).

**Conclusion:** Most of the sample was positive for the presence of Epstein-Barr virus. There was no difference in the virus presence or absence when correlated with the tonsillar size, age or sex.

**KEYWORDS:** Herpesvirus 4. Epstein-Barr virus infections. Hyperplasia. Palatine. Tonsil. Tonsillectomy.

### Central Message

Pharyngeal and palatine tonsils are fundamental structures at the immune response by being present at the ingested or aspirated antigens path. These structures may undergo morphological modifications, such as total volume increase, due to lymphoid follicles or histopathological changes resulting from recurrent infections. These modifications are examples of indications for tonsillectomy. It is possible that EBV directly affects the survival of tonsillar cell, interfering with the apoptosis mechanism.

### Perspective

Most of the sample was positive for EBV in the tonsillar tissue. There was also no significant difference in the positivity or not for EBV when correlated with tonsillar size, age and sex of the patients.

### RESUMO

**Introdução:** LMP-1 (proteína latente de membrana-1) é uma proteína de membrana encontrada no Epstein-Barr vírus (EBV) e que pode ser identificada através da imunistoquímica.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência do EBV em amostras de tecido tonsilar correlacionando com o tamanho da tonsila, idade e sexo. Método: Realizou-se um estudo imunistoquímico de LMP-1 para EBV em

lâminas de pacientes com hiperplasia de tonsilas.

**Resultados:** A amostra foi composta por 120 lâminas, sendo 66 (55%) de pacientes do sexo masculino. O tamanho médio tonsilar foi 6,0 cm<sup>2</sup> (1,5-14,0) e a idade média 6,5 anos (2-18). Ao todo, 72 pacientes (60%) tiveram positividade para o vírus, a maioria meninos (51%) e pré-escolares (51,4%). A amostra foi dividida em: grupo 1 (imunistoquímica positiva) e grupo 2 (imunistoquímica negativa). A idade média foi de 6,74 anos ( $\pm$ 4,14) e 6,19 anos ( $\pm$ 3,82), para o grupo 1 e 2, respectivamente. O grupo 1 apresentou 37 pré-escolares, 23 escolares e 12 adolescentes. O grupo 2 foi composto por 28 pré-escolares, 14 escolares e 6 adolescentes, sem diferença estatística ( $p=0,71$ ). Para avaliar a presença do EBV, as lâminas foram divididas de acordo com a área: G ( $\geq 6$  cm<sup>2</sup>) e P ( $< 6$  cm<sup>2</sup>). No grupo G, 54 lâminas foram positivas, enquanto no grupo P, 18, sem diferença estatística, mas com tendência a positividade ( $p=0,09$ ).

**Conclusão:** A maior parte da amostra foi positiva para o Epstein-Barr vírus. Não houve diferença significativa na positividade ou não do vírus quando correlacionada com o tamanho tonsilar, a idade e o sexo dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Herpes humano 4. Infecções por vírus Epstein-Barr. Hiperplasia. Tonsila palatina. Tonsilectomia.

## INTRODUCTION

**P**haryngeal and palatine tonsils are fundamental structures at the immune response by being present at the ingested or aspirated antigens path. The palatine tonsils are located at the lateral portions of Waldeyer's ring and the pharyngeal tonsil (adenoid) is located at the posterosuperior nasopharynx. These structures may undergo morphological modifications, such as total volume increase, due to lymphoid follicles or histopathological changes resulting from recurrent infections. These modifications are examples of indications for tonsillectomy.<sup>1</sup>

Recurrent tonsillitis are very common in children and may lead to chronic activation of the immune system, culminating in pharyngeal and palatine tonsils lymphoid tissues hypertrophy.<sup>2</sup> It may be related to complications like superior airway obstruction, otologic dysfunctions, snore and sleep apnea. The etiology of the hypertrophy is unknown, being often associated to bacterial infection.<sup>3</sup> Some studies show a close relation between viral infections and tonsillitis, being the Epstein-Barr virus (EBV) one of the most involved in acute and recurrent cases.<sup>4</sup> With the emergence of new technologies for molecular research, viruses have been increasingly detected in tonsil's chronic infection and, among them, EBV.<sup>5</sup>

EBV is a DNA virus which belongs to Herpesviridae family, also known as Human herpesvirus type 4, and which main transmission occurs through saliva. First, oropharynx and nasopharynx epithelial cells are infected and then the B cells.<sup>6</sup> Primary infection in children is often asymptomatic and tends to remain latent in memory B cells.<sup>7</sup>

During EBV's latent infections, the expression of viral genes that encode nuclear antigens (EBN A-1, 2, 3A, 3B, 3C and LP), latent membrane proteins (LMP-1, LMP-2A and LMP 2B), RNA molecules (EBER-1 and 2), and others can occur.<sup>8</sup> From that state, EBV may be associated with malignant conditions, such as Hodgkin's or Non-Hodgkin's lymphoma, gastric and oropharyngeal carcinomas.<sup>9,10</sup>

LMP-1 is a latent membrane protein found in EBV that is closely related to epithelium transformation and tumoral development, and can be identified through immunohistochemistry (IHC).<sup>11</sup> It reduces the cell response to differentiation signals, increases the ability to invade collagen matrix and turns human fibroblasts into keratinocytes. LMP-1 is also capable to induce apoptosis, activating anti-apoptotic proteins.<sup>12</sup>

Therefore, this study aims to evaluate the prevalence of EBV infection in pediatric patients by LMP's immunoexpression and to verify associations between the profile of patients affected by hyperplasia and EBV infection.

## METHODS

This study was approved by the Institutional Ethics Committee under number 2.722.571 in 06/17/2018. To characterize the pediatric population, the following age range has been adopted: infant (28 days to 2 years),

preschool child (2 years to 6 years), school-age child (6 years to 12 years) and adolescent (12 years to 19 years).

An evaluation of slides from surgical pieces taken from patients with tonsillar hyperplasia, submitted to tonsillectomy from August to December 2018, was carried out. Patients with age upper than 18 years or whom anatomopathological examination did not reveal tonsillar hyperplasia were excluded. Palatine tonsils obtained from tonsillectomy were sectioned on their major axis, and, from there, the area was measured.

At first, H&E stained slides were reviewed in order to confirm the histological type of lesion. Tissue microarray (TMA) blocks were produced by extracting tissue cores from different paraffin donor blocks. From the paraffin blocks, tissue microarray blocks were produced in order to generate tissue microarray slides for immunohistochemical analysis through LMP-1 protein. This process was divided into two different phases: first, a IHC staining technique was applied on the material with anti-EBV monoclonal antibodies, through DAKO autostainer (DAKO Corp. Carpinteria, CA, USA), after that, the stained areas were examined. The EBV positivity criteria was nuclear and/or cytoplasmatic LMP-1 immunopositivity in keratinocytes through all epithelial layers.

### Statistical analysis

All results and information obtained were tabulated according to data protocol and then expressed by graphics and tables. Statistical analysis was performed by parametric and non-parametric methods, with significance of  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The sample consisted of 120 slides, of which 66 (55%) were from male patients and 54 (45%) from female. The average tonsils size was 6.0 cm<sup>2</sup> (1.5-14.0). The mean age was 6.51 (2-18) years. In all, 72 (60%) patients were positive for EBV at IHC. For comparative analysis, the sample was divided in two groups, by group 1 consisting of samples with positive IHC and group 2 by samples with negative IHC (Table 1).

**TABLE 1** - Correlation between variables (age, sex, age range and tonsillar size) with or without the presence of EBV by IHC

Variable	Group 1 Positive IHC	Group 2 Negative IHC	P
<b>Age</b>			
Avarege	6.7	6.2	0.23
Median	5	5	
<b>Sex</b>			
Female	35 (64.8%)	19 (35.2%)	0.33
Male	37 (56.1%)	29 (43.9%)	
<b>Age range</b>			
Preschool child	37 (51.4%)	28 (58.3%)	0.71
School-age child	23 (31.9%)	14 (29.2%)	
Adolescents	12 (16.7%)	6 (12.5%)	
<b>Tonsillar size</b>			
G (area ≥6cm <sup>2</sup> )	54 (65.1%)	29 (34.9%)	0.09
P (area <6cm <sup>2</sup> )	18 (48.6%)	19 (51.4%)	

Regarding gender, group 1 had slightly more boys, 37 of the 72 (51%) patients. Group 2 presented 60% of male patients (29 of 48 patients). 37 (56.1%) of the analyzed slides from the 66 boys were positive for EBV at the IHC and 29 (43.9%) were negative. As for the slides of the 54 girls, 35 (64.8%) were positive for EBV at the IHC and 19 (35.2%) were negative.

The mean age was 6.74 ( $\pm 4.14$ ) years and 6.19 ( $\pm 3.82$ ) years, to group 1 and 2, respectively. Group 1 had 37 (51.4%) preschoolers, 23 (31.9%) school-age children and 12 (16.7%) adolescents. Group 2 was composed by 28 (58.3%) preschoolers, 14 (29.2%) school-age children and 6 (12.5%) adolescents, with no statistically significant difference between the two groups ( $p=0.71$ ). No patient was younger than 2 years old. Regarding the slides of the 65 preschoolers analyzed, 57% were positive for EBV at the IHC and 43% were negative. Of the school-age children, 62.2% were positive and 37.8% were negative. Considering adolescents, 66.7% presented positivity and 33.3% were negative for EBV.

Regarding the tonsillar size, group 1 had a mean of 6.21 cm<sup>2</sup> ( $\pm 1.67$ ), while group 2 presented a mean of 5.81 cm<sup>2</sup> ( $\pm 1.49$ ), with no statistically significant difference, but showing tendency toward positivity ( $p=0.09$ ). To evaluate the presence of EBV, the slides were also divided into two groups, according to the area: G (greater than or equal to 6 cm<sup>2</sup>) and P (less than 6 cm<sup>2</sup>). In G group, 54 (65.1%) slides were positive at the IHC and 29 (34.9%) were negative. In P group, 18 (48.6%) slides were positive at the IHC and 19 (51.4%) were negative. Group 1 presented 54 (75%) of slides in the G group and 18 (25%) of slides in the P group. Whereas group 2 had 29 (60.4%) 60% of the slides in the G group and 19 (39.6%) 40% in the P group, with no statistically significant difference ( $p=0.09$ ).

## DISCUSSION

Most of the time, EBV infection has a benign course at childhood, however, when the first infection affects adolescents, it leads to infectious mononucleosis (IM) 30 to 70% of the time, when up to 20% of B lymphocytes are infected by the virus.<sup>6</sup> Despite most cases are asymptomatic<sup>13</sup>, the diagnosis is made by the classic triad (fever, lymphadenopathy and pharyngitis), added to laboratory tests, which include atypical lymphocytosis and heterophile antibodies. IM is usually self-limiting, but may be associated with some early or late complications, including manifestations of the respiratory, cardiovascular, genitourinary, gastrointestinal and nervous systems. The mechanisms can be by direct viral invasion, chronic immune response due to reactivation of latent virus or even to several EBV DNA mutations.<sup>6</sup> In tonsils of patients with IM, lymphoid cells infected with EBV are normally found in extrafollicular areas.<sup>14</sup>

The in situ hybridization (ISH) and the polymerase chain reaction (PCR) are methods used to identify the EBV virus. PCR grants the detection of minimal amounts of DNA, in addition to allow the use of paraffin-embedded

biopsies, permitting retrospective studies.<sup>9</sup> Beyond being used in frozen and paraffin-embedded tissues, ISH grants the location of positive EBV cells in the tissue structure.<sup>4</sup> IHC permits the identification of viral proteins found at the latent infection in replication.<sup>9</sup>

The EBV prevalence in tonsils varies depending on the used method to detect the virus presence. Two studies with ISH identified 29% and 60.5% of EBV association with tonsillitis, one of them compatible with the one found in our sample (60%).<sup>4,13</sup> Alternatively, Dias et al.<sup>9</sup>, when using the PCR method, found a prevalence of 54.1% in tonsillar tissue.

Another study has shown the presence of EBV in children with recurrent tonsillitis (53.8% of cases), tonsils hypertrophy (32% of cases) and adenoids hypertrophy (41.2%), through PCR. It also found the presence of EBV in both palatine and pharyngeal tonsillar tissue. This research indicates that this virus tends to be present in different locations in the lymphoid epithelial tissues of the upper respiratory tract. The persistence of the virus can be a pathogenic potential for developing lymphoid hypertrophy and recurrently stimulate inflammation.<sup>2</sup>

Endo et al.<sup>4</sup> researched the existence of EBV in the tonsillar tissue of 42 patients with recurrent tonsillitis and 43 patients without infections, but with tonsillar hyperplasia, and detected 29.4% of positive cases through ISH. There was no statistical difference between the groups.

A further study included tonsillar pharyngeal tissue of 71 children (21 with 12-24 months old and 50 with 25 months to 13 years) and, using ISH, found the presence of EBV in 60.5% of adenoids, similar to our results with IHC. In 21 samples of adenoid tissue from younger children (1-2 years), 7 (33%) were positive for EBV and almost all of them were positive for CD20, confirming the preference of EBV for the B lymphocyte. They concluded that children older than 25 months are more likely (twice) to be infected by EBV when compared to younger ones.<sup>13</sup> Our study did not embrace children under 24 months.

It is known that EBV is associated with malignant neoplasms, especially in immunosuppressed patients. In immunocompetent individuals, there is the hypothesis that tonsils are a site of viral replication.<sup>9</sup> In a study by Babcock (1998), episomal and linear forms of EBV DNA were detected in tonsillar lymphocytes, concluding that viral DNA replicates in healthy and persistently infected individuals.<sup>15</sup>

It is possible that EBV directly affects the survival of tonsillar cell, interfering with the apoptosis mechanism. This mechanism is accepted as one of the main in the pathogenesis of cellular hypertrophy. It is also possible that EBV activates lymphoid proliferation and thus cause hyperplasia.<sup>12</sup>

Regarding the patient's profile found in our study, there was a prevalence of preschooler (51.4%), 55% of them male. However, another study found a higher frequency in females (62.5%), between 6 and 12 years (58.8%).<sup>9</sup>

Another research looked over the presence of EBV and human papillomavirus in 104 Chinese children with hypertrophy of the palatine and pharyngeal tonsils and correlated with the clinic and possible complications. The

prevalence of EBV infection was 45.5% in palatine and 69.2% in pharyngeal tonsils. The EBV DNA was found at 64.2% of preschoolers and 73.6% of school-age children, a value higher than the one found by us (57% and 62.2%, respectively).<sup>5</sup> As in the present study, the positivity to EBV was not related to age, gender or disease duration.<sup>5,16</sup> Yet, another study found a statistically significant difference between EBV positivity in children among 3 and 6 years and 11 months (23+/61) and patients above 7 years (2+/24/ p=0.02).<sup>4</sup>

At the research carried out by Dias et al, children with average age of 7.4 years were selected, slightly higher than ours (6.5 years), and diagnosis of chronic and hypertrophic tonsillitis. Of the 24 tonsils, 16 had a positive beta-globin gene amplification, proving the constitutional DNA presence in the material. Of these 16, 10 had EBV genome amplification. Around 54% of the tonsils were infected by the EBV. They also identified the LMP-1 in 37.5% of the studied tonsils, a lower value than the one found in our research, demonstrating that IHC may be an initial investigation method for latent EBV infection.<sup>9</sup>

## CONCLUSION

Most of the sample was positive for EBV in the tonsillar tissue. There was also no significant difference in the positivity or not for EBV when correlated with tonsillar size, age and sex of the patients.

### From the

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

### Correspondence

José Fernando Polanski

Email: jfpolanski@gmail.com

Conflict of interest: none

Financial source: None

This study was approved by the Institutional Ethics Committee under number 2.722.571 in 06/17/2018

### Authors' contribution

Conceptualization: Luiz Martins Collaço

Formal analysis: Ana Cristina Sobral

Research: Paula Basso Dias, Julia Goginski

Methodology: José Fernando Polanski

Supervision: José Fernando Polanski, Ana Cristina Sobral

Copywriter: Lucas Sita

Writing (proofreading and editing): José Fernando Polanski

## REFERENCES

1. Dell'Aringa AR, Juarez AJ, Melo C, Nardi JC, Kobari K, Perches Filho RM. Histological analysis of tonsillectomy and adenoidectomy specimens - January 2001 to May 2003. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005;71:18-22.
2. Gunel C, Kirdar S, Ömürlü IK, Ağdas F. Detection of the Epstein-Barr virus, Human Bocavirus and novel KI and KU polyomaviruses in adenotonsillar tissues. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:423-427.
3. Mattila PS, Tahkokallio O, Tarkkanen J, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J. Causes of tonsillar disease and frequency of tonsillectomy operations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:37-44.
4. Endo LH, Ferreira D, Montenegro MC, et al. Detection of Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;58:9-15.
5. Xue XC, Chen XP, Yao WH, Zhang Y, Sun GB, Tan XJ. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr Virus DNA in chinese children with tonsillar and/or adenoidal hypertrophy. *J Med Virol.* 2014;86:963-967.
6. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsaouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr.* 2016;92:113-121.
7. Kunitomi A, Hasegawa Y, Asano N, et al. EBV-positive reactive hyperplasia progressed into EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly over a 6-year period. *Intern Med.* 2018;57:1287-1290.
8. Lima MA, Rabenhorst SH. Association of Epstein-Barr virus (EBV) with solid tumors. *Rev Bras Cancerologia.* 2006;52:87-96.
9. Dias EP, Rocha LM, Carvalho MO, Amorim LM. Detection of Epstein-Barr virus in recurrent tonsillitis. *Braz. J Otorhinolaryngol.* 2009;75:30-34.
10. Vanshika S, Preeti A, Sumaira Q, et al. Incidence OF HPV and EBV in oral cancer and their clinico-pathological correlation- a pilot study of 108 cases. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2021;11:180-184.
11. Pai PC, Tsang NM, Tseng CK, et al. Prevalence of LMP-1 gene in tonsils and non-neoplastic nasopharynxes by nested-polymerase chain reaction in Taiwan. *Head Neck.* 2004;26:619-624.
12. Venturi BR, Grillo MC, Lourenço SQ. Oral squamous cell carcinoma - contribution of oncogenic virus and some molecular markers in the development and prognosis of the lesion: a review. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70:385-392.
13. Endo LH, Sakano E, Camargo LA, Ferreira DR, Pinto GA, Vassallo J. Detection of Epstein-Barr virus in children's adenoids by in situ hybridization. *Int Congr Ser.* 2003;1257:157-160.
14. Niedobitek G, Herbst H, Young LS, et al. Patterns of Epstein-Barr virus infection in non-neoplastic lymphoid tissue. *Blood.* 1992;79:2520-2526.
15. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Tarley-Lawson DA. EBV persistence in memory cells in vivo. *Immunity.* 1998;9:395-404.
16. Al-Salam S, Dhaheri SA, Awwad A, Daoud S, Shams A, Ashari MA. Prevalence of Epstein-Barr virus in tonsils and adenoids of United Arab Emirates nationals. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:1160-1166.

## Perfil epidemiológico de tumores intracranianos metastáticos submetidos à neurocirurgia

*Epidemiological profile of metastatic intracranial tumors submitted to neurosurgery*

Viviane Aline **BUFFON**<sup>1</sup>, Bruna Passos **CONTI**<sup>1</sup>, Carolina Madsen **BELTRAME**<sup>1</sup>, Ana Cristina Lira **SOBRAL**<sup>1</sup>, Eduardo Bolicenha **SIMM**<sup>1</sup>, Samir Ale **BARK**<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** As metástases cerebrais são, geralmente, decorrentes de carcinoma pulmonar, mama e melanoma. A procura ao hospital por sintomas neurológicos sem o conhecimento prévio do câncer primário é frequente.

**Objetivos:** Analisar o perfil epidemiológico dos pacientes com metástase cerebral.

**Método:** Estudo transversal, com coleta de dados dos pacientes com metástases cerebrais de serviço de neurocirurgia, entre 2010 a 2020.

**Resultados:** A amostra foi de 114 pacientes e os principais sítios primários foram pulmão (39%), sítio não determinado (25%) e melanoma (15%). A maior parte (61%) desconhecia o câncer primário. O local mais acometido foi lobo frontal (32%), do lado direito (41%), e a maioria das lesões eram únicas (68%).

**Conclusão:** A análise epidemiológica mostrou sítio primário pulmonar e a descoberta da metástase antes do câncer primário na maioria dos casos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Metástase neoplásica. Epidemiologia. Neurocirurgia.

### Mensagem Central

Estudos de autópsia sugerem incidência de até 40% de metástases intracranianas em pacientes com câncer sistêmico. Qualquer tumor maligno pode metastizar para o sistema nervoso central; entretanto, os carcinomas de pulmão, mama e melanoma são os mais frequentes e contribuem de 67% a 80% dos casos em adultos.

### Perspectiva

A análise do perfil epidemiológico das metástases cerebrais demonstra que a maioria dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico apresentam lesão única, supratentorial e desconheciam a existência do sítio primário, e procuraram atendimento neurológico por cefaleia. O sítio primário mais comum foi o pulmão, seguido de mama e melanoma. Observou-se que dados epidemiológicos ainda são carentes no Brasil, o que dificulta comparação homogênea.

### ABSTRACT

**Introduction:** Brain metastases are usually due to lung carcinoma, breast cancer and melanoma. The search to hospitals for neurological symptoms without prior knowledge of primary cancer is frequent.

**Objective:** Analyze the epidemiological profile of patients with brain metastases.

**Method:** This is a cross-sectional study, with data collection from patients with brain metastases from a neurosurgery service, between 2010 and 2020.

**Results:** The sample consisted of 114 patients and the main primary sites were lung (39%), non-determined site (25%) and melanoma (15%). Most (61%) were unaware of the primary cancer. The most affected site was the frontal lobe (32%), on the right side (41%), and most lesions were single (68%).

**Conclusion:** The epidemiological analysis showed the primary site being pulmonary and the discovery of metastasis before the primary cancer being the majority of cases.

**KEYWORDS:** Neoplasm metastasis. Epidemiology. Neurosurgery.

## INTRODUÇÃO

Metástases cerebrais são os tumores mais frequentes do sistema nervoso central e sua mortalidade é maior que qualquer malignidade individual.<sup>1</sup> A incidência é variável<sup>2</sup> e subestimada, visto que as estimativas são limitadas a pacientes que são candidatos a tratamento. Por isso, estudos de autópsia sugerem incidências mais altas, de até 40%, de metástases intracranianas em pacientes com câncer sistêmico.<sup>3</sup> Além disso, muitos estudos apontam a presença ou ausência da metástase sem incluir dados como local da metástase, local do tumor primário ou idade do paciente. Os números na literatura variam, enquanto no estudo de Achrol et al. (2019)<sup>3</sup>, 20% dos pacientes com câncer sistêmico desenvolveram metástase cerebral, Sankey et al. (2019)<sup>1</sup> mostra esse número estimado em 15% e Suh et al. (2020)<sup>4</sup> de 30%.

Qualquer tumor maligno pode metastizar para o sistema nervoso central, entretanto, os carcinomas de pulmão, mama e melanoma são os mais frequentes e contribuem de 67% a 80% dos casos em adultos.<sup>4</sup> Em alguns estudos foi constatado que de 10-25% dos pacientes descobrem o câncer do sítio primário através da metástase cerebral.<sup>1,5</sup>

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com tumores cerebrais metastáticos, destacando o sítio primário destes tumores e sua localização.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, retrospectivo, descritivo, observacional e quantitativo, com intuito de levantar dados a respeito do perfil epidemiológico dos pacientes com tumores cerebrais metastáticos do serviço de neurocirurgia do Hospital do Rocio, Campo Largo, PR, Brasil. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná – CAAE 42957221.3.0000.0103, e os dados coletados no período de janeiro de 2010 a maio de 2020, totalizando amostra de 114 pacientes. Por se tratar de estudo retrospectivo não houve necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido específico para o estudo.

Através da análise de prontuários, exames de imagens e anátomo patológico, foram coletados e analisados os dados epidemiológicos como idade, sexo, sintomas pré-operatórios, sítio primário, topografia da lesão cerebral, quantidade, lado acometido, bem como a presença ou ausência de metástases em outros locais.

Foram incluídos pacientes com tumores cerebrais metastáticos admitidos no hospital, submetidos ao tratamento cirúrgico e análise anatomopatológica. Foram excluídos indivíduos que não tinham metástase cerebral, pacientes com tumores intracranianos primários ou que a análise histopatológica não foi conclusiva para neoplasia secundária. Também foram excluídos os prontuários que não tinham todas as informações em relação as variáveis estudadas.

## Análise estatística

Os dados foram alocados em planilhas de Excel e submetidos à análise estatística descritiva com a verificação das frequências e cálculo de percentuais para as variáveis estudadas. Para as comparações, foi realizado o teste qui-quadrado com significância de 5%.

## RESULTADOS

A amostra final desta pesquisa foi composta por 114 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da metástase cerebral. Esse número não reflete a totalidade de pacientes portadores de metástase cerebral do serviço, visto que não foram considerados aqueles com metástase cerebral submetidos à tratamento clínico oncológico. Esta amostra foi composta por 70 pacientes (61%) que foram diagnosticados com metástase cerebral sem conhecimento prévio de câncer no sítio primário, tendo sido encaminhados por sintoma neurológico exclusivo. No entanto, 28 pacientes (25%) já tinham o conhecimento do diagnóstico de câncer anterior e em 16 pacientes (14%) não foi possível apurar a existência do diagnóstico prévio de câncer em sítio primário.

Com base no laudo anatomopatológico com imunoistoquímica, as metástases tinham como sítio primário mais frequente o pulmão (n=45, 39,5%). Não foi possível determinar pela imunoistoquímica o sítio primário em 29 casos (25,4%). Melanoma foi o segundo sítio primário identificado mais comum com 14,9% da amostra (n=17), seguido pela mama e tecido hematopoiético, com 5 casos (4,4%) cada (Figura 1).

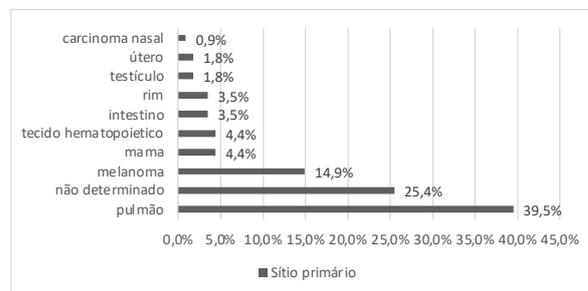


FIGURA 1 - Distribuição dos tumores metastáticos quanto ao sítio primário

Com relação à distribuição dos tipos neoplásicos em relação ao sexo, observou-se que no grupo de câncer pulmonar, 51,1% (n=23) eram mulheres e 48,9% (n=22) homens. No grupo de melanoma, 52,9% (n=9) eram homens e 47,1% (n=8) mulheres. Dos casos em que a imunoistoquímica não determinou o sítio primário, 55,2% (n=16) eram homens e 44,8% (n=3) mulheres (Figura 2). A diferença estatística entre os sítios primários (pulmão, melanoma, mama e não determinado) e sexo não foi significativa (p=0,148).

Em relação à idade, a variação foi de 17-93 anos, com idade média de 59,48 anos e mediana de 61±13,13. A faixa etária dos 50-69 anos foi a que concentrou a maior parte dos pacientes com metástase de câncer de pulmão, representando 75,6% dos 45 casos. Em relação ao sítio primário não determinado, a faixa do 50-69 anos representou 62,1% dos 29 casos. No caso do

melanoma, a faixa etária dos 50-69 anos representou também 58,8% dos 17 casos, sendo que de igual forma, a também ocorreu em 60% dos 5 casos dos tumores de mama. O testículo foi o local primário de apenas 2 casos na amostra, e eles aconteceram na faixa etária de 17-29 anos (Figura 3).

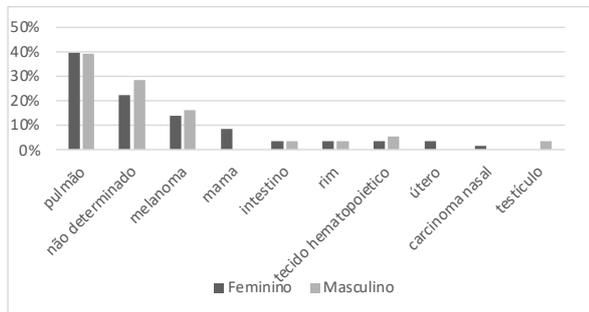


FIGURA 2 - Relação dos principais sítios primários de acordo com o sexo

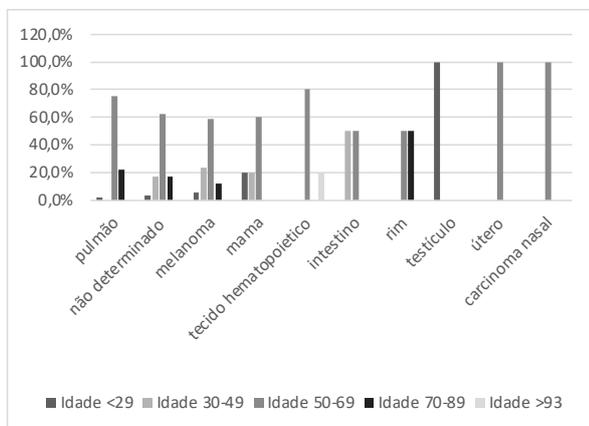


FIGURA 3 - Distribuição dos sítios primários de acordo com a faixa etária

Dos 114 pacientes do estudo, 77 (67,5%) tinham lesão cerebral metastática única e 37 (32,5%) mais de uma. O pulmão foi o sítio primário mais frequente tanto no grupo de lesão única, que ocorreu em 26 pacientes (57,8%), como no grupo de lesões múltiplas, que ocorreu em 19 (42,2%). Nos pacientes em que não foi possível identificar o sítio primário pela imunoistoquímica a lesão única ocorreu em 21 casos (72,4%) e múltiplas em 8 (27,6%). Já em relação as metástases advindas do melanoma, foram únicas em 10 casos (58,8%) e múltiplas em 7 (41,2%). Todas as lesões foram únicas quando decorrentes de câncer de mama, assim como no testículo, útero e carcinoma nasal.

Considerando aqueles que apresentam lesões múltiplas, ou seja, lesões diferentes em mais de uma topografia intracraniana, pôde-se constatar que a soma das porcentagens das topografias da Tabela 1 será maior que 100%. Isso ocorre porque o mesmo paciente pode estar contido em mais de uma topografia, então a quantidade de lesões soma 143 nos 114 pacientes. Em contrapartida, quando, na topografia, são utilizados nomes que incluem mais de um lobo (por exemplo,

frontoparietal) significa que a mesma lesão atingiu os 2 lobos.

Levando-se em conta o total de pacientes, seja de lesão única ou múltiplas, os locais mais acometidos pelas lesões metastáticas foram o frontal (n=36, 32%) e a fossa posterior (inclui cerebelo, mesencéfalo, ponte e bulbo) com 29 casos (25%). Em seguida, o lobo parietal com 20 casos (18%), a localização frontoparietal e o lobo temporal (n=15, 13% cada). A região occipital apresentou 13 casos (11%) e as demais encontram-se elencadas na Tabela 1.

TABELA 1 - Topografia das lesões em ordem decrescente de frequência

Topografia	n (lesões)	n (topografia/doentes)
Frontal	36	32%
Fossa posterior	29	25%
Parietal	20	18%
Frontoparietal	15	13%
Temporal	15	13%
Occipital	13	11%
Temporoparietal	3	3%
Parietoccipital	3	3%
Frontotemporal	2	2%
Temporoparietoccipital	2	2%
Hipófise	1	1%
Órbita	1	1%
Cérebro (lesões difusas)	1	1%
Tálamo	1	1%
Temporoccipital	1	1%

Relacionando-se a topografia da lesão com o número de lesões (única ou múltiplas), observou-se que o lobo frontal foi o mais acometido nos casos de lesão única (n=22, 61%), seguido pela fossa posterior (n=14, 48%) e lobo parietal com 11 casos (55%). Já em relação a lesões múltiplas a fossa posterior foi a topografia mais afetada com 15 casos (52%), seguida do lobo frontal (n=14, 39%) e os lobos temporal, occipital e parietal tiveram a mesma quantidade de casos, sendo 9 de cada um. As lesões únicas representaram 67,5% do total, enquanto as múltiplas 32,5%. O resultado da análise estatística entre as 5 principais topografias e a quantidade de lesões não foi significativo (p=0,312).

Com relação à prevalência da topografia em relação ao sítio primário da metástase, as pulmonares acometeram mais o lobo frontal (n=14, 31%), seguido de fossa posterior (n=11, 24%) e lobo parietal (n=10, 22%), enquanto que as lesões dos tumores secundários do melanoma em sua maior parte foram encontradas no lobo frontal (n=8, 47%). Quando se tratava de tumor metastático da mama, foi observado o aparecimento de lesões na localização frontoparietal (n=2, 40%), lobo frontal e fossa posterior (n=1, 20% cada). As lesões de sítio primário não identificado acometeram mais a fossa posterior totalizando 11 casos (38%), em seguida os lobos frontal (n=6, 21%), temporal e parietal (n=4, 14% cada). Ao analisar o local das lesões quando a metástase se originou do tecido hematopoiético, teve prevalência

de lesões no lobo frontal (n=3, 60%), seguida do lobo parietal (n=2, 40%, Tabela 2).

Na distribuição dos pacientes de acordo com o sintoma inicial, 67 apresentaram déficit motor (59%), 60 relataram cefaleia (53%), 14 sonolência (12%), 12 déficit de linguagem (11%) e 12 com queixa de tontura (11%). Apenas 17 pacientes (15%) apresentaram cefaleia como sintoma isolado.

**TABELA 2** - Correlação entre local no SNC e sítio primário mais frequente

Topografia	Pulmão		Não identificado		Melanoma		Mama		Tecido hematopoiético	
Frontal	14	31%	6	21%	8	47%	1	20%	3	60%
Fossa posterior	11	24%	11	38%	3	18%	1	20%	-	0%
Parietal	10	22%	4	14%	2	12%	-	0%	2	40%
Temporal	8	18%	4	14%	3	18%	-	0%	-	0%
Frontoparietal	6	13%	3	10%	3	18%	2	40%	1	20%
Occipital	6	13%	3	10%	2	12%	-	0%	-	0%
Temporoparietoccipital	2	4%	-	0%	-	0%	-	0%	-	0%
Cérebro (lesões difusas)	1	2%	-	0%	-	0%	-	0%	-	0%
Parietoccipital	2	4%	1	3%	-	0%	-	0%	-	0%
Temporoparietal	1	2%	1	3%	1	6%	-	0%	-	0%
Frontotemporal	-	0%	1	3%	1	6%	-	0%	-	0%
Órbita	-	0%	-	0%	-	0%	1	20%	-	0%
Tálamo	-	0%	1	3%	-	0%	-	0%	-	0%

Nos sítios primários pulmão, melanoma e não identificado houve preponderância do sintoma déficit motor, enquanto no sítio primário mama houve destaque para a cefaleia.

Ao analisar o lado mais acometido pelas metástases, houve preponderância pelo lado direito (n=47, 41%) em relação ao lado esquerdo (n= 42, 37%), enquanto ambos os lados foram acometidos em 22% dos casos (n=25).

Ao analisar os 2 sintomas mais comuns na amostra, verificou-se que quando houve o comprometimento do lado esquerdo os sintomas de cefaleia ocorreram em 60% dos pacientes (n= 25), seguidos de déficit motor que ocorreu em 24 casos (57%). Em comparação, quando houve acometimento do lado direito os sintomas mais frequentes foram déficit motor (n=26, 55%), seguido de cefaleia em 22 casos (47%). Igualmente, quando os 2 lados cerebrais foram acometidos, houve mais pacientes com déficit motor (n=16, 64%) e cefaleia com 13 casos (52%).

A metástase cerebral decorrente do câncer pulmonar foi mais frequentemente encontrada no lado esquerdo e ocorreu em 19 casos (42%). Observou-se que o lado direito e a forma bilateral, o acometimento ocorreu em 13 casos cada, representando 29%. Ao analisar a relação das metástases cerebrais decorrentes de melanoma com o lado da lesão, a maioria ocorreu no lado direito (n=10, 59%), seguido de ambos os lados (n=4, 23%) e, por fim, lado esquerdo (n=3,18%). Sobre a metástase decorrente de câncer de mama, o lado mais prevalente foi o direito (n=3, 60%), seguido do esquerdo (n=2, 40%).

## DISCUSSÃO

As metástases cerebrais têm impacto significativo no curso da doença e se espera que tenham incidência

crescente visto que as terapias sistêmicas diminuem o risco de metástases extracranianas, mas ainda com pouco efeito nas metástases cerebrais.<sup>6</sup> Devido à grande variação na aparência das imagens, essas metástases apresentam desafio diagnóstico comum que pode afetar de maneira importante a abordagem de tratamento para pacientes individuais.<sup>7</sup>

Dentro os 114 pacientes analisados, 51% eram mulheres e 49% homens. Houve preponderância do sexo feminino (60%) também no estudo de Cardoso (2013).<sup>8</sup> Em ambos os sexos o sítio primário mais frequente foi pulmão (39,5%), um pouco inferior à pesquisa de Sankey et al. (2019)<sup>1</sup>, que somou 50-60%. Essa maior quantidade do câncer pulmonar é condizente com os dados mundiais do câncer de pulmão, que ocupa o primeiro lugar em todo o mundo desde 1985, tanto em incidência quanto em mortalidade.<sup>9</sup>

Os casos de melanoma que fizeram metástase cerebral corresponderam a 14,9% da amostra total e os de câncer de mama que metastizaram foi de 4,4%. Esse achado corrobora com a literatura visto que também apresentaram como sítios primários mais comuns pulmão, mama e melanoma.<sup>1,4</sup> Os casos de sítio primário não determinado contabilizaram 25,4% do total, enquanto na pesquisa de Taillibert e Rhun (2015)<sup>10</sup> o sítio do tumor primário não foi determinado em 14%.

Com relação ao conhecimento prévio de câncer, 70 pacientes (61%) foram encaminhados por sintomas neurológicos exclusivos, não tendo conhecimento de doença prévia, ou seja, de câncer no sítio primário, sendo que somente 28 (25%) tinham diagnóstico prévio de câncer. É número divergente do encontrado na literatura, que encontra valores de 10-25% de diagnóstico do câncer sistêmico através da metástase cerebral.<sup>1,5</sup> Há que se considerar que essa divergência possa ter acontecido pelos dados terem sido coletados apenas de pacientes que foram submetidos à neurocirurgia por metástase cerebral.

Singh et al. (2020)<sup>11</sup> analisando o sistema de vigilância epidemiológica nos Estados Unidos, em relação a metástases cerebrais sincrônicas, ou seja, as definidas como pacientes com diagnóstico de metástases cerebrais no diagnóstico de câncer primário, no período de 2010 a 2015, encontraram incidência de metástases sincrônicas de 7,3/100.000 sendo a faixa etária mais comum do diagnóstico da metástase cerebral ocorrendo na faixa dos 60-69 anos, com faixa semelhante com a média encontrada nos dados desta amostra.

Todos os sítios primários mais frequentes encontrados na pesquisa (pulmão, não determinado, melanoma e mama) ocorreram mais na faixa etária de 50-69 anos. Dado semelhante ao encontrado na literatura, em que ao analisar os pacientes com câncer de pulmão que evoluíram para metástase cerebral<sup>12</sup>, a faixa etária mais frequente foi de 55-71 anos. Ainda, segundo Franceschini et al. (2017)<sup>12</sup>, das metástases que ocorreram nos pacientes com câncer de pulmão, a maioria foi cerebral. A metástase de sítio primário testículo foi encontrada na faixa etária de 17-29 anos, dado semelhante ao artigo de Hodelin-Maynard et al. (2019)<sup>13</sup> em que foi de 15-

21 anos, mostrando que o tumor de testículo e possível metástase cerebral ocorrem em faixa etária mais baixa.

O lobo frontal (32%) foi mais frequentemente acometido pelas lesões metastáticas tanto no presente trabalho quanto no estudo de Cacho-Diaz et al.<sup>14</sup> (2019). Esses autores ainda apontaram como outras regiões frequentes o lobo parietal, o lobo occipital e a fossa posterior (cerebelo). Outros autores que analisaram a topografia de lesões metastáticas cerebrais constataram que o lobo parietal, seguido da fossa posterior (cerebelo) e o lobo temporal foram frequentes.<sup>15</sup> Dado semelhante foi encontrado na presente pesquisa em que a fossa posterior foi a segunda região mais acometida (25%).

Quando é analisada a topografia da lesão e relacionada ao sítio primário, foi encontrado que as metástases cerebrais de sítio pulmonar acometeram mais o lobo frontal (31%), seguido de fossa posterior (24%) e lobo parietal (22%), enquanto as lesões dos tumores secundários do melanoma em sua maior parte foram encontradas no lobo frontal (47%). Os achados de Neman et al. (2021)<sup>16</sup> são similares, havendo divergência na ordem de acometimento dos locais, porém mantendo os mesmos locais, sendo que as metástases cerebrais de câncer pulmonar acometeram mais frequentemente lobos temporal, parietal e frontal, enquanto de melanoma foram os lobos frontal e occipital. Por fim, nessa mesma literatura foi encontrado que em metástase cerebral de câncer de mama, a topografia mais acometida foi a fossa posterior. Essa tendência não corrobora com o encontrado no presente trabalho no qual as lesões decorrentes da metástase de mama foram mais frequentes na região frontoparietal (40%), seguido de lobo frontal (20%) e fossa posterior (20%).

As lesões únicas representaram 67,5% do total, enquanto as múltiplas foram 32,5%. Esse achado é condizente com estudo prévio de Rodrigues et al. (2014)<sup>5</sup> que também encontrou preponderância de lesões únicas sobre múltiplas. Ele pode ter sido encontrado em ambos os trabalhos pois o tratamento cirúrgico é mais indicado para os casos de lesão única. A literatura traz um claro benefício de sobrevida para pacientes com metástases únicas submetidas à cirurgia.<sup>17</sup>

De igual forma, a cirurgia desempenha papel importante no tratamento das metástases cerebrais, permitindo diagnóstico definitivo em pacientes sem história prévia conhecida de câncer, ao mesmo tempo em que trata os sintomas, como a hipertensão intracraniana.<sup>18</sup>

Dentre as lesões decorrentes de sítio primário pulmão e mama, foram únicas em 26 casos (57,8%) e em todos os 5 casos, respectivamente, em concordância com o estudo de Santos et al. (2001)<sup>19</sup>, em que lesões solitárias eram mais frequentes em tumores primários de pulmão e mama. Em relação às metástases advindas de sítio primário melanoma, segundo o presente estudo, foram únicas em 10 casos (58,8%) e múltiplas em 7 (41,2%), o que diverge da análise de Santos et al. (2001)<sup>19</sup> em que melanoma possuía propensão de apresentar mais lesões múltiplas.

Ao analisar os sintomas pré-operatórios, a cefaleia esteve presente em 53% dos pacientes, número semelhante encontrado no trabalho de Achrol et al.

(2019)<sup>3</sup> em que a cefaleia esteve presente em 50% dos casos. A cefaleia isolada foi detectada em 15% dos pacientes, enquanto associada a outros sintomas foi encontrada em 38%. Portanto, observou-se que os pacientes procuram o serviço neurológico mais frequentemente quando estão com cefaleia associada a outros sintomas do que com a cefaleia isolada. Uma tendência corroborada por outro estudo<sup>21</sup> no qual a cefaleia isolada é mais rara, quando comparada com a cefaleia associada a outros sintomas. Déficit motor e déficit sensitivo estiveram presentes em 63% dos casos no presente estudo, enquanto na pesquisa de Achrol et al. (2019)<sup>3</sup> foram encontrados em 40% dos pacientes. A convulsão é sintoma presente em uma média de 25-30% dos pacientes, segundo Suh et al. (2020)<sup>4</sup> e Akeret et al. (2020)<sup>20</sup>, ao passo que neste trabalho foi encontrada em apenas 6% dos casos.

Nos sítios primários pulmão, melanoma e no sítio primário não determinado houve preponderância do sintoma déficit motor seguido de cefaleia, enquanto que no sítio primário mama a relação é inversa, com a cefaleia sendo o sintoma mais frequente. Esses achados são condizentes com estudo prévio<sup>14</sup> que, ao analisar metástase cerebral de câncer pulmonar, encontrou uma prevalência de déficit motor em 38% dos casos, seguido de cefaleia em 33%.

Em relação a lateralidade e sítio primário, observou-se que, em se tratando de metástase cerebral decorrente de câncer pulmonar, foi mais frequente o lado esquerdo (42%), seguido do direito (29%) e de ambos os lados (29%). Em relação as metástases cerebrais decorrentes de melanoma, a maioria ocorreu no lado direito (59%), seguido de ambos os lados (23%) e, por fim, lado esquerdo (18%). Já no estudo de Neman et al. (2021)<sup>16</sup>, a metástase cerebral decorrente de câncer de pulmão foi mais frequente o acometimento em ambos os lados e, em seguida, no lado esquerdo. A intersecção de dados permitiu concluir que tanto no presente estudo quanto de Neman et al. (2021)<sup>16</sup>, nas metástases por melanoma e por câncer de mama, foi o lado direito o mais acometido.

## CONCLUSÃO

A análise do perfil epidemiológico das metástases cerebrais demonstrou que a maioria dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico apresentaram lesão única, supratentorial e desconheciam a existência do sítio primário. Observou-se que quem procurou assistência médica quando apresentou déficit neurológico apresentava cefaleia, e habitualmente acompanhado de sintoma associado. O sítio primário mais comum foi o pulmão. Embora os dados em relação à incidência, sítio primário mais comum e faixa etária corroborem com a literatura, observou-se que dados epidemiológicos ainda são carentes no Brasil, dificultando a comparação homogênea.

### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Serviço de Neurocirurgia, Hospital do Rocío, Campo Largo, PR, Brasil.

### Correspondência

Viviane Aline Buffon  
E-mail: vivianealine@hotmail.com

Conflito de interesse: nenhum  
Financiamento: nenhum

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil CAAE-42957221.3.0000.0103

#### Contribuição dos autores

Viviane Aline Buffon – Redação (revisão e edição) e supervisão  
Bruna Passos Conti – Conceitualização, investigação, redação  
Carolina Madsen Beltrame – Curadoria de dados, investigação, redação  
Ana Cristina Lira Sobral - Investigação e metodologia  
Eduardo Bolichenha Simm – Análise formal  
Samir Ale Bark – Supervisão, administração do projeto, redação e edição

## REFERÊNCIAS

1. Sankey EW, Tsvankin V, Grabowski MM, Nayar G, Batich KA, Risman A, et al. Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis. *Cancer Med* 2019;8(16):6809-6831. doi: 10.1002/cam4.2577.
2. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handb Clin Neurol* 2018;149:27-42. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5.
3. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y.
4. Suh JH, Kotecha R, Chao ST, Ahluwalia MS, Sahgal A, Chang EL. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(5):279-299. doi: 10.1038/s41571-019-0320-3.
5. Rodrigues DB, Lima LO, Pereira ELR, Souza UO, Oliveira MF, Lima AM, et al. Epidemiologia das neoplasias intracranianas no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo: 2010-2012. *Arq Bras Neuroci* 2014;33(1): 6-12.
6. Mamon HJ, Yeap BYJ, Jänne PA, Reblando J, Shrager S, Jaklitsch MT, et al. High Risk of Brain Metastases in Surgically Staged IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Surgery, Chemotherapy, and Radiation. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(7): 1530-1537. doi: 10.1200/JCO.2005.04.123.
7. Orton T, Gaillard F. Brain metastases. *Radiopaedia* [periódico na Internet]. 2008 [acesso em 13 out 2021]. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/4924>.
8. Cardoso DM. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com metástase. Aracaju. Monografia [Bacharelado em Medicina] – Departamento de Medicina do Campus da Universidade Federal de Sergipe; 2013.
9. Instituto Nacional do Câncer [homepage na internet]. Câncer de Pulmão 2021 [acesso em 15 out 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>.
10. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer Radiother* 2015 ;19(1):3-9. French. doi: 10.1016/j.canrad.2014.11.001.
11. Singh R, Stoltzfus KC, Chen H, Louie AV, Lehrer EJ, Horn SR, et al. Epidemiology of synchronous brain metastases. *Neurooncol Adv* 2020 ;2(1):vdaa041. doi: 10.1093/noajnl/vdaa041.
12. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Sobrevida em uma coorte de pacientes com câncer de pulmão: papel da idade e do sexo no prognóstico. *J Bras Pneumol* 2017;43(6):431-436. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000298>.
13. Hodelin-Maynard E, Cardona-Castillo M, Maynard-Bermúdez G, Maynard-Bermúdez R. Aspectos epidemiológicos, clínicos y quirúrgicos de los tumores cerebrales metastásicos. *Revista Información Científica* 2019;98(4): 524-539.
14. Cacho-Díaz B, Spínola-Marroño H, Mendoza-Olivas LG, Monroy-Sosa A, Reyes-Soto G, Arrieta O. Association of neurologic manifestations and CEA levels with the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2019;21(11):1538-1542. doi: 10.1007/s12094-019-02086-y.
15. Hernández-Hernández A, Reyes-Moreno I, Gutiérrez-Aceves A, Guerrero-Juárez V, Santos-Zambrano J, López-Martínez M, et al. Primary Tumors of the Central Nervous System. Clinical Experience at a Third Level Center. *Rev Invest Clin* 2018;70(4):177-183. doi: 10.24875/RIC.18002399.
16. Neman J, Franklin M, Madaj Z, Deshpande K, Triche TJ, Sadlik G, et al. Use of predictive spatial modeling to reveal that primary cancers have distinct central nervous system topography patterns of brain metastasis. *J Neurosurg* 2021 ;136(1):88-96. doi: 10.3171/2021.1.JNS203536.
17. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007;12(7):884-98. doi: 10.1634/theoncologist.12-7-884.
18. Enrique GV, Irving SR, Ricardo BI, Jesús FL, Alan RM, Iñigo VAA, et al. Diagnosis and management of brain metastases: an updated review from a radiation oncology perspective. *J Cancer Metastasis Treat* 2019;5:54. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2019.20>.
19. Santos AJ, Franco CMR, Borges LRR, Malheiros SMF, Gabbai AA. Metástases Cerebrais. *Revista Neurociências* 2001;9(1):20-26. <https://doi.org/10.34024/rnc.2001.v9.8929>.
20. Akeret K, Stumpo V, Staartjes VE, Vasella F, Velz J, Marinoni F, et al. Topographic brain tumor anatomy drives seizure risk and enables machine learning based prediction. *Neuroimage Clin* 2020;28:102506. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102506.
21. Kamar FG, Posner JB. Brain metastases. *Semin Neurol* 2010;30(3):217-35. doi: 10.1055/s-0030-1255225.

## Perfil dos anesthesiologistas e os aspectos que interferem na sua satisfação profissional

*Profile of anesthesiologists and the aspects that interfere in professional satisfaction*

Samuel da Rosa **SOUSA**<sup>1</sup>, Kristian **Madeira**<sup>1</sup>, Pedro Gabriel **AMBROSIO**<sup>1</sup>, Sarah Galatto **CANCEILLIER**<sup>1</sup>, Andrea Maciel De Oliveira **ROSSONI**<sup>1</sup>, Sivan **MAUER**<sup>1</sup>, Claudio Luciano **FRANCK**<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Aspectos emocionais, sociais e de remuneração na população de anesthesiologistas permanecem parcialmente obscuros. O interesse em reconhecer as características desse grupo pode permitir estratégias de saúde ocupacional que melhorem a qualidade social e profissional dos anesthesiologistas.

**Objetivos:** Conhecer o perfil dos médicos anesthesiologistas e aspectos que interferem na satisfação profissional.

**Método:** Estudo individual, observacional, transversal, caracterizado como inquérito, de abordagem quantitativa, entre os médicos anesthesiologistas do estado do Paraná.

**Resultados:** A taxa de satisfação profissional foi de 82%. A amostra teve predomínio de homens, com percentual de 58,8%, autônomos, com 40,4%, faixa etária entre 30 a 39 anos 45,1%, formados entre 10 a 29 anos, com 47,2% e os que realizam carga horária de 40 a 59 h semanais, com 50,6%. A estrutura de trabalho foi referida como boa em 54,3% das vezes e a remuneração salarial média foi de 10 a 29 mil reais 50,6% dos casos. Os resultados apontam que 75,1% realizam plantões noturnos e 55,8% não dormem bem.

**Conclusão:** A baixa qualidade da estrutura de trabalho, a carga horária elevada, a falta de vínculo empregatício, a baixa remuneração, o sedentarismo, a realização de plantões noturnos e a privação de sono, associados a relação familiar ruim, ambiente e situações estressantes, são fatores que alteram consideravelmente a satisfação profissional do médico anesthesiologista, podendo gerar problemas físicos e psicológicos, fazendo com que percam o interesse por atualizarem-se. Isso também faz com que esses profissionais encurtem suas carreiras.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anestesiologia. Bem-estar profissional. Saúde Laboral. Saúde. Saúde mental.

### Mensagem Central

Aspectos emocionais, sociais e de remuneração na população de anesthesiologistas permanecem parcialmente obscuros. O interesse em reconhecer as características desse grupo pode permitir estratégias de saúde ocupacional que melhorem a qualidade social e profissional dos anesthesiologistas

### Perspectiva

Evitar baixa qualidade do trabalho, carga horária elevada, falta de vínculo empregatício, baixa remuneração, sedentarismo, realização de plantões noturnos, privação de sono, relação familiar ruim, ambiente e situações estressantes, é o que se deve procurar atender para melhorar a satisfação profissional do médico anesthesiologista. Isto não ocorrendo, pode-se esperar problemas físicos e psicológicos, a perda do interesse por atualização e diminuição do interesse em encurtar suas carreiras.

### ABSTRACT

**Introduction:** Emotional, social and remuneration aspects in the population of anesthesiologists remain partially unclear. The interest in recognizing the characteristics of this group may allow for occupational health strategies that improve the social and professional quality of anesthesiologists.

**Objectives:** To know the profile of anesthesiologists and aspects that interfere with professional satisfaction.

**Method:** Individual, observational, cross-sectional study, characterized as a survey, with a quantitative approach, among anesthesiologists in the state of Paraná.

**Results:** The job satisfaction rate was 82%. The sample had a predominance of men, with a percentage of 58.8%, self-employed, with 40.4%, aged between 30 and 39 years 45.1%, graduated between 10 and 29 years, with 47.2% and those who work 40 to 59 hours per week, with 50.6%. The work structure was referred to as good in 54.3% of the cases and the average salary was between R\$ 10,000.00 and 29,000.00 in 50.6% of the cases. The results indicate that 75.1% work night shifts and 55.8% do not sleep well. Conclusion: The low quality of the work structure, the high workload, the la

ck of employment, low pay, sedentary lifestyle, performing night shifts and sleep deprivation, associated with poor family relationships, environment and stressful situations, these are factors that considerably alter the professional satisfaction of anesthesiologists, and may cause physical and psychological problems, causing them to lose interest in updating themselves. This also causes these professionals to shorten their careers.

**KEYWORDS:** Anesthesiology. Professional wellness. Occupational Health. Health. Mental health.

## INTRODUÇÃO

**E**xercer a arte da cura demanda considerável esforço, seja pelo tempo despendido, alta dedicação, envolvimento, responsabilidade e exposição a riscos ocupacionais, seja pelo constante convívio com o estresse físico e emocional.<sup>1</sup>

O médico anestesiológista enfrenta o desafio de conquistar seus objetivos profissionais, sem que, mesmo exposto a inúmeros fatores e riscos ocupacionais, adoeça física ou mentalmente e sem perder qualidade de vida. O conhecimento do trabalho pelo próprio trabalhador, compreendendo o seu perfil, características, anseios e dificuldades, é fundamental para a formulação de soluções e medidas capazes de minimizar danos e aumentar a satisfação pessoal e profissional dessa classe de médicos.<sup>2</sup>

Verifica-se a crescente busca científica na área da saúde, com o objetivo de sanar questões práticas e gerar base sólida e objetiva e com a missão de promover medidas que aperfeiçoem as políticas de bem-estar profissional a serem adotadas.<sup>3</sup>

Devido à escassez de dados no Brasil, em níveis regional e nacional, sobre as características e anseios da categoria de médicos anesthesiologistas, este estudo teve como objetivo identificar o perfil desses profissionais no estado do Paraná, Brasil, bem como os fatores que interferem na satisfação profissional, visando melhoria na qualidade de saúde ocupacional da classe.

## MÉTODO

Realizou-se estudo individual, observacional, transversal, caracterizado como inquérito, de abordagem quantitativa entre os médicos anesthesiologistas do estado do Paraná, aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil, sob o protocolo 2.865.674. A população foi composta por todos os médicos anesthesiologistas do estado do Paraná, pertencentes à Sociedade Paranaense de Anestesiologia, entrevistados por meio de questionário eletrônico, enviado por email, com o apoio da sociedade da classe. Atualmente, dos 863 registros de membros ativos da Sociedade Paranaense de Anestesiologia, têm-se 30 na Região Metropolitana de Curitiba, 506 em Curitiba e 327 em cidades do interior. Dessa forma, a amostra (n=266), com auxílio das fórmulas propostas por Callegari-Jacques e Barbetta<sup>4,5</sup>, foi estratificada em 156 na capital, e em 110 nas demais cidades do estado. Foram excluídos todos aqueles que não responderam ao questionário ou os que o responderam de forma parcial, bem como aqueles que não desempenhavam a profissão no estado do Paraná.

O banco de dados foi composto pelas respostas aos questionários eletrônicos, preparados entre os meses de setembro de 2018 e novembro de 2018, contendo informações sobre faixa etária, sexo, estado civil, tempo de formação, maior titulação acadêmica referida, região em que exercem a profissão, tipo de vínculo empregatício, tipo de instituição de atuação, qualidade da estrutura de trabalho, carga horária semanal, remuneração salarial, realização de plantões noturnos, satisfação

profissional, se fariam novamente especialização em anestesiologia, atualização profissional, frequência de estudo, participação em congressos, contribuição com previdência social ou privada, possibilidade de aposentar-se, faixa etária de aposentadoria, férias integrais por 30 dias, qualidade do sono, sensação de estresse rotineiro, presença de humor deprimido, relacionamento familiar, vivência de pensamentos suicida, uso de ansiolítico ou de antidepressivo, consumo de bebida alcoólica, tabagismo e atividade física ao menos 5 vezes por semana.

O questionário para a obtenção de dados foi formulado pela ferramenta digital disponível no site <https://www.surveymonkey.com.br> e compilados em planilhas eletrônicas do software Microsoft Excel, versão 16.16.3.

## Análise estatística

Os dados foram exportados para o software estatístico STATA (Stata Corporation, College Station, EUA), versão 11.0, para a realização das análises estatísticas. Foram descritas as frequências absolutas e percentuais das variáveis analisadas. O teste qui-quadrado foi realizado para analisar a possível associação entre satisfação profissional (categorizado) e as seguintes variáveis definidas no método. As análises foram realizadas com nível de significância de  $p < 0,05$  e, portanto, intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

Foram aplicados 266 questionários entre setembro de 2018 e novembro de 2018, sendo excluídos todos aqueles que não responderam ao questionário ou os que o responderam de forma parcial, bem como aqueles que não desempenhavam a profissão no estado do Paraná, resultando em 233. Os resultados encontrados quanto à distribuição das variáveis estudadas encontram-se na Tabela 1.

A amostra foi composta com predomínio de anesthesiologistas na faixa etária de 30 a 39 anos, com 45,1% (n=105) dos respondentes, do sexo masculino, com 58,8% (n=137), na sua maioria com estado civil casado, com percentual de 71,2% (n=166), com tempo de formação média de 10 a 29 anos, com 47,2% (n=110), com maior titulação acadêmica referida o título de especialista em Anestesiologia, sendo a capital a principal região de exercício da profissão referida, com 69,1% (n=161) dos respondentes. O principal tipo de vínculo empregatício mencionado foi o de autônomo, tendo um percentual de 40,4% (n=165). O principal tipo de instituição em que atuam foi o particular ou convênio, com 43,8% (n=144) das respostas, sendo a qualidade da estrutura de trabalho referida como boa por 54,9% (n=128). A carga horária semanal relatada por 50,5% (n=118) foi a de 40 a 59 h semanais, sendo mais frequente a remuneração salarial na faixa de R\$ 10 mil a R\$ 29 mil, em 50,6% (n=118).

A realização de plantões noturnos foi referida por 75,1% (n=175) sendo que a satisfação profissional foi relatada em 82% (n=191) dos questionários. A

**TABELA 1** - Distribuição da amostra dos anestesiológicos do estado do Paraná, Brasil, em relação aos dados sócio-demográficos, 2018.

	n (%), Mediana (AIQ) n= 233
<b>Faixa etária</b>	
< 30 anos	10 (4,3)
De 30 a 39 anos	105 (45,1)
De 40 a 49 anos	59 (25,3)
De 50 a 59 anos	41 (17,6)
60 anos ou mais	18 (7,7)
<b>Sexo</b>	
Masculino	137 (58,8)
Feminino	96 (41,2)
<b>Estado Civil</b>	
Solteiro	42 (18,0)
Casado	166 (71,2)
Divorciado	24 (10,3)
Viúvo	1 (0,4)
<b>Tempo de formação</b>	
Menos de 5 anos a 9 anos	90 (38,6)
De 10 a 29 anos	110 (47,2)
30 anos ou mais	33 (14,2)
<b>Maior titulação acadêmica referida</b>	
Superior em anestesiologia	22 (9,4)
Especialista em anestesiologia	185 (79,4)
Mestrado	17 (7,3)
Doutorado	6 (2,6)
Pós-Doutorado	3 (1,3)
<b>Região em que exercem a profissão</b>	
Capital	161 (69,1)
Demais regiões	72 (30,9)
<b>Tipo de vínculo empregatício, (n = 408)</b>	
CLT	37 (9,1)
Estatuário	34 (8,3)
Autônomo	165 (40,4)
Concurso	29 (7,1)
Pessoa jurídica	143 (35,0)
<b>Tipo de instituição de atuação (n = 329)</b>	
SUS	90 (27,4)
Particular ou Convenio	144 (43,8)
Misto	95 (28,9)
<b>Qualidade da estrutura de trabalho</b>	
Ruim	11 (4,7)
Regular	55 (23,6)
Boa	128 (54,9)
Excelente	39 (16,7)
<b>Carga horária semanal de trabalho</b>	
Menos de 20h semanais	5 (2,1)
De 20 a 39h semanais	35 (15,1)
De 40 a 59h semanais	118 (50,6)
De 60 a 79h semanais	56 (24)
80 horas semanais ou mais	19 (8,2)
<b>Remuneração salarial</b>	
Menos de 10 mil reais	4 (1,7)
De 10 a 29 mil reais	118 (50,6)
De 30 a 49 mil reais	91 (39)
Mais de 50 mil reais	20 (8,6)
<b>Realização de plantões noturnos</b>	
Sim	175 (75,1)
Não	58 (24,9)
<b>Sentem-se profissionalmente satisfeito</b>	
Sim	191 (82,0)
Não	42 (18,0)
<b>Fariam novamente especialização em Anestesiologia</b>	
Sim	181 (77,7)
Não	52 (22,3)
<b>Consideram-se atualizados no trabalho</b>	
Sim	177 (76,0)
Não	56 (24,0)
<b>Com qual frequência estuda</b>	

Estuda com regularidade	120 (51,5)
Não estuda com regularidade	113 (48,5)
<b>Última participação em congressos</b>	
Menos de 1 ano	143 (61,4)
Entre 1 e 2 anos	42 (18,0)
Entre 2 e 3 anos	14 (6,0)
Entre 3 e 4 anos	9 (3,9)
Entre 4 e 5 anos	18 (7,7)
<b>Realizam contribuição social ou privada</b>	
Sim	216 (92,7)
Não	17 (7,3)
<b>Acham possível aposentar-se</b>	
Sim	170 (73,0)
Não	63 (27,0)
<b>Faixa etária que imaginam aposentar-se</b>	
De 40 a 49 anos	3 (1,3)
De 50 a 59 anos	56 (24,0)
60 anos ou mais	130 (55,8)
<b>Tiram férias integrais por 30 dias</b>	
Sim	56 (24,0)
Não	177 (76,0)
<b>Acreditam dormir bem</b>	
Sim	103 (44,2)
Não	130 (55,8)
<b>Sentem-se rotineiramente estressados</b>	
Sim	139 (59,7)
Não	94 (40,3)
<b>Ultimamente, tem-se sentido deprimido</b>	
Sim	36 (15,5)
Não	197 (84,5)
<b>Como consideram a relação familiar</b>	
Ruim	4 (1,7)
Regular	27 (11,6)
Boa	117 (50,2)
Excelente	85 (36,5)
<b>Já experimentaram pensamentos suicida</b>	
Sim	34 (14,6)
Não	199 (85,4)
<b>Usam ansiolítico ou de antidepressivo</b>	
Sim	56 (24,0)
Não	177 (76,0)
<b>Consumem bebida alcoólica</b>	
Não consome	69 (29,6)
1 a 3 vezes na semana	153 (65,7)
4 vezes ou mais na semana	11 (4,7)
<b>Tem hábito de fumar</b>	
Não	216 (92,7)
Sim, menos de 1 maço por dia	16 (6,9)
Sim, mais de 1 maço por dia	1 (0,4)
<b>Praticam atividade física ao menos 5 vezes por semana</b>	
Sim	70 (30,0)
Não	163 (70,0)

† Teste U de Mann-Whitney; †† teste Exato de Fisher; † teste Qui-quadrado de Pearson; ‡ teste razão de verossimilhança; bdiferenças estatisticamente significativas após análise de resíduo (p<0,05)

indagação de fazer novamente a especialidade foi respondida como Sim, em 82% (n=181).

Dos 233 médicos anestesiológicos entrevistados, 76% (n=177) referiram considerarem-se atualizados profissionalmente, afirmando, em 51,5% (n=120), estudarem com regularidade. Dos entrevistados, 61,4% (n=143) declaram ter participado de congressos há menos de 1 ano.

Referente à contribuição de previdência social ou privada, 92,7% (n=216) realizam algum tipo, 73% (n=170) acreditam na possibilidade de aposentadoria. Quando perguntados sobre a aposentadoria, a faixa etária dos 60 anos ou mais foi a mais citada, com 55,8% (n=130) das respostas. Dos inquiridos, 76% (n=177) afirmam

não tirarem férias integrais por 30 dias, 55,8% (n=130) afirmam não terem boa qualidade do sono, 59,7% (n=139) sentiam-se rotineiramente estressados e 15,5% (n=36) deprimidos ultimamente. Para 50,2% (n=117), o relacionamento familiar era tido como bom, 14,6% (n=34) referiram já ter experimentado pensamentos suicidas, 24% (n=56) faziam uso de ansiolítico ou de antidepressivo, 65,7% (n=153) consumiam bebida alcoólica de 1 a 3 vezes na semana, 92,7% (n=216) referiram não ser tabagistas, e 70% (n=163) referiram não praticar atividade física pelo menos 5 vezes por semana.

Quanto a satisfação profissional, os dados encontrados podem ser verificados na Tabela 2.

**TABELA 2** - Distribuição da amostra quanto a satisfação profissional dos anestesiológicos do estado do Paraná, Brasil, 2018

n (%), Mediana (AIQ) - Sente-se satisfeito profissionalmente			
Faixa etária	Sim n = 191	Não n = 42	Valor-p
Menos de 30 anos	6 (3,1)	4 (9,5)	0,024†
De 30 a 39 anos	83 (43,5)	22 (52,4)	
De 40 a 49 anos	51 (26,7)	8 (19,0)	
De 50 a 59 anos	33 (17,3)	8 (19,0)	
60 anos ou mais	18 (9,4)b	0 (0,0)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	119 (62,3)b	18 (42,9)	0,020†
Feminino	72 (37,7)	24 (57,1)b	
<b>Estado Civil</b>			
Solteiro	32 (16,8)	10 (23,8)	0,375‡
Casado	136 (71,2)	30 (71,4)	
Divorciado	22 (11,5)	2 (4,8)	
Viúvo	1 (0,5)	0 (0,0)	
<b>Tempo de formação</b>			
Menos de 5 anos	31 (16,2)	14 (33,3)	0,146†
De 5 a 9 anos	38 (19,9)	7 (16,7)	
De 10 a 19 anos	54 (28,3)	9 (21,4)	
De 20 a 29 anos	39 (20,4)	8 (19,0)	
30 anos ou mais	29 (15,2)	4 (9,5)	
<b>Maior titulação acadêmica referida</b>			
Superior em anestesiologia	16 (8,4)	6 (14,3)	0,029‡
Especialista em anestesiologia	150 (78,5)	35 (83,3)	
Mestrado	17 (8,9)b	0 (0,0)	
Doutorado	6 (3,1)	0 (0,0)	
Pós-Doutorado	2 (1,0)	1 (2,4)	
<b>Região do Paraná que trabalha</b>			
Capital	128 (67,0)	33 (78,6)	0,229‡
Demais regiões	63 (33)	9 (21,4)	
<b>Vínculo empregatício</b>			
CLT	28 (8,3)	9 (21,3)	0,227†
Estatuário	28 (8,3)	6 (8,2)	0,950†
Autônomo	134 (40,0)	31 (42,5)	0,637†
Concursado	23 (6,9)	6 (8,2)	0,690†
Pessoa jurídica	122 (36,4)	21 (28,8)	0,095†
<b>Tipo de instituição que atuam</b>			
SUS	74 (27,2)	16 (28,1)	0,938†
Particular ou convênio	119 (43,7)	25 (43,8)	0,737†
Misto	79 (29,0)	16 (28,1)	0,697†
<b>Estrutura de trabalho</b>			
Ruim	7 (3,7)	4 (9,5)	<0,001‡
Regular	33 (17,3)	22 (52,4)b	
Boa	115 (60,2)b	13 (31,0)	
Excelente	36 (18,8)	3 (7,1)	
<b>Carga horária semanal de trabalho</b>			
Menos de 20h semanais	4 (2,1)	1 (2,4)	0,339‡
De 20 a 39h semanais	33 (17,3)	2 (4,8)	
De 40 a 59h semanais	96 (50,3)	22 (53,2)	
De 60 a 79h semanais	43 (22,6)	13 (20,9)	
80 horas semanais ou mais	15 (7,9)	4 (9,5)	

<b>Remuneração salarial</b>			
Menos de 10 mil reais	4 (2,1)	0 (0,0)	0,001‡
De 10 a 29 mil reais	88 (46,1)	30 (71,5)b	
De 30 a 49 mil reais	80 (41,9)	11 (16,2)	
Mais de 50 mil reais	19 (9,9)	1 (2,4)	
<b>Realizam plantão noturno</b>			
Sim	141 (73,8)	34 (81,0)	0,333†
Não	50 (26,2)	8 (19,0)	
<b>Fariam novamente especialização em Anestesiologia</b>			
Sim			0,002†
	156 (81,7)b	25 (59,5)	
Não	35 (18,3)	17 (40,5)b	
<b>Consideram-se atualizados no trabalho</b>			
Sim	154 (80,6)b	23 (54,8)	<0,001†
Não	37 (19,4)	19 (45,2)b	
<b>Com qual frequência estuda</b>			
Estuda com regularidade	98 (51,3)	22 (52,4)	0,900†
Não estuda com regularidade	93 (48,7)	20 (47,6)	
<b>Última participação em congressos</b>			
Menos de 1 anos	111 (60,0)	32 (78,0)b	0,026‡
Entre 1 e 2 anos	38 (20,5)	4 (9,8)	
Entre 2 e 3 anos	10 (5,4)	4 (9,8)	
Entre 3 e 4 anos	9 (4,9)	0 (0,0)	
Entre 4 e 5 anos	17 (9,2)	1 (2,4)	
<b>Realizam contribuição social ou privada</b>			
Sim	177 (92,7)	39 (92,9)	0,999‡†
Não	14 (7,3)	3 (7,1)	
<b>Acham possível aposentar-se</b>			
Sim	145 (75,9)b	25 (59,5)	0,030†
Não	46 (24,1)	17 (40,5)b	
<b>Faixa etária que imaginam aposentar-se</b>			
De 40 a 49 anos	1 (0,6)	2 (6,9)b	0,001‡
De 50 a 59 anos	41 (25,6)	15 (51,7)b	
De 60 a 69 anos	118 (73,8)b	12 (41,4)	
<b>Tiram férias integrais por 30 dias</b>			
Sim	49 (25,7)	7 (16,7)	0,217†
Não	142 (74,3)	25 (83,3)	
<b>Acreditam dormir bem</b>			
Sim	95 (49,7)b	8 (19,0)	<0,001†
Não	96 (50,3)	34 (81,0)b	
<b>Sentem-se rotineiramente estressados</b>			
Sim	99 (51,8)	40 (95,2)b	<0,001†
Não	92 (48,2)b	2 (4,8)	
<b>Ultimamente, tem-se sentido deprimido</b>			
Sim	23 (12,0)	13 (31,0)b	0,002†
Não	168 (88,0)b	29 (69,0)	
<b>Como consideram a relação familiar</b>			
Ruim	4 (2,1)	0 (0,0)	<0,001‡
Regular	13 (6,8)	14 (33,3)b	
Boa	96 (50,3)	21 (50,0)	
Excelente	78 (40,8)b	7 (16,7)	
<b>Já experimentaram pensamentos suicidas</b>			
Sim	26 (13,6)	8 (19,0)	0,366†
Não	165 (86,4)	34 (81,0)	
<b>Usa ansiolítico ou antidepressivo</b>			
Sim	48 (25,1)	8 (19,0)	0,404†
Não	143 (74,9)	34 (81,0)	
<b>Consumem bebida alcoólica</b>			
Não consome	55 (28,8)	14 (33,3)	0,821†
1 a 3 vezes na semana	126 (65,9)	15 (35,7)	
4 vezes ou mais na semana	10 (5,2)	1 (2,4)	
<b>Tem hábito de fumar</b>			
Não	177 (92,7)	39 (92,9)	0,817‡
Sim, menos de 1 maço por dia	13 (6,8)	3 (7,1)	
Sim, mais de 1 maço por dia	1 (0,5)	0 (0,0)	
<b>Praticam atividade física ao menos 5 vezes por semana</b>			
Sim	64 (33,5)b	6 (14,3)	0,014†
Não	127 (66,5)	36 (85,7)b	

† Teste U de Mann-Whitney; ‡ teste Exato de Fisher; † teste Qui-quadrado de Pearson; ‡ teste razão de verossimilhança; b/diferenças estatisticamente significativas após análise de resíduo (p<0,05)

A faixa etária que referiu maior frequência a satisfação profissional foi a de 30 a 39 anos, com 43,5% (n=83, p=0,024). Em relação ao sexo, o masculino obteve maior percentual de satisfação, com 62,3% (n=119, p=0,020).

Aqueles casados apresentaram maior taxa de satisfação profissional, correspondendo ao percentual de 71,2% (n=136, p=0,375). Quanto ao tempo de formação, a maior frequência de satisfeitos foi entre os com 10 a 19 anos de formados, com 28,3% (n=54, p=0,146) dos profissionais.

Em relação à titulação acadêmica referida, observou-se maior frequência de profissionais satisfeitos entre os que tinham o título de especialista em anestesiologia, com 78,5% (n=150) das respostas, se comparados a profissionais que tinham referido título superior em anestesiologia, mestrado, doutorado ou pós-doutorado (p=0,029). No quesito região de exercício da profissão, aqueles que trabalham na capital apresentaram maiores taxas de satisfação 67% (n=128, p=0,229) quando comparados às demais regiões do estado. O vínculo empregatício mais relacionado à satisfação profissional foi o de autônomo, tendo o percentual de 40% (n=134, p=0,637), enquanto, em relação à instituição em que atuavam, os mais satisfeitos trabalhavam com honorário de clientes particulares ou convênio em 43,7% (n=119, p=0,737). A qualidade da estrutura de trabalho mais relacionada à satisfação foi a boa 60,2% (n=115, p<0,001), quando comparados a profissionais que julgavam sua estrutura de trabalho como ruim, regular ou excelente.

A carga horária semanal mais relacionada à satisfação profissional foi a de 40 a 59 h semanais, correspondendo a 50,3% (n=96, p=0,339).

Observou-se ainda que 46,1% (n=88, p<0,001) obtinham remuneração salarial de R\$ 10 mil a R\$ 29 mil; 73,8% (n=141, p=0,333) realizavam plantões noturnos e os que hipoteticamente fariam novamente especialização em anestesiologia foi 81,7% (n=156, p=0,002) frequentemente satisfeitos profissionalmente.

Seguindo a temática da satisfação profissional, aqueles que se julgaram atualizados profissionalmente eram 80,6% (n=154, p<0,001); que estudam com regularidade eram 51,3% (n=98, p=0,900); os que participaram de congressos há menos de 1 ano foram 60% (n=111, p=0,026) e responderam com maior frequência estarem satisfeitos profissionalmente.

Daqueles satisfeitos da amostra, 92,7% (n=177, p=0,999) referiram realizar contribuição de previdência social ou privada, 75,9% (n=145, p=0,030) acreditavam na possibilidade de aposentadoria, e 73,8% (n=118, p=0,001) imaginavam aposentar-se na faixa etária de 60 anos ou mais.

Verificou-se ainda que dos satisfeitos, 74,3% (n=142, p=0,217) não tiravam férias integrais por 30 dias, 50,3% (n=96, p<0,001) acreditavam não dormir bem, 51,8% (n=99, p<0,001) sentiam-se rotineiramente estressados, 12% (n=23, p=0,002) sentiam-se deprimidos ultimamente e 50,3% (n=96, p<0,001) apresentavam bom relacionamento familiar. Além disso, 13,6% (n=26, p=0,366) já apresentaram pensamentos suicidas, e

25,1% (n=48, p=0,002) faziam uso de ansiolítico ou de antidepressivo. Também se verificou que, dos satisfeitos, 65,9% (n=126, p=0,821) consumiam bebida alcoólica de 1 a 3 vezes na semana. Constatou-se ainda que 92,7% (n=177, p=0,817) não eram tabagistas e que, dos insatisfeitos, 85,7% (n=36, p=0,014) não praticam atividade física ao menos 5 vezes por semana.

## DISCUSSÃO

Referente à faixa etária, 45,1% apresentaram-se com idade entre 30 a 39 anos, semelhante a um estudo em que houve predomínio da mesma faixa em 37,6% da amostra.<sup>6</sup>

Em relação ao sexo, encontrou-se predomínio de homens (58,7%) como em outras duas pesquisas científicas com valores de 62,4% e 65,6% para o sexo masculino. Situação diferente foi verificada apenas em uma pesquisa em que se encontrou predomínio de mulheres em 69%. No tocante ao estado civil, 71,2% era casado, situação de predomínio idêntica a todos os estudos consultados.<sup>6-8</sup>

O tempo de atuação profissional verificado com maior frequência foi o de 10 a 19 anos em 27% dos entrevistados. Outros estudos mostraram população jovem, composta em um deles por 41% dos entrevistados com menos de 5 anos de formados e, e outro com 16,1 anos de profissão dos que compuseram a amostra.<sup>7,8</sup> Em relação à maior titulação acadêmica referida, mostrou-se o título de especialista em anestesiologia como maior titulação para 79,4% (n=195), seguido pelo título superior em anestesiologia, com 9,4% (n=22). Constatou-se ainda que 7,3% (n=17) tinham mestrado completo ou em andamento, 3,9% (n=9), doutorado ou pós-doutorado completos ou em andamento, o que configurou semelhança com outros estudos que mostraram a mesma proporção de titulação.<sup>6</sup>

Em relação à modalidade de instituição em que atuavam, o presente estudo verificou que apenas 8,3% (n=34) trabalhavam em regime estatutário, e que 75,4% trabalhavam como autônomos ou pessoa jurídica, fato diferente do que se observa no Distrito Federal, onde 17,9% (n=24) trabalham no regime estatutário.<sup>7</sup> Foi possível ainda observar que 43,8% (n=144) trabalhavam em instituições predominantemente privadas. Quanto à qualidade da estrutura de trabalho, 71,6% (n=167) referiram condições boas ou excelentes. Para 28,3% (n=66), a estrutura de trabalho era regular ou ruim. Diversos estudos demonstraram a alta prevalência de doenças ocupacionais entre os anestesiológicos, com taxas bem mais altas que as da população geral. Isso se deve aos fatores de risco, principalmente às condições de trabalhos insalubres.<sup>9</sup> Estudo citado anteriormente apontou que a maioria dos seus profissionais referiram os hospitais seu principal local de trabalho, como um fornecedor de condições boas e adequadas, o que denota que os hospitais se preocupam ou são cobrados a manterem estrutura e equipamentos necessários à boa prática anestesiológica.<sup>6</sup>

Em relação à carga horária semanal, 67,8% trabalhavam até 60 h, situação diferente da encontrada

em Minas Gerais, onde 44% disseram trabalhar entre 60 e 80 h semanais.<sup>6</sup>

A renda salarial mais frequente foi a faixa de R\$ 10 mil a R\$ 29 mil para 50,6% (n=118), o equivalente a aproximadamente 10-29 salários mínimos, valor que difere do encontrado em outro estudo que encontrou faixa entre 21-31 salários mínimos para 36% dos anesthesiologistas. Isso ocorreu, talvez, porque a amplitude da faixa salarial avaliada fosse menor.<sup>10</sup>

A frequência verificada dos profissionais que realizam plantões noturnos foi de 75,1% (n=175), condição comum em outros estudos (83,5%), e de (79,7%), apontando que é comum a prática de plantões, possivelmente para incrementar a renda mensal ou para cumprir escala determinada pelo serviço, sendo que o compromisso do plantão é importante preditivo na decisão de aposentadoria precoce por anesthesiologistas mais velhos.<sup>6,8,11,12</sup>

No âmbito da satisfação profissional, 82% (n=191) informaram sentir-se satisfeitos profissionalmente, e 81,7% (n=256) hipoteticamente fariam novamente especialização em anesthesiologia. Um estudo internacional composto por anesthesiologistas mostrou comprometimento da satisfação profissional, variando entre 12,3% e 41,4% dos ouvidos.<sup>13</sup>

Em relação à amostra geral, há variáveis não avaliadas por nenhum outro estudo brasileiro: 76% (n=177) consideram-se atualizados em seu trabalho, 51,5% (n=120) estudavam com regularidade, 61,4% (n=143) frequentaram algum congresso há menos de 1 ano e 69,1% (n=161) desempenhavam suas atividades na capital, fato que mostra a aglomeração nesta região.

A respeito da contribuição previdenciária, verificou-se que 92,7% realizava contribuição previdenciária, social ou privada. Verificou-se ainda que 73% acreditavam ser possível se aposentar, demonstrando frequência de 55,8% de intenção em encerrar suas atividades profissionais aos 60 anos ou mais, fato que poderia ter correlação com boa satisfação profissional.<sup>13</sup>

Dos inquiridos, 76% (n=177) afirmaram não tirarem férias integrais por 30 dia. Apenas um estudo abordou tal variável, referindo que 88% (n=118) dos entrevistados haviam tirado férias no último ano.<sup>7</sup>

Com base nos questionários, verificou-se que 59,7% (n=139) dos anesthesiologistas do estudo sentiam-se rotineiramente estressados, e que 15,5% (n=36) tinham se sentido deprimidos ultimamente. Para 50,2% (n=117), o relacionamento familiar era tido como bom, 14,6% (n=34) referiram já terem experimentado pensamentos suicidas, 55,8% (n=130) não possuíam boa qualidade do sono e 24% (n=56) faziam o uso de ansiolítico ou de antidepressivo. Um estudo com 115 anesthesiologistas mostrou que cerca de 50% (n=57) sentiam-se estressados. Destes, 53,04% (n=61) relataram bom relacionamento familiar. Quanto ao sono, estudos ao longo do tempo têm correlacionado a qualidade de sono do profissional com o aparecimento de doenças ocupacionais, mostrando que a sua privação leva à perda de rendimento profissional e redução de sua satisfação profissional. Outros estudos recentes encontraram indícios de fadiga e ideação suicida nesse grupo, sendo as taxas mais

elevadas que as correspondentes à população em geral, mostrando assim a insalubridade a que estão expostos.<sup>14</sup>

Foi possível ainda, verificar que 65,7% (n=153) da amostra consumiam bebida alcoólica de 1-3 vezes na semana, e que 92,7% (n=216) não eram tabagistas. Um estudo consultado encontrou prevalência de fumantes de 13,1% e o consumo de bebida alcoólica em 49,1% de suas amostras.<sup>15</sup>

Em relação à prática de atividade física, 70% (n=163) referiram não praticarem atividades ao menos 5 vezes por semana. Um estudo relatou que 17,9% dos participantes disseram que nunca praticaram, 51,3% disseram praticar atividades às vezes, e 30,8% afirmaram sempre praticar atividade física. Outro estudo apontou que 61,1% (n=82) dos entrevistados praticavam atividade física regular.<sup>7,10</sup>

Especificamente sobre a satisfação profissional, a amostra evidenciou que a faixa etária com menor satisfação profissional foi a de 30 a 39 anos, com 52,4% (n=22) dos profissionais. Verificou-se ainda, na presente amostra, maior insatisfação profissional naqueles com menos de 5 anos de formados (33,3%, n=14). Outro estudo, composto por 442 anesthesiologistas, avaliou os níveis de estresse e satisfação profissional. A faixa etária mais exposta estava entre 41 a 50 anos, verificando, em uma escala de 0 a 10, nível de satisfação de 7,1. <sup>Dois</sup> estudos evidenciaram que a idade e logo, tempo de formação, conferem maior satisfação e proteção contra doenças laborais a médicos anesthesiologistas.<sup>16,17,18</sup>

Homens apresentaram maior frequência de satisfação profissional (62,3%, n=119) das respostas. Os estudos verificados não continham dados comparativos entre a satisfação profissional de homens e mulheres. O que se verificou em alguns trabalhos é que mulheres apresentaram escores significativamente inferiores aos dos homens na avaliação subjetiva geral de qualidade de vida, podendo também se traduzir para menor satisfação profissional.<sup>8,10</sup>

A relação ao estado civil, maior titulação acadêmica referida e satisfação profissional apresentou significância estatística em que 71,2% (n=136) dos que estavam satisfeitos profissionalmente eram casados, contra 71,4% (n=30) dos insatisfeitos. Quanto à titulação, 78,5% (n=150) dos satisfeitos referiram possuir o título de especialista, contra 83,3% (n=35) dos insatisfeitos. Novamente, nenhum dos estudos verificados abordou tal correlação. Verificou-se que a amostra foi composta por predomínio de profissionais sem vínculo empregatício, autônomos. Destes, 40% (n=134) se diziam satisfeitos profissionalmente, contra 42,5% (n=31) de insatisfeitos. Outro estudo baseado em inquérito mostrou maior prevalência de síndrome de burnout em profissionais médicos que trabalhavam em empregos de instituições exclusivamente públicas e com vínculo empregatício de caráter estatutário (50%), sugerindo possível relação com a falta de condições de trabalho do serviço público.<sup>19</sup>

Quanto ao ambiente de trabalho em que tal amostra estava inserida, 60,3% (n=115) dos anesthesiologistas satisfeitos profissionalmente referiam condições boas de estrutura de trabalho. Para 52,4% (n=22) daqueles insatisfeitos, a estrutura de trabalho foi referida como regular. Diversos estudos demonstraram a alta prevalência de doenças

entre os anesthesiologistas, com taxas bem mais altas do que as da população geral. Isso se deve aos fatores de risco. Segundo trabalhos, condições ruins são deletérias, contribuindo para o cenário e diminuindo a satisfação profissional.<sup>6,14</sup>

A presente amostra verificou maior insatisfação profissional naqueles com carga horária semanal entre 40 e 59 horas semanais (53,2%, n=22). Cenário semelhante foi observado em outros estudos, em que cerca de 52% dos médicos exerciam atividades de plantonistas, atividade extenuante e cansativa, principalmente na vigência de situações precárias de estrutura, estando a satisfação profissional negativamente ligada à carga horária, ou seja, quanto mais horas de trabalho, menor a qualidade de vida do profissional.<sup>6,7,10,20</sup>

No quesito remuneração, verificou-se que a maior taxa de insatisfação profissional foi de 71,5% (n=30) e ocorreu naqueles profissionais com remuneração entre R\$ 10 mil a R\$ 19 mil. Carneiro e Gouveia<sup>21</sup> demonstraram em 2004 que 72% dos médicos daquele estudo possuíam remuneração salarial mensal inferior a US\$ 3 mil e 37% US\$ 2 mil ou menos. Esses mesmos profissionais revelaram que estariam satisfeitos com renda mensal de US\$ 4 mil, mostrando assim insatisfação salarial e profissional com remunerações mais baixas.

Daqueles que realizavam plantões noturnos, 73,8% (n=141) se disseram satisfeitos, contra 81% (n=34) insatisfeitos profissionalmente, fato que não configurou significância estatística. Uma variável com significância estatística foi a avaliação daqueles que acreditavam dormir bem, em que 81% (n=34) dos insatisfeitos acreditavam não, contra 50,0% (n=96) dos satisfeitos profissionalmente. Atualmente, estudos têm observado que quanto menor é a qualidade de sono do profissional — principalmente o sono relacionado ao pós-plantão —, menor é a sua qualidade de vida e satisfação profissional. Outros estudos recentes encontraram indícios de fadiga e ideação suicida nesse grupo, sendo as taxas mais elevadas que as correspondentes à população em geral, mostrando assim a insalubridade a que estão expostos.<sup>21,22</sup>

Referente aos hábitos de vida, verificou-se que, dentre os satisfeitos profissionalmente, 66,5% (n=127) praticavam atividade física ao menos 5 vezes por semana. Os não satisfeitos 85,7% (n=36) não praticavam, refletindo assim, sedentarismo da população. Constatou-se também que 70,38% (n=164) referiram consumir álcool. Aqueles com menor satisfação profissional tiveram consumo menor (33,3%, n=14) quando comparado aos satisfeitos. A frequência de tabagismo ficou em 7,29% (n=17), não tendo significância estatística entre o grupo dos satisfeitos ou não. Em um trabalho, a prevalência de fumantes foi de 13,1% e consumo de bebida alcoólica por 49,1%, sendo que o grupo que consumia apresentou indícios de sensação de fadiga e de ideação suicida, com as taxas mais elevadas que as correspondentes à população em geral.<sup>15</sup>

Quanto aos aspectos psicológicos e familiares, observou-se que, na presente amostra, 59,65% (n=139) referiram sentir-se rotineiramente estressados, sendo que 28,7% (n=40) não. Daqueles não satisfeitos

profissionalmente, 66,7% (n=28) referiram bom ou excelente relacionamento familiar, 32% (n=13) disseram sentir-se deprimidos a maior parte do tempo, 19% (n=8) referiram já ter experimentado algum pensamento suicida e 83,3% (n=25) relataram não tirar férias integrais por 30 dias. Uma pesquisa científica composta por 115 entrevistados mostrou que cerca de 50% (n=57) sentiam estar estressados, destes, 53,04% (n=61) relataram bom relacionamento familiar e 82,6% (n=94) sentiam-se satisfeitos profissionalmente.<sup>14</sup>

Ainda em relação a satisfação profissional, este trabalho mostrou que daqueles que se consideravam atualizados profissionalmente, 80,7% (n=154) afirmaram sentirem-se realizados, fato que pode sugerir que satisfeitos profissionalmente buscam mais por conhecimento. A variável frequência de estudo mostrou que 51,3% (n=98) dos satisfeitos estudavam com regularidade.

Observou-se que, dos satisfeitos, 60% (n=11) haviam frequentado congressos há menos de 1 ano. Comparando-se com outro trabalho realizada com egressos de medicina, encontrou-se para variável semelhante (frequência regular em congressos)  $p=0,002$  com IC 95% (1,34-3,06) com Odds Ratio ajustado de 1, sugerindo qualidade de vida boa ou muita boa para esses profissionais.<sup>23</sup>

Encontrou-se ainda que 92,7% (n=177) dos satisfeitos profissionalmente realizavam contribuição previdenciária, seja social, seja privada. Daqueles insatisfeitos, 40,5% (n=17) acreditavam não ser possível se aposentar, demonstrando frequência de 51,7% (n=15) de intenção em encerrarem suas atividades profissionais entre 50 e 59 anos, enquanto os satisfeitos demonstravam essa intenção mais tardiamente, entre 60 anos ou mais em 73,8% (n=118). Estudos apontam que o compromisso do plantão é importante preditivo na decisão de aposentadoria precoce por anesthesiologistas mais velhos.<sup>12</sup>

Por último, 54,8% (n=23) dos insatisfeitos, não fariam novamente especialização em anesthesiologia. O mesmo estudo com egressos de medicina encontrou para tal variável  $p=0,009$  com IC 95% (1,22-4,12) com Odds Ratio ajustado de 2,24, sugerindo qualidade de vida regular, ruim ou muito ruim.<sup>23</sup>

## CONCLUSÃO

A baixa qualidade da estrutura de trabalho, a carga horária elevada, a falta de vínculo empregatício, a baixa remuneração, o sedentarismo, a realização de plantões noturnos e a privação de sono, associados a relação familiar ruim, ambiente e situações estressantes, são fatores que alteram consideravelmente a satisfação profissional do médico anesthesiologista, podendo gerar problemas físicos e psicológicos, fazendo com que percam o interesse por atualizarem-se. Isso também faz com que esses profissionais encurtem suas carreiras.

## AGRADECIMENTOS

Aos colegas anestesiológicos que, em suas vidas corridas e estressantes, encontraram tempo para contribuir com este trabalho.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Escola de Saúde Pública de São José dos Pinhais, PR, Brasil

### Correspondência

Samuel da Rosa Sousa  
Email: sr.sousa@live.com

Conflito de interesse: Nenhum  
Financiamento: Nenhum

### Contribuição dos autores

Concepção: Samuel da Rosa Sousa  
Investigação: Kristian Madeira  
Metodologia: Pedro Gabriel Ambrosio  
Supervisão: Sarah Galatto Cancillier  
Redação (revisão e edição): Claudio Luciano Franck

## REFERÊNCIAS

1. Pitta AM. Hospital: dor e morte como ofício. 1990 ISBN: 978-85-8404-085-8
2. Oddone I (org.). Ambiente de trabalho: a luta dos trabalhadores pela saúde. São Paulo: Mussite, 1986.
3. Vasconcellos MPC. Memórias da saúde pública: A fotografia como testemunha. São Paulo: Mussite, 1995.
4. Callegari-Jacques SM. Bioestatística princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed; 2007.
5. Barbetta PA. Estatística aplicada às ciências sociais. 7 ed. Editora UFSC: Florianópolis, 2011
6. Milone G. Estatística: geral e aplicada. São Paulo: Thomson, c2004.
7. Neves BS, Pinheiro T, Magalhães M. Perfil epidemiológico e ocupacional dos anestesiológicos inseridos no mercado de trabalho de Belo Horizonte, Minas Gerais, em 2010. Rev. Bras. Anestesiol
8. Magalhães E, Oliveira ACMS, Govêia CS, et al. Prevalência de síndrome de burnout entre os anestesiológicos do Distrito Federal. Rev. Bras. Anestesiol.
9. Calumbi RA, Amorim JA, Maciel CMC, Damázio FO, Teles AJF. Avaliação da qualidade de vida dos anestesiológicos da cidade do Recife. Rev. Bras. Anestesiol. [Internet]. 2010 Feb [cited 2020 Jan 05]; 60(1): 42-51
10. Misiolek A, Gorczyca P, Misiolek H, et al. The prevalence of burnout syndrome in Polish anesthesiologists. Anaesthesiol Intensive Ther. 2014;46:155-61.
11. Oliveira S, Lucena, D., Oliveira, H., & Júnior, J. (2011). Avaliação Da Qualidade De Vida Dos Anestesiológicos Da Cidade De João Pessoa. Revista De Ciências Da Saúde Nova Esperança, 9(2), 34 - 39. <https://doi.org/10.17695/revnevol9n2p34-39>
12. Oliveira GF, Barbosa GA, Souza LEC, Costa CLP, Araújo RCR, Gouveia VV. Satisfação com a vida entre profissionais da saúde: correlatos demográficos e laborais. Rev Bioética. 2009; 17 (2): 319-34.
13. Kluger MT, Townend K, Laidlaw T. Job satisfaction stress and burnout in Australian specialist anesthetists. Anaesthesia 2003;58:339-345.
14. Tucker P, Byrne A. The tiring anaesthetist. Anaesthesia. 2014;69:1-13.
15. Koshy RC, Ramesh B, Khan S, et al. Job satisfaction and stress levels among anaesthesiologists of south India. Indian J Anaesth. 2011;55(5):513-517.
16. Sobrinho CLN, Carvalho FM, Bonfim TAS, Cirino CAS, Ferreira IS – Condições de trabalho e saúde mental dos médicos de Salvador, Bahia, Brasil. Cad Saúde Publica, 2006;22(1):131-140.
17. Farley WJ. Addiction and the Anaesthesia resident. Can J Anaesth. 1992;39(5 Pt 2):p. R11-7
18. De Oliveira GS Jr, Ahmad S, Stock MC, et al. High incidence of burnout in academic chairs of anesthesiology: should we be taking better care of our leaders? Anesthesiology. 2011;114:181-93.
19. Shanafelt T. Burnout in anesthesiology - A call to action. Anesthesiology. 2011;114:1-2.
20. Lederer W, Kinzl JF, Trefalt E, et al. Significance of working conditions on burnout in anesthetists. Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50:58-63.
21. Carneiro MB, Gouveia VV. (Orgs.). O médico e o seu trabalho: Aspectos metodológicos e resultados do Brasil. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2004.
22. Oliveira GF. Trabalho e bem-estar subjetivo: compreendendo a situação laboral dos médicos [tese de Doutorado]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2008.
23. Barbosa GA, Andrade EO, Carneiro MB & Gouveia VV - A Saúde dos médicos no Brasil. 2007. Brasília: Conselho Federal de Medicina.
24. Torres AR, Ruiz TM, Swain S, et al. Qualidade de vida e saúde física e mental de médicos: uma autoavaliação por egressos da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Rev. bras. Epidemiol.

## Perfil clínico e audiológico de pacientes submetidos a timpanostomia e inserção de tubo de ventilação

*Clinical and audiological features in patients undergoing tympanostomy tube placement*

José Fernando **POLANSKI**<sup>1,2</sup>, Renata Ançay **LOPES**<sup>1</sup>, Ana Larissa Teruko **ARIMORI**<sup>1</sup>,  
Giovanna Santos **PIEADADE**<sup>1</sup>, Kelly Satiko **MIZUMOTO**<sup>1</sup>, Aristides Schier da **CRUZ**<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A presença de líquido na orelha média pode causar perdas auditivas de condução e atrasos no desenvolvimento da criança. A timpanotomia e colocação do tubo de ventilação é o tratamento para casos em que o acúmulo de secreção é persistente.

**Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico e audiológico dos pacientes submetidos a timpanotomia e colocação do tubo de ventilação. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo e transversal baseado em revisão de prontuários.

**Resultados:** Foram incluídos 69 pacientes que realizaram o procedimento. O sexo masculino correspondeu a 64% e a média de idade foi de 8 anos. Otitis média secretora foi o diagnóstico predominante. Pelo menos uma comorbidade foi encontrada em 63 pacientes, com predomínio de rinite alérgica. A maioria realizou apenas 1 operação. A bilateralidade da colocação do tubo ocorreu em 57%. Amigdalectomia e/ou adenoidectomia foram frequentemente adicionadas. Hipoacusia, roncopatia, prurido nasal, obstrução nasal e respiração oral noturna foram as queixas predominantes. Em relação à audiometria, 68% evoluíram para limiares normais; já na timpanometria 62% mostraram melhora no timpanograma.

**Conclusão:** No tratamento com colocação de tubo de ventilação bilateral houve melhora pós-operatória na audiometria e timpanometria na maioria dos casos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Otorrinolaringologia. Otitis média secretora. Ventilação da orelha média. Audiometria. Membrana timpânica.

### Mensagem Central

A otite média é afecção de elevada prevalência em crianças caracterizada como otites médias agudas, secretoras e crônicas. A patogênese é multifatorial, mas há um fator cuja relevância é significativa: a disfunção da tuba auditiva. A clínica se manifesta por fluido na orelha média e otalgia. Quando há permanência de líquido em orelha média, o foco terapêutico recai sobre a remoção desse líquido e a restauração da audição através do procedimento cirúrgico de timpanotomia e inserção de tubo de ventilação.

### Perspectiva

Muitos dos casos de otite média secretora podem cursar sem clínica evidente; no entanto, na maioria eles apresentaram otite média aguda na primeira infância. A principal razão para inserção de tubo de ventilação é a presença de efusão recorrente ou persiste na orelha média, como também infecções frequentes ou resistência a antibioticoterapia. Desconforto no ouvido, atrasos no desenvolvimento, diminuição da qualidade de vida, perda auditiva, anormalidades craniofaciais também são critérios para intervenção cirúrgica.

### ABSTRACT

**Introduction:** The presence of fluid in the middle ear can cause conductive hearing loss and developmental delays in children. Tympanotomy and ventilation tube placement is the treatment for cases where secretion accumulation is persistent.

**Objective:** To evaluate the epidemiological and audiological profile of patients submitted to tympanotomy and ventilation tube placement.

**Methods:** Observational, retrospective and cross-sectional study based on medical records.

**Results:** 69 patients who underwent the procedure were included. Males accounted for 64% and the mean age was 8 years. Secretory otitis media was the predominant diagnosis. At least one comorbidity was found in 63 patients, with a predominance of allergic rhinitis. Most performed only 1 operation. Bilateral tube placement occurred in 57%. Tonsillectomy and/or adenoidectomy were frequently added. Hypoacusis, snoring, nasal itching, nasal obstruction and nocturnal oral breathing were the predominant complaints. Regarding audiometry, 68% evolved to normal thresholds; in the tympanometry 62% showed improvement in the tympanogram.

**Conclusion:** In the treatment with placement of a bilateral ventilation tube, there was postoperative improvement in audiometry and tympanometry in most cases.

**KEYWORDS:** Otorhinolaryngology. Secretory otitis media. Middle ear ventilation. Audiometry. tympanic membrane.

## INTRODUÇÃO

A otite média é afecção de elevada prevalência em crianças, sendo responsável por grande parte das consultas pediátricas em diversos países.<sup>1</sup> Ela se caracteriza por inflamação da orelha média e inclui espectro de doenças, tais como: otite média aguda, otite média secretora e as otites crônicas.<sup>2,3</sup>

Sua patogênese é multifatorial, mas há um fator cuja relevância é significativa: a disfunção da tuba auditiva.<sup>4</sup> A clínica se manifesta, muitas vezes, pela presença de fluido na orelha média e, nos casos agudos, ela pode cursar com otalgia e outros sintomas.<sup>5</sup> Além disso, a presença de conteúdo líquido na orelha média pode causar perdas auditivas condutivas.<sup>6</sup> Apresentações recorrentes muitas vezes geram danos permanentes à orelha média, podendo levar à perfurações na membrana timpânica e outras alterações definitivas na orelha, além de perdas auditivas.<sup>7</sup> Nos casos de otite média secretora, quando há permanência prolongada de secreção em orelha média, de forma assintomática, mas com perda auditiva do tipo condutiva, a queixa de dificuldade auditiva é a principal fonte para suspeição diagnóstica. A otoscopia, além de exames complementares como a audiometria e a imitanciometria, podem auxiliar na definição do quadro.<sup>8</sup>

Em relação à terapia, para resolução dos casos agudos é indicada a farmacoterapia focada na sintomatologia, além de, muitas vezes, antibióticos orais.<sup>6,7</sup> Quando não há sinais clínicos de infecção aguda, mas ainda há permanência de líquido em orelha média, o foco terapêutico recai sobre a remoção desse líquido e a restauração da audição através do procedimento cirúrgico de timpanotomia e inserção de tubo de ventilação.<sup>5,8</sup> Esse procedimento cirúrgico tem como finalidade a aspiração do líquido em orelha média, removendo-o, e também diminuir novo acúmulo de secreção, pela manutenção da abertura na membrana timpânica, com a inserção do tubo de ventilação.<sup>9</sup>

Assim, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar o perfil epidemiológico e audiológico dos pacientes submetidos à timpanotomia e colocação do tubo de ventilação em serviço médico terciário.

## MÉTODO

Esta pesquisa é um estudo observacional, retrospectivo e transversal, baseada em revisão de prontuários de procedimentos realizados no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (número do parecer: 4.405.943 em 18 de novembro de 2020). Os registros médicos foram acessados no período entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021, quando foram coletadas as informações.

A partir dos prontuários foram categorizados os seguintes aspectos epidemiológicos: idade; sexo; comorbidades; diagnóstico; queixas clínicas que antecederam a operação (informadas pelo paciente ou pelo cuidador); lado da operação, podendo ser unilateral ou bilateral; outras operações realizadas no momento da timpanotomia e inserção de tubo de ventilação; número de operações sequenciais realizadas no mesmo

indivíduo; confirmação do paciente ou do cuidador sobre a melhora da audição após a operação; retorno para acompanhamento otorrinolaringológico pós-operatório. Para avaliação do perfil audiológico foram utilizados audiometria e imitanciometria (timpanometria), antes e no pós-operatório.

Foram incluídos todos os pacientes submetidos a esta operação atendidos pelo serviço no período citado. Foram excluídos aqueles com prontuário ou informações incompletas.

### Análise estatística

Os dados foram tabulados segundo protocolo em planilhas no Microsoft Excel, e então expressos por meio de gráficos e tabelas. As variáveis quantitativas são apresentadas na forma de média e desvio-padrão e/ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas são apresentadas na forma de número e porcentagem.

## RESULTADOS

### Perfil epidemiológico

Durante o período definido foram registrados 69 pacientes que realizaram operação de timpanostomia e inserção de tubo de ventilação sendo que o sexo masculino correspondeu a 44 pacientes (64%). A média da idade foi de  $8 \pm 12$  anos. A mediana foi de 5 anos com intervalo interquartil de 3 - 8 anos. Dos pacientes, 62 (90%) tinham idade inferior a 14 anos (Tabela 1) e 32 (46%) inferior a 5 anos.

TABELA 1 - Distribuição de idades (em anos)

Idade em anos (intervalos)	n	%
0   -15	62	90%
15   -30	2	3%
30   -45	2	3%
45   -60	2	3%
60   -75	1	1%
Total	69	100%

Otite média secretora foi o diagnóstico predominante, presente em 50 dos 69 pacientes (73%). Em ordem decrescente, havia os diagnósticos de: otite média aguda recorrente (n=13); otite média aguda com evolução para mastoidite (n=5); e por trauma (n=1, Figura 1).

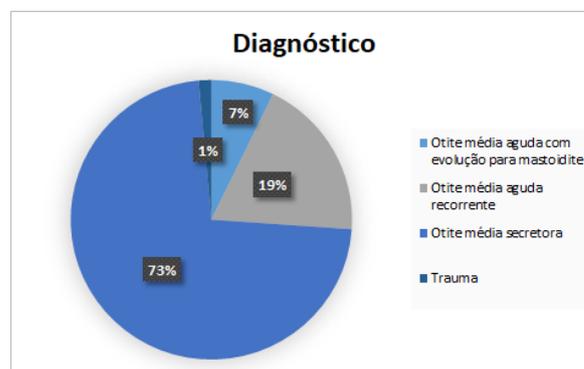


FIGURA 1 - Distribuição dos diagnósticos

Dos 63 pacientes que apresentavam pelo menos 1 comorbidade, rinite alérgica esteve presente em

53 (84%), seguido de asma, bronquite e rinossinite de origem não-alérgica em 7 (11%), 2 (3%) e 2 (3%), respectivamente. Não apresentaram nenhuma comorbidade 6 pacientes (9%).

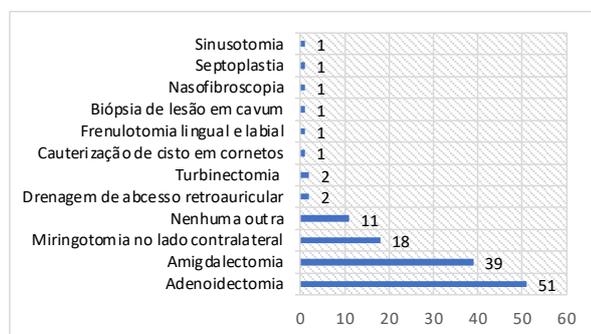
Em relação ao número de timpanotomias e colocação de tubo de ventilação, a média e a mediana foi de 1 procedimento por paciente (DP 0,93) e 11 pacientes (16%) fizeram 2 ou mais operações. Procedimento cirúrgico bilateral foi realizado em 39 (57%) e unilateral em 30 (43%), sendo 18 do lado direito (26%) e 12 do lado esquerdo (17%, Tabela 2).

**TABELA 2** - lado da colocação do tubo de ventilação

Lateralidade	n	%
Bilateral	39	57%
Apenas direito	18	26%
Apenas esquerdo	12	17%
Total	69	100%

Na amostra, 58 pacientes (84%) realizaram alguma outra operação no momento da timpanotomia e colocação de tubo de ventilação. Deles, as mais frequentes foram amigdalectomia (n=39, 67%) e adenoidectomia (n=51, 88%). Trinta e oito dos 58 pacientes realizaram ambas (amigdalectomia e adenoidectomia) durante a operação de ouvido; 18 (31%) realizaram miringotomia isolada no lado contralateral à colocação do tubo de ventilação.

Outros procedimentos menos frequentes foram: sinusotomia; septoplastia; nasofibroscoopia; biópsia de lesão em cavum; frenulotomia lingual e labial; cauterização de císto em cornetos; turbinectomia; e drenagem de abscesso retroauricular (Figura 2).

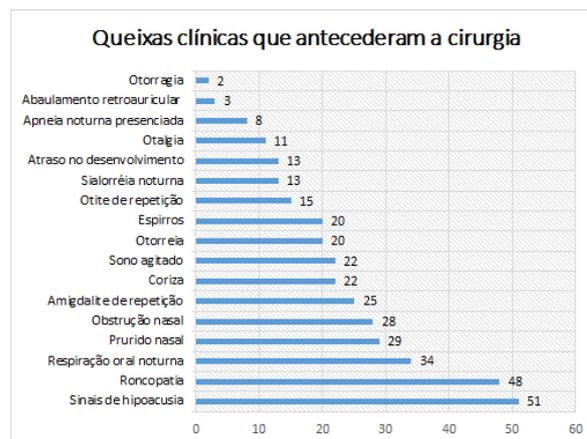


**FIGURA 2** - Outros procedimentos realizados no momento da timpanotomia com tubo de ventilação

Em relação às queixas clínicas informadas pelos pacientes ou cuidadores, 51 (74%) relataram sintomas hipoacusia, 48 (70%) com roncopia e 34 (39%) com respiração oral e atraso no desenvolvimento foi relatado em 13 (19%). Outras queixas frequentes foram: prurido nasal (42%); obstrução nasal (41%); amigdalite de repetição (36%); coriza (32%); sono agitado (32%); otorreia (29%); espirros (29%); otite de repetição (22%); otalgia (16%); sialorreia noturna (19%); apneia noturna presenciada (12%); abaulamento retroauricular (4%); e, otorragia (3%, Figura 3).

Houve percepção e confirmação da melhora da audição pós-operatória relatada pelo paciente ou pelo cuidador em 41 (59%) dos 69 pacientes. No período

estudado, 25 pacientes (36%) não retornaram ao ambulatório para acompanhamento.



**FIGURA 3** - Queixas clínicas dos pacientes antes da operação

### Perfil audiológico

Em relação à audiometria, 22 (32%) dos 69 pacientes realizaram audiometria antes e após a operação. Dos que apresentaram limiares normais bilaterais no pós, 15 (68%) haviam apresentado perda auditiva bilateral ou unilateral antes desta, ou seja, houve melhora completa da audição após a cirurgia. Dos que apresentavam perda auditiva em ambos os lados antes da cirurgia, melhora apenas unilateral após a cirurgia foi identificada em 1 (5%). Em 2 (9%) houve presença de limiares auditivos normais antes e após; e em 4 (18%) houve perda auditiva em ambos os ouvidos antes e após, evidenciando que não houve melhora da audição após o procedimento.

Em relação à timpanometria, 39 (57%) realizaram o exame antes e após. Em 24 (62%) foi observado evolução de curva B (antes) para curva A ou C (após), ou seja, com melhora ao exame. Curva A ou C em ambos os lados antes e após a operação foi encontrada em 5 (13%). Curva B antes e após a operação esteve presente em 5 (13%).

### DISCUSSÃO

Muitos dos casos de otite média secretora podem cursar sem clínica evidente; no entanto, na maioria das vezes, eles apresentaram quadros de otite média aguda na primeira infância.<sup>10</sup> A principal razão para inserção de tubo de ventilação é a presença de efusão recorrente ou persiste na orelha média, como também infecções frequentes ou resistência a antibioticoterapia.<sup>8,11</sup> Desconforto no ouvido, atrasos no desenvolvimento, diminuição da qualidade de vida, perda auditiva, anormalidades craniofaciais também são critérios para intervenção cirúrgica.<sup>5</sup> Nosso estudo encontrou como queixa mais frequente, a hipoacusia, em 51 pacientes (74%). O diagnóstico mais frequente foi o de otite média secretora, mas a operação também foi indicada nos casos de otite média aguda recorrente, otite média aguda com evolução para mastoidite e trauma com evolução para hemotímpano e paralisia facial.

Foram identificadas 13 crianças em que os cuidadores relataram atrasos no desenvolvimento, sendo o mal desempenho escolar e as dificuldades na fala

as queixas mais frequentes. Crianças com presença de efusão na orelha média por longo período ou com graus severos de perda auditiva podem apresentar atrasos no desenvolvimento.<sup>12,13</sup> No entanto, Paradise et al. (2001)<sup>12</sup> concluíram que a inserção precoce ou tardia do tubo não resulta em melhora do desenvolvimento em crianças menores de 3 anos, saudáveis e com efusão na orelha média. Fougner et al. (2017)<sup>14</sup> também não encontraram associação entre o número de episódios de otite média e o desempenho escolar em crianças com 11 anos de idade. Já Rosenfeld, Jang e Tarashansky (2011)<sup>13</sup>, ao avaliarem pacientes em que foram inseridos tubo de ventilação bilateralmente, identificaram que cuidadores de crianças com fatores de risco para desenvolver atrasos relataram melhora na fala, linguagem e aprendizado e/ou desenvolvimento escolar. Homoe et al. (2020)<sup>15</sup>, em revisão, concluíram que há escassez e baixa qualidade de estudos que confirmem a relação da otite média secretora com a qualidade de vida e desenvolvimento.

Em relação ao sexo e idade, a literatura demonstra maior prevalência de inserção de tubo de ventilação no sexo masculino e nas idades entre 2 e 3 anos de idade.<sup>16,17</sup> O nosso estudo demonstrou que o procedimento também foi mais frequente em meninos, com a média de idade de 8 anos e mediana de 5.

Um outro achado único foi a realização do procedimento em 1 paciente do sexo masculino, de 19 anos de idade, que foi vítima de trauma. Ele foi admitido no pronto atendimento do hospital após acidente automobilístico com trauma cranioencefálico grave e fratura de base de crânio. Evoluiu com queixa de otalgia e hipoacusia bilateral, com presença de hemotímpano e paralisia facial grau 4 à direita, tendo sido realizado timpanotomia e inserção e tubo de ventilação para tratamento. Sobre essa situação, a literatura descreve que pacientes politraumatizados, com desenvolvimento de hemotímpano devem receber atenção especial e acompanhamento com otorrinolaringologista.<sup>18</sup>

A nossa pesquisa evidencia grande número de pacientes que apresentavam comorbidades: rinite alérgica (77%), asma (10% da amostra) e casos de bronquite e rinosinusite crônica (ambas representando 3% cada). Quando pesquisado sobre a presença de outros fatores de risco associados ao aumento da chance de ser submetido ao procedimento, foi encontrado que a única comorbidade associada seria a presença de malformações craniofaciais.<sup>19</sup> Na nossa amostra não teve malformações craniofaciais.

Sobre a realização do procedimento mais de uma vez, Boston et al. (2003)<sup>19</sup> encontraram taxa de 20% de pacientes que fizeram 2 ou mais operações. Na nossa amostra, 16% foram submetidos a mais de 1 procedimento. O motivo da reoperação geralmente se relacionava à queda precoce do tubo de ventilação e recorrência do problema. Sobre a uni ou bilateralidade, neste estudo a maioria realizou o procedimento bilateralmente (57%). Esse achado está de acordo com a pesquisa de Wenzel<sup>20</sup>, que demonstra predominante comprometimento bilateral em sua amostra.

Já com relação aos procedimentos combinados, Hu, Patel e Shingar (2015)<sup>21</sup> concluíram que de 34 pacientes

submetidos à operação, a adenotonsilectomia adjuvante foi realizada em 14 (41%) e 3 apenas adenoidectomia adjuvante. Neste estudo encontrou-se maior frequência de adenotonsilectomia adjuvante (n=38, 66%). Se avaliado apenas a adenoidectomia adjuvante, ela foi realizada em 88% dos pacientes.

A miringotomia isolada no lado contralateral a colocação do tubo de ventilação foi encontrada com frequência na nesta amostra. Ela apresenta menores complicações e danos a membrana timpânica, mas a inserção do tubo oferece resultados mais confiáveis em curto prazo e melhora na ventilação da orelha média, tornando-o preferível quando se objetiva minimizar a recidiva.<sup>5</sup> Mandel et al. (1992)<sup>22</sup> não identificaram vantagem no quesito tempo com efusão e número de episódios de otite média aguda ao comparar miringotomia isolada ou miringotomia com colocação de tubo de ventilação, porém, confirma que há benefícios em relação a complicações pós-cirúrgicas.

Na nossa amostra houve melhora da audição, de forma subjetiva, ou seja, relatada pelos pacientes ou cuidadores, em 41 casos (59%). Porém, 25 (36%) não retornaram para acompanhamento ambulatorial pós-cirúrgico. Dos artigos pesquisados não havia informações sobre confirmação subjetiva de melhora da audição após o tratamento cirúrgico, mas alguns também apresentam limitações por perda de acompanhamento. É necessário enfatizar a importância do acompanhamento de rotina, sendo este necessário para avaliar se os tubos estão tópicos, se houve melhora clínica e até mesmo a presença de complicações. Para isso, o cuidador ou o paciente devem ser orientados em relações aos cuidados e retorno.<sup>8,13</sup>

Quando a audição foi avaliada objetivamente através de exame audiométrico, houve melhora completa da audição após a operação em 68% dos pacientes. Porém, somente 22 (32%) realizaram audiometria antes e após. Segundo diretriz da American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, há recomendações de 1 teste de audição adequado para idade antes da operação. Além disso, ressalta a importância do teste pós-operatório para confirmar a resolução do quadro, sendo importante avaliação para nova intervenção ou determinação de outras causas da perda auditiva.<sup>8</sup> Hong, Kim e Chung (2014)<sup>16</sup>, ao analisarem a audição em longo prazo por meio da audiometria tonal em pacientes com otite média secretora que realizaram operação de colocação de tubo de ventilação, concluíram que houve melhora, porém tiveram dificuldades em avaliar objetivamente, pois, em muitos casos, também não houve retorno para a realização do exame. Whittermore et al. (2016)<sup>23</sup> encontraram em 1.395 pacientes (61,3%), de um total de 2.274, que realizaram avaliação audiométrica pré e pós-operatória, sendo que aproximadamente 80% tinham algum grau de perda de audição pré-operatória, e 74,3% alcançaram audição normal após a operação.

Por outro lado, houve 4 pacientes do estudo que não tiveram melhora auditiva na audiometria e, sobre isso, a literatura trás referências que demonstram o acompanhamento longitudinal dos pacientes e que avaliam a recorrência de inserção de tubos de ventilação.

Nos casos de evidente piora da audição, é suposto que o tubo de ventilação já não estivesse mais na membrana timpânica e, portanto, com chance aumentada de recorrência do caso.<sup>16,24</sup>

A diretriz da citada academia aconselha que a imitanciometria deva ser realizada após a realização ou tentativa de otoscopia pneumática nos pacientes em que ainda permanece a suspeita de otite média secretora.<sup>5</sup> Na literatura, há pouca informação sobre otite média e imitanciometria, não sendo critério para inserção de tubo de ventilação; porém, é método útil para avaliação de efusão na orelha média. Em estudo realizado com 125 crianças entre 5 e 7 anos com história de otite média, foi demonstrado que, após 3 meses, 49 delas (19,6%) possuíam a curva B no timpanograma, sendo este geralmente associado à perda auditiva.<sup>25</sup> Dos nossos pacientes, 39 (57%) realizaram imitanciometria antes e após a operação. Deles, a maioria (62%) apresentou melhora da efusão segundo a imitanciometria.

As principais limitações que apontamos sobre a esta pesquisa são o fato dela ser estudo retrospectivo, a ocorrência de prontuários incompletos, a ausência de retorno ambulatorial pós-operatório em muitos dos casos e a escassez de outros estudos que tracem perfil epidemiológico de pacientes em moldes parecidos a este.

## CONCLUSÃO

O perfil dos pacientes que realizaram a operação é principalmente de meninos, cuja comorbidade mais frequente era rinite alérgica, e a queixa clínica principal de hipoacusia. Operações adjuvantes à timpanostomia e inserção de tubo de ventilação, como adenoidectomia e/ou tonsilectomia, foram associadas com frequência. Dos exames avaliados, tanto na audiometria tonal quanto na imitanciometria, houve melhora dos seus parâmetros no pós-operatório na maioria dos casos.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência

José Fernando Polanski  
E-mail: jfpolanski@gmail.com

Financiamento: não há  
Conflito de interesse: nenhum

### Contribuição dos autores:

Conceituação: José Fernando Polanski  
Análise formal: Aristides Schier da Cruz  
Investigação: Renata Ançay Lopes, Ana Larissa Teruko Arimori  
Metodologia: Kelly Saticó Mizumoto  
Supervisão: José Fernando Polanski  
Redação: Giovanna Santos Piedade  
Redação (revisão e edição): José Fernando Polanski

## REFERÊNCIAS

1. Sih T. Otites médias aguda e recorrente. In: Neto SC. et al. Tratado de Otorrinolaringologia, volume II: otologia e otoneurologia. 2. ed. São Paulo: Roca, 2011:70-83.
2. Bhutta MF. Epidemiology and pathogenesis of otitis media: construction of a phenotype landscape. *Audiol Neurotol.* 2014;19:210-223.
3. Bluestone CD, Gates GA, Tos M et al. Definitions, terminology, and classification of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*2002;111:8-18.
4. Bluestone CD. Recent advances in the pathogenesis, diagnosis, and management of otitis media. *Pediatr Clin North Am.*1981;28:727-755.
5. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion (update). *Otolaryngol Head Neck Surg.*2016;154:1-41.
6. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW et al. et al. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:1-18.
7. Leichtle A; Hoffmann TK, Wigand MC. Otitis media: definition, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Laryngorhinootologie.*2018;97:497-508.
8. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA et al. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:1-35.
9. Kenna MA, Rahbar R. Otitis media with effusion. In: Bailey JB. *Head & Neck Surgery-Otolaryngology*, vol. I, 3rd Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
10. Gates GA, Muntz HR, Gaylis B. Adenoidectomy and otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1992;155:24-32.
11. Marchica CI, Dahl JP, Raol N. What's new with tubes, tonsils, and adenoids? *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52:779-794.
12. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med.*2001;344:1179-1187.
13. Rosenfeld RM, Jang DW, Tarashansky K. Tympanostomy tube outcomes in children at-risk and not at-risk for developmental delays. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*2011;75:190-195.
14. Fougner V, Korvel-Hanquist A, Koch A et al. Early childhood otitis media and later school performance – A prospective cohort study of associations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;94:87-94.
15. Homoe P, Heidemann CH, Damoiseaux RA et al. Panel 5: Impact of otitis media on quality of life and development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*2020;130 Suppl 1:109837.
16. Hong HR, Kim TS, Chung JW. Long-term follow-up of otitis media with effusion in children: Comparisons between a ventilation tube group and a non-ventilation tube group. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:938-943.
17. Bhattacharyya N, Shay SG. Epidemiology of pediatric tympanostomy tube placement in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:600-602.
18. Secchi MM, Moraes JF, Castro FB. Fratura de osso temporal em pacientes com traumatismo crânio-encefálico. *Int Arch Otorrinolaryngol.*2012;16:62-66.
19. Boston M, McCook J, Burke B et al. Incidence of and risk factors for additional tympanostomy tube insertion in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:293-296.
20. Wenzel TM. Avaliação do Emprego de Microeletrocautério na Cirurgia da Otite Média Secretora. 2000. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000.
21. Hu S, Patel NA, Shinhar S. Follow-up audiometry after bilateral myringotomy and tympanostomy tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*2015;79:2068-2071.
22. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD et al. Efficacy of myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J.*1992;11:270-277.
23. Whittemore, KR, Doman BK, Dargie JA et al. Perioperative hearing evaluations for patients undergoing tympanostomy tube placement. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*2016;142:1070-1074.
24. Ferreira MS, Almeida K, Atherino CC. Limiares de audibilidade em altas frequências em crianças com história de otite média secretora bilateral. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73:231-238.
25. Kostic M, Jankes KR, Trotic R. et al. Clinical and audiological findings in children with acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* 2015;135:645-650.

## Acesso venoso subclávio via fossa supraclavicular guiado por ultrassonografia: é opção segura?

*Subclavian venous access via supraclavicular foss guided by ultrasonography: is it a safe option?*

Guilherme VOLTOLINI<sup>1</sup>, Claudio Luciano FRANCK<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A canulação venosa central é técnica cuja execução ainda está associada com complicações mecânicas, trombóticas e infecciosas e a guiada por ultrassonografia parece reduzir a incidência dessas complicações, custos e tempo necessário para realizar o procedimento. No entanto raras evidências apoiam a utilização ultrassonografia para a canulação da veia subclávia via supraclavicular.

**Objetivos:** Avaliar se o acesso venoso subclávio via fossa supraclavicular guiado por ultrassonografia em tempo real é seguro como alternativa para obtenção de acessos venosos profundos.

**Método:** Estudo epidemiológico de intervenção, transversal, caracterizado como ensaio clínico, em pacientes de UTI. As variáveis foram: idade, gênero, peso, lateralidade puncionada, número de tentativas de canulação, tempo entre a obtenção da imagem e acesso da veia, profundidade da veia subclávia em relação à pele e complicações durante a colocação e permanência do cateter.

**Resultados:** Realizou-se acessos em 18 pacientes. A maioria das punções foram obtidas na primeira ou segunda tentativa compondo 72,2% dos procedimentos, com tempo médio para a execução de 9 min. Observou-se predomínio de profundidades entre 0,63 a 1,09 cm com média de 1 cm. A taxa de sucesso foi de 94,4% com 5,6% de complicações correspondente à uma punção arterial. Não houve nenhuma outra complicação mecânica, trombótica ou infecciosa.

**Conclusões:** O procedimento é seguro, executado em 9 min e, em sua maioria, na primeira ou segunda tentativa com 5,6% de complicações, e profundidade a partir da pele de 1 cm.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cateterismo venoso central. Ultrassonografia. Veia subclávia.

### ABSTRACT

**Introduction:** Central venous cannulation is a technique whose execution is still associated with mechanical, thrombotic and infectious complications and ultrasound-guided cannulation seems to reduce the incidence of these complications, costs and time required to perform the procedure. However, rare evidence supports the use of ultrasonography for cannulation of the subclavian vein via the supraclavicular route.

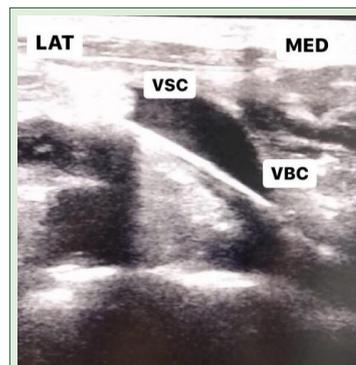
**Objectives:** To assess whether subclavian venous access via the supraclavicular fossa guided by real-time ultrasound is a safe alternative for obtaining deep venous access.

**Method:** Interventional, cross-sectional epidemiological study, characterized as a clinical trial, in ICU patients. The variables were: age, gender, weight, punctured laterality, number of cannulation attempts, time between obtaining the image and accessing the vein, depth of the subclavian vein in relation to the skin, and complications during placement and permanence of the catheter.

**Results:** Accesses were performed in 18 patients. Most punctures were obtained in the first or second attempt, comprising 72.2% of the procedures, with an average time for execution of 9 min. There was a predominance of depths between 0.63 and 1.09 cm with an average of 1 cm. The success rate was 94.4% with 5.6% of complications corresponding to an arterial puncture. There were no other mechanical, thrombotic or infectious complications.

**Conclusions:** The procedure is safe, performed in 9 min and, mostly, in the first or second attempt with 5.6% of complications, and depth from the skin of 1 cm.

**KEYWORDS:** Central venous catheterization. Ultrasound. Subclavian vein.



Visão ultrassonográfica verificando-se o fio-guia no lúmen da veia subclávia (LAT=lateral; MED=medial; VSC=veia subclávia; VBC=veia braquicefálica)

### Mensagem Central

A canulação venosa central é técnica cuja execução ainda está associada com complicações mecânicas, trombóticas e infecciosas, e a guiada por ultrassonografia parece reduzir a incidência dessas complicações, custos e tempo necessário para realizar o procedimento.

### Perspectiva

A obtenção do acesso venoso central subclávio via fossa supraclavicular guiado por ultrassonografia aponta-se como técnica segura executada com tempo médio de 9 min, em sua maioria na primeira ou segunda tentativa, com incidência de complicações menores de 5,6%, e para sua canulação, observou-se profundidade média a partir da pele de 1 cm. O procedimento é seguro e boa alternativa para acesso venoso subclávio.

## INTRODUÇÃO

Descrito em 1952 por Aubaniac, o acesso venoso central é rotineiramente realizado através da técnica proposta por Seldinger representada pela introdução de um cateter venoso de longa permanência através de um fio guia intravenoso.<sup>1,2</sup> Realiza-se a canulação venosa a partir de referências anatômicas bem definidas em sítios venosos calibrosos, como as veias jugular interna, subclávia ou femoral.<sup>3</sup> Suas indicações variam desde monitorização hemodinâmica invasiva, reposição de volume intravascular, administração de medicações, nutrição parenteral, acesso para terapia de substituição renal, ressuscitação cardiopulmonar até como alternativa à impossibilidade de acesso venoso periférico. Recomenda-se realizar o acesso em vias de extremidade superior, devido ao menor risco de eventos trombóticos e infecciosos nestas vias.<sup>4</sup>

As técnicas guiadas por referências anatômicas são amplamente realizadas no ambiente de anestesia, cirurgia e medicina intensiva, porém não são isentas de riscos, associando-se à complicações mecânicas, trombóticas e infecciosas.<sup>5</sup> As complicações podem ser menores como punção arterial, sangramento e hematoma local até complicações maiores, potencialmente graves, como hemotórax, pneumotórax, tamponamento cardíaco, embolismo aéreo, evento trombótico e infecção relacionada ao cateter venoso.<sup>6</sup> Relata-se uma incidência global de complicações em torno de 15%.<sup>5</sup>

Em 1965 uma técnica alternativa de canulação venosa central da veia subclávia pela via supraclavicular foi descrita por Yoffa.<sup>7</sup> Esta técnica sugeria a punção no ponto situado entre a clavícula e a borda lateral do músculo esternocleidomastoideo. Foi descrita como abordagem com baixa incidência de complicações, segura, simples e rápida de executar.<sup>8</sup> No entanto, por motivos não bem esclarecidos, esta técnica tornou-se esquecida e pouco utilizada na prática clínica.<sup>9</sup>

O recurso da ultrassonografia, em tempo real ou para demarcar pontos de referência, mostra-se benéfico no auxílio à cateterização venosa central, na medida em que reduz o risco de complicações, de falhas de canulação e do tempo necessário para executar o procedimento. Desta forma, recomenda-se a capacitação dos profissionais de saúde para ampliar seu uso na prática médica.<sup>10</sup> A ultrassonografia para guiar o acesso da veia jugular interna figura como recomendação atual de primeira linha de abordagem.<sup>11</sup> Carecem na literatura pesquisas para abordagem ultrassonográfica da veia subclávia, tanto por via infraclavicular quanto supraclavicular, com relatos mais frequentes na população pediátrica.<sup>12</sup> Desta maneira a punção venosa central por estas vias segue preferencialmente realizada mediante técnica guiada por referências anatômicas, proporcionando maior incidência de complicações.<sup>11</sup>

O objetivo deste estudo foi verificar a segurança do acesso venoso subclávio via fossa supraclavicular guiado por ultrassonografia em tempo real.

## MÉTODO

Trata-se de estudo epidemiológico de intervenção, transversal, caracterizado como ensaio clínico, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Geral do Hospital e Maternidade de São José dos Pinhais, PR, Brasil. Seguiu-se as recomendações contidas na Resolução N° 466/12 do Conselho Regional de Saúde do Ministério de Saúde e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em 17/04/2019 sob CAAE 09976919.3.0000.0020 Aos envolvidos disponibilizou-se o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

A amostra foi composta por pacientes internados na UTI.

O critério de inclusão foi idade acima de 18 anos com indicações clínicas de cateterização venosa central. Considerou-se indicações clínicas: necessidade de uso de droga vasoativa ou substâncias irritativas; nutrição parenteral; terapia de substituição renal; monitorização invasiva; necessidade de troca de cateter; e dificuldade na obtenção de acesso venoso periférico.

Os critérios de exclusão foram pacientes que apresentassem contraindicações absolutas ao acesso venoso central. Considerou-se contraindicações absolutas: trauma de clavícula, pescoço ou vasos ipsilaterais ao lado a ser acessado, queimaduras ou sinais de infecção no sítio de punção e pacientes com coagulopatia ativa.

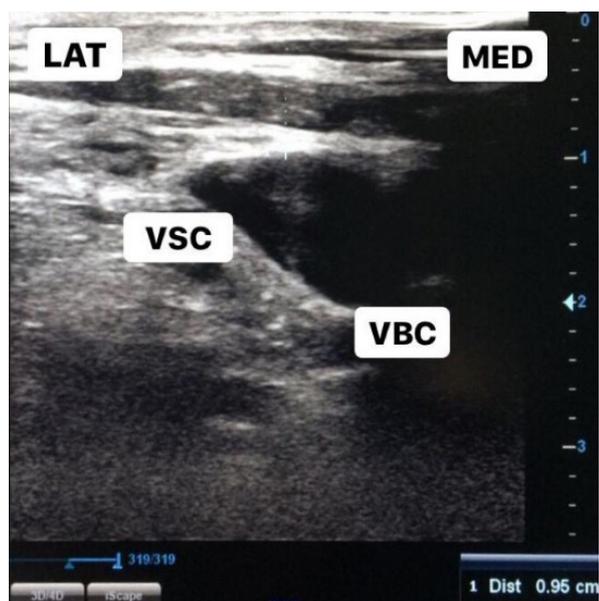
As variáveis de interesse foram sociodemográficas como idade, gênero e peso e relacionadas à técnica de punção, como lateralidade da veia punccionada, número de tentativas de execução, tempo médio para realização do procedimento, profundidade da porção mais superficial da veia subclávia em relação à pele e complicações durante a introdução e permanência do cateter.

Para a realização do procedimento, replicou-se a técnica descrita por Bertini e Frediani (2013)<sup>17</sup> com a modificação no posicionamento dos pacientes, que foram mantidos em decúbito dorsal, em cefalodeclive de 15 graus, com os braços ao longo do corpo, ombros em posição neutra e a cabeça rodada 45 graus para o lado contralateral à punção. Adotou-se este posicionamento por aumentar a distensão venosa e diminuir a incidência de embolia gasosa.

Realizou-se o preparo da pele após o posicionamento adequado do paciente. Iniciou-se com a degermação por fricção com gluconato de clorexidina®, seguido de medidas de barreira máxima com higienização das mãos, uso de gorro, máscara, avental e luvas estéreis. Realizou-se antisepsia com a mesma base alcoólica e sucedeu-se a colocação de campos estéreis. Utilizou-se o equipamento de ultrassom da Mindray Diagnostic Ultrasound System® – Model DC-N3 – Série 6D-4C002769. Manteve-se o equipamento posicionado na diagonal contralateral ao lado a ser punccionado. Utilizou-se o transdutor linear do modelo L12-4 da Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics®. Encobriu-se o transdutor linear com capa de videolaparoscopia estéril e a interface entre transdutor e pele foi irrigada

por solução alcoólica para permitir melhor visualização das estruturas.

Posicionou-se o transdutor no pescoço do lado a ser punccionado, em posição transversal, sobre o músculo esternocleidomastoideo, inicialmente na altura da cartilagem cricoide, para a visualização da veia jugular interna e da artéria carótida. Em seguida o transdutor foi deslizado caudalmente, acompanhando os feixes vasculares, até que a confluência entre veia jugular interna e veia subclávia se fizesse presente, ponto que correspondia ao ângulo entre a clavícula e o músculo esternocleidomastóideo (Figura 1).



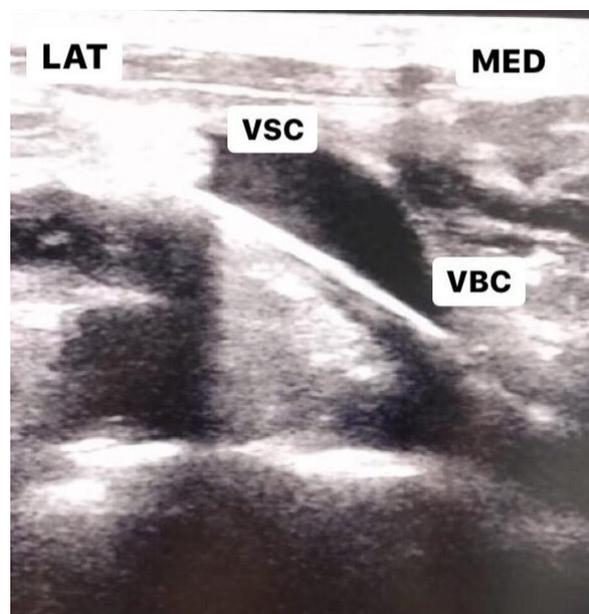
LAT=lateral; MED=medial; VSC=veia subclávia; VBC=veia braquicefálica

**FIGURA 1** - Confluência da veia subclávia com a veia jugular interna na formação da veia braquicefálica

Após obtenção da imagem, realizou-se a mensuração do ponto mais superficial da veia subclávia em relação à pele. Seguiu-se a aplicação subcutânea de 5 ml de lidocaína à 2% sem vasoconstritor para anestesia local do ponto de punção, que se dava à 1 cm do probe linear, e, após, iniciou-se a cronometragem do tempo. Executou-se a punção em plano, de lateral para medial, com a agulha seguindo paralela ao transdutor linear, de modo a observar todo o trajeto da agulha, da pele até a veia, na fáscia cervical profunda, com segurança. Realizou-se a técnica com apenas um operador, sendo necessário interromper temporariamente a visualização contínua das estruturas assim que a veia era punccionada, fio guia introduzido e cateter alocado, com posterior retorno da imagem ultrassonográfica para confirmar a correta inserção do dispositivo. A cronometragem do tempo era interrompida após a introdução do cateter intraluminal (Figura 2).

Realizou-se a fixação do cateter mediante sutura com fio de náilon 3.<sup>0</sup> após aplicação de anestesia local com 3 ml de lidocaína à 2% sem vasoconstritor, e o curativo e cuidados de manutenção foram realizados pela equipe de enfermagem da instituição. Após o término do procedimento realizou-se radiografia de tórax para avaliar a presença de complicações agudas

e o correto posicionamento da ponta do cateter na veia cava superior. Avaliou-se os pacientes diariamente para sinais clínicos de complicações infecciosas, trombóticas e mecânicas enquanto permaneceram com o cateter central. As variáveis foram obtidas, acompanhadas e registradas em prontuário eletrônico da instituição.



LAT=lateral; MED=medial; VSC=veia subclávia; VBC=veia braquicefálica

**FIGURA 2** - Verificação do fio-guia no lúmen da veia subclávia

#### Análise estatística

Os dados foram digitados no programa Microsoft Excell 2016 e a análise foi feita no software Stata versão 12. A descritiva foi realizada com frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e para as variáveis contínuas média, mediana, desvio-padrão e amplitude interquartil. Foram avaliadas as distribuições das variáveis contínuas e categóricas. Para as variáveis contínuas não houve aderência à distribuição Gaussiana, e para as categóricas, ocorreu baixa frequência das variáveis independentes em relação ao desfecho de complicações pós punção subclávia. Para análise inferencial foi adotado o teste Exato de Fisher que se apresentou mais adequado para esta amostra. Na análise final considerase significância estatística  $p < 0,05$ .

#### RESULTADOS

Durante o período de 6 meses de condução do estudo realizou-se punções supraclaviculares em 18 pacientes com a técnica relatada. Elas foram realizadas por um único pesquisador habilitado no uso do aparelho de ultrassonografia. Os dados demográficos são apresentados na Tabela 1 e mostram pacientes divididos igualmente em gênero, com predomínio entre as faixas etárias de 19 a 70 anos com 77,8% dos indivíduos, média de 62,2 anos, e 66,7% dos pacientes pesando acima de 60kg, com peso médio de 70,9 kg. Não houve significância estatística para as variáveis demográficas quando relacionadas ao desfecho complicação.

**TABELA 1** - Ocorrência de complicações pós-punção de acesso venoso central

Variável	n (%)	Complicações		Fischer
		Não n(%)	Sim n(%)	
<b>Sexo</b>				<b>1,000</b>
Masculino	9 (50,0)	9 (100,0)	0 (0,0)	9 (100,0)
Feminino	9 (50,0)	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100,0)
<b>Faixa etária</b>				<b>1,000</b>
19 aos 60 anos	7 (38,9)	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100,0)
61 aos 70 anos	7 (38,9)	7 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)
> 70 anos	4 (22,2)	4 (100,0)	0 (0,0)	4 (100,0)
<b>Peso (kg)</b>				<b>0,611</b>
48 aos 60 kg	6 (33,3)	5 (83,3)	1 (16,6)	6 (100,0)
61 aos 80 kg	7 (38,9)	7 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)
> 80 kg	5 (27,8)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)

As variáveis relacionadas à técnica de punção estão descritas na Tabela 2 e constata-se que houve maior número de punções do lado direito, representando 61% dos procedimentos. Esta diferença ocorreu devido à dominância direita do pesquisador, sem diferença estatística no número de complicações encontradas em relação ao lado esquerdo.

Evidencia-se ainda na Tabela 2, que a maioria das punções foram obtidas na primeira ou segunda tentativa compondo 72,2% dos procedimentos, sendo o número de casos em que foi necessário maior ou igual a três tentativas de 27,8%. O tempo médio de execução da punção foi de 9 min, com cerca de 27,8% dos casos ultrapassando 12 min e apenas 1 caso levando menos de 1 min. Houve apenas 1 caso de falha de punção, que ocorreu por dificuldade na obtenção da imagem adequada para executar a punção. Desta forma infere-se taxa de sucesso de punção de 94,4%.

Com relação à variável profundidade entre pele e veia (Tabela 2), observou-se profundidade mínima de 0,63 cm, com predomínio entre 0,63 a 1,09 cm presente em 66,7% dos casos; a profundidade máxima observada foi de 1,3 cm e a média de 1 cm. Não houve diferença estatística com relação às demais profundidades, quando relacionadas à variável complicação.

**TABELA 2** - Incidência de complicações pela lateralidade, tentativas, tempo e profundidade

Variável	n(%)	Complicações		Fischer
		Não n(%)	Sim n(%)	
<b>Lateralidade</b>				<b>1,000</b>
Direito	11 (61,1)	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (100,0)
Esquerdo	7 (38,9)	7 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)
<b>Tentativas</b>				<b>0,611</b>
1	7 (38,9)	7 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)
2	6 (33,3)	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (100,0)
≥ 3	5 (27,8)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)
<b>Tempo (minutos)</b>				<b>1,000</b>
0,6 a 4	6 (33,3)	6 (100,0)	0 (0,0)	6 (100,0)
4,1 a 12,5	6 (33,3)	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (100,0)
12,6 a 27	5 (27,8)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)
Falha de punção	1 (5,6)	-	-	-
<b>Profundidade (cm)</b>				<b>1,000</b>
0,63 a 0,95	7 (38,9)	5 (85,7)	1 (14,2)	7 (100,0)
0,96 a 1,09	5 (27,8)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)
1,1 a 1,3	6 (33,3)	6 (100,0)	0 (0,0)	6 (100,0)

Quanto à variável complicações, observa-se na Tabela 3 que em apenas uma das punções houve uma complicação mecânica menor, caracterizada por uma punção arterial, o que representa 5,6% dos casos. Ressalta-se que não houve ocorrência de complicações mecânicas maiores, trombóticas ou complicações infecciosas.

**TABELA 3** - Incidência de complicações mecânicas, trombóticas e infecciosas

Complicações	Frequência
<b>Mecânicas menores</b>	
Punção arterial	1 (5,6%)
Hematoma	0
<b>Mecânicas maiores</b>	
Pneumotórax	0
Hemotórax	0
Quilotórax	0
Trombóticas	0
Infecciosas	0
<b>Total</b>	<b>1 (5,6%)</b>

## DISCUSSÃO

Somente nos Estados Unidos mais de 5 milhões de catéteres venosos centrais são inseridos por ano. Embora seu uso seja necessário para diversas indicações clínicas, este procedimento é associado a potenciais complicações que aumentam a morbidade, tempo de internamento hospitalar e custos de tratamento.<sup>5</sup> Conforme preconiza a American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access<sup>4</sup>, existem menores incidências de complicações trombóticas e infecciosas no acesso da veia subclávia quando comparados às veias femoral e jugular interna. Dados semelhantes são observados quando a via supraclavicular é utilizada, segundo Patrick et al.<sup>9</sup> e a incidência de complicações gerais varia de 0-13,3% quando realizada através de referências anatômicas. Sua taxa de sucesso varia de 74-98% como evidenciado no estudo de Czarnik et al.<sup>3</sup> No atual estudo, a incidência de complicações de 5,6% foi abaixo ao descrito para a técnica guiada por referências anatômicas e a taxa de sucesso foi de 94,4%, número condizente com o evidenciado na literatura.

A canulação da veia jugular interna apresenta perfil de complicações mecânicas semelhante ao da veia subclávia, mas taxas ligeiramente menores de complicações maiores como pneumotórax e hemotórax.<sup>4</sup> Possui como desvantagens a maior dificuldade técnica em pacientes obesos devido à demarcação das referências anatômicas<sup>5</sup>, maior variabilidade da relação entre a veia jugular interna e artéria carótida, com possibilidade de sobreposição entre veia e artéria com a rotação do pescoço<sup>10</sup>, maior dificuldade na fixação do cateter, menor mobilidade do pescoço e maior desconforto em longo prazo para o paciente.<sup>13</sup> Em pacientes submetidos à neuroanestesia, pode ainda estar relacionada à estase venosa jugular, diminuição da pressão de perfusão cerebral e aumento da pressão intracraniana.<sup>14</sup> Observou-se profundidade entre a pele e a veia de 0,63 cm a 1,3 cm, com média de 1 cm. Estes valores encontram-se dentro do estimado pelo estudo

de Yoffa<sup>7</sup>, que encontrou profundidades de 0,5 cm a 4 cm, com média de 1,5 cm. Notou-se que a complicação ocorreu no paciente que se encontrava em profundidade de 0,63 cm a 0,95 cm; no entanto, a profundidade não se mostrou estatisticamente associada ao aumento na incidência de complicações.

Neste estudo obteve-se sucesso da punção venosa na primeira ou segunda tentativa em 72,2% dos casos, o que se aproxima da estimativa de 80% encontrada em outros estudos.<sup>3,12</sup> O tempo necessário para a realização do procedimento foi em média de 9 min, tempo este superior ao encontrado por Rhondali et al.<sup>12</sup>, que obteve 100% de sucesso em até 2 punções com tempo médio menor de 5 min. Acredita-se que esta diferença tenha se dado pela preocupação do autor observar o adequado trajeto da agulha durante o procedimento.

Como relatado houve um caso de punção da artéria subclávia durante o procedimento. Sugere-se que esta complicação tenha ocorrido devido à má visualização do trajeto da agulha em direção à veia subclávia, tomando rota posterior e, portanto, em direção à artéria, que não se encontrava visualizada pelo transdutor. Conforme ressaltado por Rhondali et al.<sup>12</sup>, o uso do transdutor de ultrassom em posição longitudinal, como realizado nesta técnica, não permite a visualização simultânea da artéria e veia subclávia, sendo necessário observar o completo trajeto da agulha para diminuir o risco de punção arterial. Após a punção e identificação do conteúdo arterial, houve a retirada da agulha e posterior compressão local. O paciente foi acompanhando nos dias subsequentes e não apresentou complicações relacionadas à punção arterial.

As complicações podem ser divididas em infecciosas, mecânicas e trombóticas. Complicações infecciosas englobam a colonização do cateter, flebite, infecção do ponto de punção, infecção do ponto de tunelização e infecção da corrente sanguínea. Complicações trombóticas são definidas como trombos murais que se estendem do cateter para o lúmen dos vasos, ocasionando oclusão venosa total ou parcial. Complicações mecânicas podem ser divididas temporalmente em imediatas ou tardias e, pelo potencial de gravidade, em menores ou maiores. Complicações mecânicas menores englobam a punções arteriais, hematomas, mal posicionamento e funcionamento do cateter e fratura do cateter. As complicações mecânicas maiores envolvem o pneumotórax, hemotórax, quilotórax e embolismo aéreo e podem necessitar de medidas terapêuticas específicas e imediatas.<sup>15</sup>

Em 2001 ocorreu a descrição do acesso venoso central pela via supraclavicular com auxílio de ultrassonografia. Realizou-se 2 relatos de caso com a descrição técnica da inserção de um cateter de hemodiálise pela veia braquiocéfálica via supraclavicular sob visualização direta, de maneira a superar a oclusão distal dos vasos subclávios presente nos pacientes. As punções ocorreram com sucesso e sem evidência de complicações.<sup>16</sup> Segundo Almeida<sup>10</sup>, com o advento da ultrassonografia na prática clínica e seu uso na aquisição de acessos vasculares superficiais e profundos, houve clara diminuição no risco relativo de falha de punção, incidência de complicações mecânicas e tempo na

execução dos procedimentos de canulação. Estudos subsequentes do uso da ultrassonografia para acesso da veia subclávia ou inominada pela via supraclavicular têm demonstrado, à semelhança do que é visto na canulação da veia jugular interna, diminuição na incidência de complicações, reduzindo-a para menos de 3,7% conforme demonstrado por Bertini e Frediani.<sup>17</sup> A incidência de complicações encontrada neste estudo situou-se em 5,6%, pouco acima do encontrado na literatura. Ressalta-se que não houve casos de complicações mecânicas maiores e potencialmente graves como pneumotórax, hemotórax e quilotórax, e complicações trombóticas ou infecciosas, dado positivo em relação à segurança do procedimento proposto.

## CONCLUSÃO

A obtenção do acesso venoso central subclávio via fossa supraclavicular guiado por ultrassonografia aponta-se como técnica segura executada com tempo médio de 9 min, em sua maioria na primeira ou segunda tentativa, com incidência de complicações menores de 5,6%, e para sua canulação, observou-se profundidade média a partir da pele de 1 cm.

### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Hospital e Maternidade de São José dos Pinhais, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência

Claudio Luciano Franck

Email: claudiolfranck@hotmail.com

Conflito de interesse: nenhum

Financiamento: nenhum

### Contribuição dos autores

Conceituação: Guilherme Voltolini

Metodologia: Claudio Luciano Franck

Revisão e Edição: Guilherme Voltolini, Claudio Luciano Franck

## REFERÊNCIAS

1. Aubaniac R. The subclavian vein puncture--advantages and technique. 1952. *Nutrition*. 1990;6(2):139-40; discussion 141.
2. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953 May;39(5):368-76.
3. Czarnik T, Gawda R, Perkowski T, Weron R. Supraclavicular approach is an easy and safe method of subclavian vein catheterization even in mechanically ventilated patients: analysis of 370 attempts. *Anesthesiology*. 2009 Aug;111(2):334-9.
4. Practice guidelines for central venous access 2020. *Anesthesiology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 30];132(1):8-43. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/132/1/8/108838/Practice-Guidelines-for-Central-Venous-Access>
5. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Mar 20 [cited 2022 Nov 30];348(12):1123-33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra011883>
6. Kocum A, Sener M, Caliskan E, Bozdogan N, Atalay H, Aribogun A. An alternative central venous route for cardiac surgery: supraclavicular subclavian vein catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Dec;25(6):1018-23.
7. Yoffa D. Supraclavicular subclavian venepuncture and catheterisation. *Lancet*. 1965 Sep 25;2(7413):614-7.
8. Cunningham SC, Gallmeier E. Supraclavicular approach for central venous catheterization: "safer, simpler, speedier." *J Am Coll Surg*. 2007 Sep;205(3):514-6; author reply 516-517.
9. Patrick SP, Tijnelis MA, Johnson S, Herbert ME. Supraclavicular subclavian vein catheterization: the forgotten central line. *West J Emerg Med*. 2009 May;10(2):110-4.

10. Almeida CES de. Vascular access: the impact of ultrasonography. *Einstein* (Sao Paulo). 2016;14(4):561–6.
11. Stachura MR, Socransky SJ, Wiss R, Betz M. A comparison of the supraclavicular and infraclavicular views for imaging the subclavian vein with ultrasound. *Am J Emerg Med*. 2014 Aug;32(8):905–8.
12. Rhondali O, Attouf R, Combet S, Chassard D, de Queiroz Siqueira M. Ultrasound-guided subclavian vein cannulation in infants: supraclavicular approach. *Paediatr Anaesth*. 2011 Nov;21(11):1136–41.
13. Helmkamp BF, Sanko SR. Supraclavicular central venous catheterization. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Dec 1;153(7):751–4.
14. Tomar GS, Chawla S, Ganguly S, Cherian G, Tiwari A. Supraclavicular approach of central venous catheter insertion in critical patients in emergency settings: Re-visited. *Indian J Crit Care Med*. 2013 Jan;17(1):10–5.
15. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang FL. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;2012(3):CD004084.
16. Lau TN, Kinney TB. Direct US-guided puncture of the innominate veins for central venous access. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 May;12(5):641–5.
17. Bertini P, Frediani M. Ultrasound guided supraclavicular central vein cannulation in adults: a technical report. *J Vasc Access*. 2013;14(1):89–93.

## Dispositivo intrauterino de levonorgestrel como medida profilática de doenças endometriais em pacientes em hormonioterapia no câncer de mama

*Intrauterine device of levonorgestrel as prophylactic measure of endometrial diseases in patients undergoing breast cancer hormonotherapy*

Helena Maria Prado **DOMINGUES**<sup>1</sup> · Gabriella Micheten **DIAS**<sup>1</sup> · Eduarda Menin da **SILVA**<sup>1</sup> · Eduardo Von Muhlen Colini **GONÇALVES**<sup>2</sup> · Gabriela Gracia **MALINOSKI**<sup>1</sup> · Glória Maria **NASSAR**<sup>1</sup> · Naiany Olivotto **MARTINS**<sup>1</sup> · Richam Gaze **HAJAR**<sup>1</sup> · Valentina Lima Cartaxo da **SILVA**<sup>1</sup> · Gerson **RIGHETTO**<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama é a doença que mais atinge mulheres mundialmente e um de seus tratamentos consiste na hormonioterapia.

**Objetivo:** Revisar o uso de tamoxifeno, o efeito protetivo endometrial do sistema intrauterino de levonorgestrel, bem como correlacioná-lo com a utilização do medicamento.

**Método:** Foi realizada revisão integrativa sobre o assunto no PubMed e Scielo usando os descritores “endométrio, levonorgestrel, tamoxifeno, eventos adversos, câncer de mama”.

**Resultado:** Dos 882 artigos, apenas 11 respeitaram os critérios de inclusão e exclusão do artigo. O tamoxifeno é medicamento utilizado nessa abordagem terapêutica; porém, um dos seus efeitos é aumentar a proliferação celular no endométrio, podendo favorecer o aparecimento de doenças endometriais.

**Conclusão:** O efeito protetivo endometrial do levonorgestrel pode se estender em pacientes tratadas com tamoxifeno.

**PALAVRAS-CHAVE:** Endométrio. Levonorgestrel. Tamoxifeno. Eventos adversos. Câncer de mama.

### Mensagem Central

O uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel é fator protetor do endométrio em pacientes em tratamento com tamoxifeno pelo mecanismo de atrofia endometrial, atuando como medida profilática das doenças uterinas propiciadas pela hormonioterapia.

### Perspectiva

Os estudos disponíveis demonstram efeito protetor do dispositivo intrauterino de levonorgestrel no endométrio de pacientes em tratamento hormonal, visando que o tamoxifeno habitualmente causa alterações endometriais pela afinidade do seu produto aos receptores estrogênicos. A promoção de atrofia epitelial associada ao comprometimento dos receptores pelo DIU tem potencial para utilização como profilaxia de pólipos e tratamento de hiperplasia endometrial atípica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the disease that most affects women worldwide and one of its treatments consists in the use of hormone therapy.

**Objective:** To review the use of tamoxifen, the endometrial protective effect of the intrauterine levonorgestrel system, as well as correlate it with the use of the drug.

**Method:** An integrative review was carried out in the PubMed and Scielo websites using the descriptors “endometrium, levonorgestrel, tamoxifen, adverse event, breast cancer”.

**Results:** From 882 articles, only 11 met the inclusion and exclusion criteria of the article. Tamoxifen is one of the drugs used in this therapeutic approach, but one of its effects is to increase cell proliferation in the endometrium, which may favor the appearance of some endometrial diseases.

**Conclusion:** The endometrial protective effect of levonorgestrel seemed to extend in patients treated with tamoxifen.

**KEYWORDS:** Endometrium. Levonorgestrel. Tamoxifen. Adverse event. Breast cancer.

## INTRODUÇÃO

O tratamento adjuvante sistêmico em mulheres com câncer de mama com receptor hormonal positivo, chamado de hormônio terapia, é norteado por duas drogas moduladoras: o anastrozol, utilizado pré-menopausa, e o Tamoxifeno, indicado para pacientes pré e pós menopausa, independentemente do uso de quimioterapia.<sup>1,2</sup>

O tamoxifeno é um medicamento modulador seletivo de receptores de estrogênio e atua causando o bloqueio desse hormônio em alguns tecidos e mimetizando sua ação em outros. Usado como terapia associada às demais, essa droga bloqueia o estrogênio nas células mamárias, sendo eficiente no tratamento e redução dessas neoplasias hormônio-responsivas.<sup>1</sup>

Como o medicamento é difundido pelo organismo, ele simula o efeito do estrógeno no útero e promove a proliferação das células endometriais, além do estroma subepitelial, obstruindo o lúmen glandular e aumentando o risco de câncer de endométrio, alterações císticas e patologias uterinas. O risco de câncer endometrial não está ligado às doses diárias, mas sim, ao uso cumulativo do medicamento.<sup>1</sup>

No que concerne os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel, entende-se que este libera de forma constante o composto na cavidade uterina e leva à supressão do crescimento endometrial, sendo importante como fator protetivo do endométrio.<sup>2</sup>

## MÉTODO

Foi desenvolvida revisão integrativa de acordo com Souza, Silva e Carvalho (2010).

Na primeira etapa, definiu-se a pergunta norteadora 'Qual o efeito protetor do dispositivo intrauterino de levonorgestrel no endométrio de pacientes em uso de Tamoxifeno?' usando a ferramenta PICO, e o 'O uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel como medida profilática de doenças endometriais em pacientes em hormonioterapia de câncer de mama.

Na segunda etapa, foi realizado a busca de artigos nas bases de dados PubMed e Scielo usando os descritores 'endometrium, levonorgestrel, tamoxifen, adverse event e breast cancer', e o booleano AND. Após isso, a sequência de filtros usados foram: últimos 10 anos (2017-2022), idiomas (português e inglês) e textos completos.

Na terceira etapa foram definidos os critérios de inclusão e exclusão. Os de inclusão foram trabalhos que abordassem a pergunta norteadora; que falassem sobre o tratamento do câncer de mama especificamente; que fossem sobre o dispositivo intrauterino de levonorgestrel; e que usassem o tamoxifeno ou anastrozol no tratamento. Os de exclusão foram artigos que tratassem de outros tipos de dispositivos intrauterinos (exceto levonorgestrel endoceptivo); que usassem outras medicações que não tamoxifeno; outras complicações do tamoxifeno fora do endométrio; outros tipos de anticoncepcionais de longa duração (exceto levonorgestrel endoceptivo); outros métodos protetores de hiperplasia endometrial (exceto

levonorgestrel endoceptivo); e que abordassem outros tipos de câncer que não fosse o de mama.

Na quarta etapa se fez a pesquisa na Prática Baseada em Evidência, sendo determinado o nível 3 para seleção dos artigos. No PubMed, a pesquisa inicial usou os descritores resultando em 772 artigos; destes, permaneceram 140 após aplicação do filtro dos anos e 87 artigos após o filtro do texto completo. Trinta e cinco artigos foram escolhidos pelos títulos, destes 27 ficaram para leitura dos resumos e 15 separados para leitura completa. Para compor esta revisão foram usados 10 artigos quando aplicado os critérios de inclusão e exclusão. Pelo Scielo foram analisados 110 artigos; destes 36 foram selecionados pelos títulos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, dos quais 20 foram lidos os resumos e 7 escolhidos para leitura completa. Apenas 2 artigos foram usados para compor esta revisão. Esta etapa foi sintetizada em fluxograma (Figura).

Na quinta etapa concluiu-se que mais trabalhos com Prática Baseada em Evidência nível 3, no mínimo, deviam ser utilizados, uma vez que havia poucos estudos que fossem focados no efeito protetor do levonorgestrel endoceptivo durante o uso de tamoxifeno no tratamento do câncer de mama, principalmente em mulheres pós-menopausa.

Na última etapa, objetivou a síntese do conhecimento adquirido nos resultados da pesquisa.

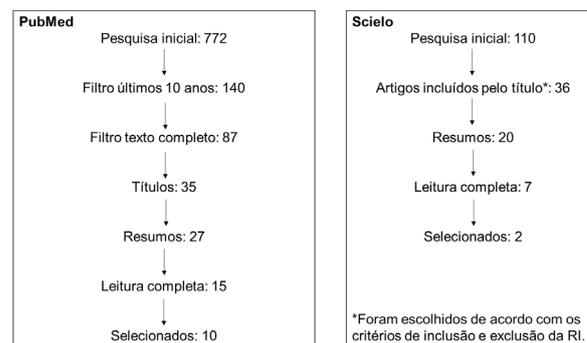


FIGURA - Fluxograma metodológico

## RESULTADOS

O câncer (CA) de mama é o segundo mais comum no mundo, e tende a aumentar seus índices conforme a evolução da humanidade. Analisadas as experiências de adoecimento por CA de mama de mulheres em tratamento no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro, argumenta-se que parte da experiência das mulheres entrevistadas foi construída pela interação entre a convivência familiar e o apoio de diferentes significados culturais da doença e da feminilidade, negociando sentidos para entidades biomédicas.<sup>3</sup>

O estudo resulta de uma pesquisa qualitativa de inspiração etnográfica, que entrevistou mulheres em tratamento de CA de mama ao longo de 2015. Tais depoimentos trazem a discussão entre a interação da sociedade com as entidades biomédicas para a

significação do CA no Brasil entre as décadas de 1990 e 2010.<sup>3</sup>

Os principais fatores de risco ao desenvolvimento do CA de mama são os endócrinos, genéticos-hereditários, hábitos de vida e o próprio envelhecimento; salienta-se mutações de BRCA1 e 2 no evoluir do CA de mama, onde apenas um alelo mutado é capaz de inativar genes de supressão tumoral. Entretanto, os fatores hereditários se sobrepõem, sendo necessária a testagem em mulheres com histórico familiar.<sup>4</sup>

Indivíduos de sexo masculino não estão imunes, porém, por ser menos comum, é frequente o diagnóstico em estadios avançados, sendo importante ficar atento a ginecomastia, lesões inflamatórias, sarcoma e metástase da mama.<sup>4,5</sup>

O tamoxifeno, previamente utilizado como método contraceptivo na década de 60, pode ser utilizado para tratamento de CA de mama após cientistas estudarem suas moléculas e perceberem seu fator antiestrogênico.<sup>6</sup>

Tal composto reduz o risco de recorrência da doença em mulheres com receptores hormonais positivos. Seu efeito colateral é o aumento do risco de sangramento pós-menopausa, pólipos endometriais, hiperplasia e CA endometrial. Em contrapartida, o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) causa profunda supressão endometrial.<sup>2,3</sup>

Esta revisão sistemática considerou a evidência de que o SIU-LNG previne o desenvolvimento de patologia endometrial em mulheres que utilizam o tamoxifeno como terapia endócrina adjuvante para tratamento de CA de mama. Não há evidências claras e disponíveis de que o SIU-LNG afete o risco de recorrência do CA de mama ou mortes relacionadas a então neoplasia. Estudos maiores são necessários para avaliar os efeitos do SIU-LNG na incidência de CA de endométrio e para determinar se esse pode ter impacto no risco de eventos secundários ao CA de mama.<sup>2</sup>

Estudo clínico randomizado demonstrou benefícios na prevenção de novos pólipos pelo uso de tamoxifeno e SIU-LNG, o que não influencia na reincidência ou morte por CA de mama, porém com manutenção da proliferação - sem diferença em atrofia ou hiperplasias, em relação ao endométrio.<sup>7,8</sup>

Isto posto, as evidências disponíveis de efeitos adversos, custo e disponibilidade geral são insuficientes e, conseqüentemente, há necessidade de estudos randomizados controlados (RCTs) estabelecendo principalmente níveis sistêmicos de progesterona no uso de DIU.<sup>8,9,10</sup>

## DISCUSSÃO

O CA de mama é uma doença heterogênea, de causa multifatorial e aspectos patológicos distintos. São diversos os riscos para o desenvolvimento da neoplasia, sendo elevado quando há histórico de acometimento pré-menopausa em familiares de primeiro grau, antecedentes hiperplásicos epiteliais atípicos, neoplasia lobular in situ e suscetibilidade genética comprovada por mutação de BRCA1-2.<sup>3</sup>

Seu diagnóstico é realizado por análise histopatológica, cujo laudo deve conter as características do tumor: tamanho, tipo, grau histológico, status linfonodal. Além da avaliação de margens de segurança para cirurgia de ressecção, marcadores de prognóstico e preditivos por imunohistoquímica.<sup>3,4</sup>

TABELA 1 - Síntese dos artigos incluídos

Número de artigos	Título	Autores	Tipo de estudo	Objetivos	Periódico
1	Triagem do câncer nos Estados Unidos, 2014. Uma Revisão das Diretrizes Atuais da Sociedade Americana do Câncer e Questões Atuais na Triagem do Câncer	Robert A. Smith, PhD; Deana Manassaram-Baptiste, PhD; Durado Brooks, MD, MPH; Vilma Cokkinides, PhD; Mary Doroshenk, MA; Debbie Saslow, PhD; Richard C. Wender, MD; Otis W. Brawley, MD	Meta-análise	Observar o câncer de SCA, a partir da descrição das diretrizes atuais; além da indicação das questões atuais moldando a triagem para câncer de mama, colorretal e de pulmão.	A Cancer Journal for Clinicians
2	Efeito do tamoxifeno no endométrio pós-menopausa	T Kalampokis, C Sofidis, C Anastasopoulos, E Boutas, S Mellou, A Kondi-Pafitis, E Kalampokis, D Botsis, N Salakos	Estudo retrospectivo	O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tamoxifeno no endométrio de 45 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, evidenciado por métodos histoscópicos, ultrassonográficos, histológicos e por investigação imunohistoquímica da expressão de Bcl-2 e Ki67.	Eur J Gynaecol Oncolog
3	Sistema intrauterino de levonorgestrel para proteção endometrial em mulheres com câncer de mama em uso adjuvante de tamoxifeno	Sally Ad Romero, Katie Young, Martha Hickey, H Irene Su	Revisão sistemática	Determinar a eficácia e segurança do sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) em mulheres na pré e pós-menopausa que tomam tamoxifeno adjuvante após câncer de mama para os resultados de patologia endometrial e uterina, incluindo sangramento vaginal anormal ou spotting e eventos secundários de câncer de mama.	Cochrane Library
4	Além das classificações biomédicas: experiência em câncer de mama no Brasil, 1990-2015	Carlos Barradas, Luiz Antonio Teixeira, Luiz Alves Araújo Neto	Relato de caso	Analisar a experiência do adoecimento de câncer de mama em mulheres em tratamento.	Manguinhos
5	Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7	Mariana Colombini Buranello, Isabel Aparecida Porcatti de Walsh, Gilberto de Araújo Pereira, Shamyry Sulvan de Castro	Estudo analítico retrospectivo	Objetiva-se determinar a prevalência de mulheres com risco de desenvolvimento de câncer de mama pelo histórico familiar em Uberaba (MG), e essa prevalência nas diferentes condições socioeconômicas e epidemiológicas.	Saúde debate
6	Toxicidade e efeitos adversos do Tamoxifeno e outras drogas antiestrogênicas	Gênio Yang; Somaira Nowshheen; Khale dAziz; Alexandros G Georgakias	Meta-análise	Analisar o papel do Tamoxifeno no tratamento do câncer de mama, incluindo mecanismos e efeitos colaterais.	Pharmacol Ther

A partir disso, faz-se o estadiamento do tumor na classificação TNM (T: tumor; N: linfonodo; M: metástase) e define-se o seguimento do tratamento. Em relação às modalidades terapêuticas, têm-se três principais: 1) cirurgias conservadoras ou não conservadoras; 2) radioterapia para tratamento local e regional após a cirurgia conservadora; 3) quimioterapia para tratamento sistêmico.<sup>4</sup>

A quimioterapia pode ser neoadjuvante para redução de um tumor de irredutível a ressecável ou na tentativa de cirurgia conservadora quando há indicação de mastectomia total. Além disso, pode-se utilizar o tratamento quimioterápico adjuvante quando a paciente apresenta tumor maior que 1 cm, independente da idade, da presença de receptores hormonais, da menopausa ou do status linfonodal.<sup>3</sup>

O tamoxifeno é o anti-estrogênio mais utilizado para tratamento de CA de mama hormônio-dependente. Tal modulador foi sintetizado pela Divisão Farmacêutica da Imperial Chemical Industries PLC com o intuito de ser comercializado como contraceptivo na década de 1960, visto efeito anti-fertilidade em ratos. Todavia, foi comprovado que os ciclos ovulatórios de ratos e humanos possuem diferenças significativas e constatou-

se que, inclusive, seu uso poderia induzir a ovulação em mulheres.<sup>5</sup>

Anos depois foi descoberto que o isômero cis do tamoxifeno é um estrogênio, enquanto sua porção trans possui ação anti-estrogênica, o que explicaria os efeitos colaterais semelhantes à menopausa, como: secura vaginal, calor, sudorese noturna, dor muscular e articular, aceleração do processo de desgaste ósseo, com consequente osteoporose e, provas de aumento de colesterol, devendo ser evitados quando mulheres com doença coronariana.<sup>5</sup>

Diversos estudos foram realizados e sua eficácia contra o CA de mama hormônio-dependente foi comprovada. Pouco tempo após a divulgação das pesquisas acerca da ação do tamoxifeno em mulheres diagnosticadas com CA de mama, vários estudos indicaram seus efeitos genotóxicos e cancerígenos.<sup>5</sup>

O fármaco atua por meio da conversão em 4-hidroxi-tamoxifeno pela enzima CYP2D6 e N-desmetiltamoxifeno pela CYP3A4/5 e 2D6, ambos ainda podem ser convertidos em 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno) que apresenta alta afinidade pelos receptores estrogênicos.<sup>5</sup>

Dessa forma, aumenta a proliferação celular no endométrio, proporcionando o aumento da incidência de patologias uterinas como as hiperplasias, pólipos, miomas, sarcoma e adenocarcinoma.<sup>2</sup>

As alterações endometriais causadas pelo uso do TMX são diferentes das encontradas usualmente. Histologicamente, eles apresentam diferenciação epitelial aberrante, atividade proliferativa e condensação estromal focal periglandular.<sup>2,5</sup>

O sistema intrauterino de levonorgestrel ou mais popularmente conhecido como Mirena®, é um dispositivo intrauterino com formato de T que possui diversas indicações clínicas, sendo algumas delas: contracepção, tratamento de adenomiose, mioma, menorragia, além de ter um efeito protetivo no endométrio em pacientes que realizam reposição hormonal ou que estejam em uso adjuvante de tamoxifeno.<sup>6,7</sup>

Ele funciona por meio da liberação de levonorgestrel - progestagênio derivado da 19-nortestosterona - numa taxa de 20 mcg a cada 24 horas e com durabilidade média de 5 anos.<sup>7</sup>

Um dos efeitos do levonorgestrel é a capacidade de alterar o muco cervical e o fluido uterino tubário, configurando-se como um mecanismo dificultador para a entrada do espermatozoides no útero.<sup>7</sup>

Ademais, é atribuído ao sistema intrauterino de levonorgestrel um efeito protetivo do endométrio, pois induz a atrofia do epitélio glandular e superficial, decidualização das células do estroma endometrial, além de realizar supressão das arteríolas espirais da mucosa e causar espessamento da parede arteriolar.<sup>8,9</sup> Dessa forma, a produção de receptores estrogênicos fica prejudicada e o endométrio perde sua capacidade de resposta aos estrógenos.<sup>7,9</sup>

A partir da propriedade desse progestagênio de se opor à resposta endometrial ao estrógeno, muitos estudos sugeriram o uso desse sistema intrauterino no tratamento alternativo para hiperplasia endometrial atípica e

exploraram a possibilidade de dele diminuir o aparecimento de pólipos em mulheres em uso de tamoxifeno.<sup>6,7,8,9</sup>

Segundo o Wong et al. o sistema intrauterino profilático de liberação de levonorgestrel previne pólipos endometriais em mulheres que estão fazendo o uso de tamoxifeno, entretanto, a função na prevenção da hiperplasia endometrial e adenocarcinoma, bem como seu efeito no risco de recorrência do CA de mama, ainda se mostram incertos.<sup>10</sup>

Além disso, o mesmo vale para os benefícios endometriais, possíveis efeitos colaterais mamários e a definição da população adequada para tal abordagem - uso do SIU- LNG em pacientes com CA de mama em uso de tamoxifeno.<sup>10</sup>

## CONCLUSÃO

O uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel é fator protetor do endométrio em pacientes fazendo uso de Tamoxifeno, visto que auxilia na prevenção das patologias uterinas através de mecanismos como atrofia endometrial, anulando a ação estimulatória do medicamento. Além disso, o levonorgestrel endoceptivo não demonstrou aumento da incidência no câncer de mama e morte recorrente por câncer. Pode-se afirmar com isso, que grandes estudos randomizados do sistema intrauterino de levonorgestrel se fazem necessários para assim descobrir suposto benefício e risco em pacientes com câncer de mama tratadas com medicamento tamoxifeno.<sup>6</sup>

Em suma, as evidências obtidas nos estudos disponíveis até a atualidade indicam que as pacientes em uso de tamoxifeno para tratamento de câncer de mama obtêm benefício importante a partir do sistema intrauterino de levonorgestrel como medida profilática das patologias uterinas propiciadas pela hormonioterapia.<sup>1,6</sup>

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, PR, Brasil.

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

### Correspondência:

Helena Maria Prado Domingues

Email: hmpdomingues@gmail.com

### Contribuição dos autores

Conceituação: Helena Maria Prado Domingues

Análise formal: Gabriella Micheten Dias

Investigação: Eduarda Menin da Silva, Naiany Olivotto Martins

Metodologia: Eduardo Von Muhlen Colini Goncalves, Richam Gaze Hajjar

Administração do projeto: Gabriela Gracia Malinoski

Supervisão: Glória Maria Nassar

Redação (esboço original): Valentina Lima Cartaxo da Silva

Redação (revisão e edição): Gerson Righetto

## REFERÊNCIAS

1. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*. 1994 May 28;343(8909):1318-21. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92466-x. PMID: 7910323.
2. Romero SA, Young K, Hickey M, Su HJ. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 21;12(12):CD007245. doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub4. PMID: 33348436; PMCID: PMC8092675.
3. Barradas C, Teixeira LA, Araújo Neto LA. Para além das classificações biomédicas: a experiência do câncer de mama no Brasil, 1990-2015.

- 
- Hist cienc saude-Manguinhos [Internet]. 2022Jul;29 (Hist. cienc. saude-Manguinhos, 2022 29(3)). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702022000300003>
4. Buranello MC, Walsh IAP de, Pereira G de A, Castro SS de. Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7. *Saúde debate* [Internet]. 2021Jul;45(Saúde debate, 2021 45(130)). Available from: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202113009>
  5. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther*. 2013 Sep;139(3):392-404. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005. Epub 2013 May 24. PMID: 23711794.
  6. Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(10):6419-29.
  7. Chan SS, Tam WH, Yeo W, Yu MM, Ng DP, Wong AW, Kwan WH, Yuen PM. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG*. 2007 Dec;114(12):1510-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01545.x. PMID: 17995495.
  8. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 6;9(9):CD012658. doi: 10.1002/14651858.CD012658.pub2. PMID: 32909630; PMCID: PMC8200645.
  9. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5;(6):CD009458. doi:10.1002/14651858.CD009458.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 04;12:CD009458. PMID: 23737032.
  10. Gizzo S, Di Gangi S, Bertocco A, Noventa M, Fagherazzi S, Ancona E, Saccardi C, Patrelli TS, D'Antona D, Nardelli GB. Levonorgestrel intrauterine system in adjuvant tamoxifen treatment: balance of breast risks and endometrial benefits--systematic review of literature. *Reprod Sci*. 2014 Apr;21(4):423-31. doi: 10.1177/1933719113503408. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24060633.

## Panencefalite esclerosante subaguda: mecanismos fisiopatológicos e abordagens terapêuticas

*Subacute sclerosing panencephalitis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches*

Emily Karoline Araujo Nonato dos **SANTOS**<sup>1</sup>®, Juliana Fontes **NOGUCHI**<sup>1</sup>®, Bruna Gama **TRICHES**<sup>1</sup>®, Liya Regina **MIKAMI**<sup>1</sup>®, Samya Hamad **MEHANNA**<sup>1</sup>®

### RESUMO

**Introdução:** A panencefalite esclerosante subaguda é doença rara, progressiva, degenerativa e fatal, que afeta o sistema nervoso central. É causada por uma variante genética do vírus do sarampo, acometendo, normalmente, crianças e adolescentes. **Objetivos:** Analisar estudos sobre a panencefalite escler

sante subaguda, com objetivo de compreender sua fisiopatologia e avaliar as opções de tratamento disponíveis, bem como suas efetividades e limitações.

**Método:** Revisão de artigos do PubMed, SciELO e Lilacs. Os descritores foram: "Subacute sclerosing panencephalitis" e "Treatment".

**Resultado:** Totalizou-se 39 artigos publicados entre 1989 e 2022. Com a redução da vacinação contra o sarampo desde o início da pandemia de COVID-19 há risco futuro de que os casos dela aumentem. Dentre os tratamentos utilizados, destacam-se imunomoduladores e antivirais. As terapias com Isoprinosina, Aprepitanto, Ribavirina, Favipiravir e Remdesivir apresentaram bons resultados contra a doença.

**Conclusão:** Por se tratar de doença fatal, mas evitável, é importante o investimento em medidas preventivas, como a vacinação, e a realização de diagnóstico e tratamento precoces. Quanto às opções terapêuticas, os imunomoduladores e antivirais são promissores, mas ainda trabalhos não mostraram resultados totalmente conclusivos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Panencefalite subaguda esclerosante. Panencefalite esclerosante subaguda. Sarampo. Vacina. Vírus.

### Mensagem Central

A panencefalite esclerosante subaguda é doença rara, progressiva, degenerativa e fatal, que afeta o sistema nervoso central. É causada por uma variante genética do vírus do sarampo, acometendo, normalmente, crianças e adolescentes. Com a redução da vacinação contra o sarampo desde o início da pandemia de COVID-19 há risco futuro de que os casos dela aumentem. Dentre os tratamentos utilizados, destacam-se imunomoduladores e antivirais.

### Perspectiva

Por se tratar de doença fatal, mas evitável, é importante o investimento em medidas preventivas, como a vacinação e a realização de diagnóstico e tratamento precoces. Quanto às opções terapêuticas, os imunomoduladores e antivirais são promissores, mas ainda trabalhos não mostraram resultados totalmente conclusivos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Subacute sclerosing panencephalitis is a rare, progressive, degenerative and fatal disease that affects the central nervous system. It is caused by a genetic variant of the measles virus, normally affecting children and teenagers.

**Objective:** To analyze studies about the disease with the purpose of understanding its pathophysiology and evaluate the available treatment options as well as their effectiveness and limitations.

**Methods:** Literature review composed by articles available at PubMed, SciELO and Lilacs database. The descriptors were: "Subacute sclerosing panencephalitis" and "Treatment".

**Results:** Was obtained 39 articles published between 1989 and 2022. With the reduction in measles vaccination since the beginning of the COVID-19, there is a future risk that cases will increase. Among the treatments used, immune modulators and antivirals stand out. Therapies with Isoprinosine, Aprepitant, Ribavirin, Favipiravir and Remdesivir showed good results against the disease.

**Conclusion:** Because it is a fatal, but avoidable disease, it is important to invest in preventive measures, such as vaccination, and early diagnosis and treatment. As for the treatment options, the immune modulators and antivirals are promising, but further are still needed to confirm the real advantages of the existing drugs, since the researches did not present fully conclusive results.

**KEYWORDS:** Subacute sclerosing panencephalitis. Subacute sclerosing panencephalitis. Measles. Vaccine. Virus.

## INTRODUÇÃO

**A**panencefalite esclerosante subaguda (PEES) é doença rara, de caráter progressivo, degenerativo e fatal que afeta o sistema nervoso central.<sup>1</sup> Ela ocorre devido à infecção causada por variantes genéticas do vírus do sarampo, que interferem na síntese da proteína M (matriz), tornando-a disfuncional e impedindo que sua maturação ocorra normalmente.<sup>2</sup> Após a primeira infecção, o vírus permanece latente por um período de 6-8 anos dentro dos neurônios e oligodendrócitos. Além disso, a PEES está associada com resposta imune deficiente do próprio indivíduo e com alterações celulares causadas pelo patógeno.<sup>3</sup>

Tipicamente, a doença afeta crianças e adolescentes, principalmente aqueles que foram infectados pelo vírus antes de terem completado 2 anos de idade.<sup>3,4</sup> As mulheres são menos afetadas que os homens, e o período para a aparição dos primeiros sintomas é mais tardio nelas.<sup>5</sup>

A incidência da doença está inversamente relacionada com a cobertura vacinal e em países desenvolvidos a prevalência tem declinado constantemente desde a introdução da vacina contra o vírus do sarampo na década de 1960.<sup>5</sup> De acordo com a Organização Mundial da Saúde, sua incidência global é de 4-11 pacientes por 100.000 casos de sarampo e entre crianças com menos de 5 anos, 18/100.000, em comparação com 1,1 /100.000 após os 5 anos de idade.<sup>6,7</sup> Já, na Índia, Paquistão, Papua Nova Guiné e Turquia, a incidência parece ser muito maior, de até 27,9/100.000 casos de sarampo, representando a maioria dos casos globais.<sup>8</sup>

Ocorrência da doença pode variar consideravelmente dependendo da idade em que a infecção é adquirida e do estado de vacinação.<sup>9</sup> Em regiões onde ocorrem epidemias de sarampo, os casos de PEES normalmente manifestam-se entre 4-10 anos após a primeira infecção com o vírus, isso devido ao seu período de latência.<sup>10</sup>

O risco da infecção cerebral crônica causada pelo vírus do sarampo depende da resposta do sistema imunológico, uma vez que, quanto mais imaturo o sistema, menos fatores celulares e humorais serão produzidos. Desse modo, pacientes mais jovens expostos ao vírus possuem maior probabilidade de desenvolverem PEES.<sup>11</sup> Outros fatores de risco que tornam as crianças mais suscetíveis ao desenvolvimento do sarampo e as colocam em maior risco de desenvolverem a doença incluem baixo nível socioeconômico, baixo nível de escolaridade parental, não vacinação contra o sarampo e maior número de irmãos.<sup>4</sup> Além disso, pessoas com infecção do vírus da imunodeficiência humana, ou aqueles que nasceram de mães com HIV, podem estar em maior risco de desenvolver PEES após infecção por sarampo.<sup>12</sup>

Inicialmente, acreditava-se que a vacina contra o sarampo levava ao desenvolvimento da doença em alguns indivíduos e, portanto, constituía fator de risco para o seu desenvolvimento. Entretanto, mais tarde foi descoberto que esse achado era atribuído a casos subclínicos e atualmente é amplamente aceito que a

doença não ocorre na ausência de infecção direta pelo vírus do sarampo.<sup>5,10</sup>

O sarampo ainda permanece como preocupação em todo o mundo, devido à sua alta transmissão e consequências clínicas, especialmente nas regiões com recursos limitados que são incapazes de realizar programas de vacinação efetivos.<sup>14</sup> Nesse contexto, em 2021 foram registrados cerca de 9 milhões de casos de sarampo e 128 mil mortes pela doença em todo o mundo. O vírus é considerado um dos mais contagiosos, sendo necessária cobertura de 95% ou mais de 2 doses de vacina para se criar imunidade coletiva. No entanto, atualmente apenas 81% das crianças receberam a primeira dose e 71% duas. Estas são as taxas de cobertura global mais baixas da primeira dose de vacinação contra o sarampo desde 2008.<sup>15</sup> Isto pode ter sido consequência da pandemia de COVID-19, em 2020, pois a vacinação vem diminuindo desde o início desse evento global e, em 2021, quase 40 milhões de pessoas não tomaram todas as doses da vacina. Consequentemente, o risco iminente da PEES pode aumentar, uma vez que, nos últimos anos casos subsequentes foram relatados após períodos de surtos de sarampo documentados em diferentes locais.<sup>16</sup>

Com a redução em doses de vacina contra o sarampo desde o início da pandemia de COVID-19, o risco futuro da PEES tende a acelerar. Concomitantemente, tem havido esforços para avaliar a eficácia de imunomoduladores, antivirais e tratamentos sintomáticos e preventivos que poderiam melhorar os efeitos devastadores desta doença. Isso demonstra a necessidade de se elucidar sobre essas abordagens e suas limitações, bem como a fisiopatologia da PEES, visto que a partir dela é possível desenvolver pesquisas de medicamentos eficientes contra a progressão da doença.

Nesse contexto, o objetivo do presente artigo foi revisar a fisiopatologia da panencefalite esclerosante subaguda e seu mecanismo fisiopatológico, para compreender como o sistema imune do paciente é afetado, quais mecanismos são utilizados pelo vírus para aumentar sua virulência e quais são os medicamentos mais indicados para o tratamento eficaz.

## MÉTODO

Revisão narrativa da literatura sobre a fisiopatologia e abordagem terapêutica da PEES, realizada a partir de artigos disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs. A pesquisa contemplou artigos de revisão, relatos de casos, pesquisas clínicas e experimentais. Após a seleção, a amostra foi constituída por 37 artigos em inglês, espanhol e português, dentro de um recorte temporal de 33 anos. Os descritores utilizados foram "Subacute sclerosing panencephalitis" e "Treatment". Além disso, foram excluídos os artigos que não abordavam os mecanismos da doença e seus tratamentos, fossem eles para aumentar a sobrevida ou reduzir as manifestações clínicas da PEES.

## RESULTADOS

## Fisiopatologia da PEES

Tanto as alterações no sistema imunológico do hospedeiro quanto às alterações genéticas no vírus do sarampo têm sido objeto de investigações sobre a patogênese da PEES. Em circunstâncias normais, a infecção pelo vírus do sarampo desencadeia resposta imune mediada por células que compreende a ativação do linfócito T-helper 1 (Th-1) e a liberação de interferon-gama (INF  $\gamma$ ) e interleucina 12 (IL-12), levando à erradicação da partícula invasiva das células infectadas. Em seguida, o corpo monta resposta humoral para fornecer proteção em longo prazo contra futuros encontros com o vírus. Essa imunidade mediada por anticorpos é caracterizada pela produção de linfócitos Th2 e liberação predominantemente de IL-4.<sup>5</sup>

Acredita-se que resposta celular inadequada desempenhe papel patogênico central no desenvolvimento da PEES. Há evidências de que, como resultado de polimorfismos genéticos, indivíduos com exposição a ela possuem supressão da produção de citocinas Th1 devido à produção defeituosa de IFN- $\gamma$ , o que resulta em resposta apenas de células mononucleares.<sup>17</sup>

Quando infectado pela PEES, as células T do paciente produzem níveis mais baixos de interleucina 10 (IL-10) e IFN- $\gamma$ ; este processo é muito mais acentuado na fase crônica da doença. No entanto, essas mesmas células são estimuladas a produzir interleucina 2 (IL-2), o que é compatível com resposta imune alterada das células T, o que é insuficiente para eliminar o vírus da PEES. Além disso, as células monocíticas dos indivíduos afetados possuem produção reduzida de IL-12 devido à ligação do vírus nos receptores cluster de diferenciação (CD) 46 das células monocíticas e, assim, o vírus consegue regular a resposta imune contra a sua atividade.

Além das alterações nas respostas imunes, possivelmente o vírus do sarampo utiliza os receptores CD46 e as proteínas F de fusão para conseguir vencer a barreira hematoencefálica e entrar nos neurônios.<sup>18</sup> Dentro da célula, ele consegue passar por novas mutações, modificando continuamente suas proteínas de ligação, o que contribui para dificultar o seu reconhecimento pela célula do hospedeiro.<sup>19,20</sup> Outra forma de virulência é adotar perfil menos citopático para evitar a destruição dos neurônios infectados e, assim, conseguir se reproduzir por mais tempo dentro da célula.<sup>18</sup>

Para facilitar a disseminação viral entre os neurônios vizinhos, acredita-se que são utilizadas as neurocininas, especialmente neuroquinina-1; por isso, seus antagonistas, como a substância P e o peptídeo inibidor de fusão, podem diminuir a transmissão do vírus.<sup>5</sup>

Os achados patológicos dependem do estágio da doença e de quando a amostra de tecido foi retirada. Nos períodos iniciais, o edema normalmente é o achado predominante. Além disso, algumas células infectadas apresentam dano oxidativo do DNA e do RNA. Áreas de desmielinização precoce e peroxidação lipídica também foram relatadas. Durante a fase aguda é possível encontrar fragmentos virais dentro das células nervosas e inclusões granulofilamentosas em astrócitos. Infiltração perivascular cortical e subcortical de células

inflamatórias, espongiose e desmielinização, também são relatados na fase aguda, seguida de perda neuronal. As alterações inflamatórias inicialmente tendem a ser mais predominantes nas áreas posteriores do cérebro, com acentuado envolvimento do tálamo medial e estruturas profundas, e com relativa preservação do cerebelo.<sup>5</sup>

## Diagnóstico

Ele se baseia principalmente na apresentação clínica, a qual é marcada por deficiência intelectual e comportamental, seguida por movimentos paroxísticos, espasmos mioclônicos e/ou mioclonia negativa, apoiada por evidências imunológicas de resposta intratecal de anticorpos contra o vírus do sarampo, bem como achados auxiliares, como os obtidos por eletroencefalografia. Este é marcado por complexos periódicos que incluem 4 ou 5 ondas agudas a cada 2 s.<sup>10</sup> Os achados clínicos da PEES, normalmente, são visíveis após 6 anos da infecção com vírus do sarampo.<sup>5</sup>

## Tratamento da doença

PEES é doença com risco de vida e, na maioria das vezes, sem cura, e geralmente, o paciente vai a óbito dentro de 4 anos. Entretanto, estudos apontam que com terapia direcionada a sobrevivência pode se estender, principalmente usando-se imunomoduladores capazes de alterar a função imune através de mecanismos que afetam a geração, funcionamento e maturação das células do sistema imunológico, e medicamentos antivirais.<sup>10</sup>

## Imunomoduladores

### Isoprinosina

A isoprinosina é combinação sintética de inosina e acedoben dimepranol com propriedades imunomoduladoras e antivirais. Além dos efeitos imunostimulantes, como aumento da proliferação de células T, da atividade de células natural killer e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, foi demonstrado efeito direto na redução dos níveis de RNA viral.<sup>16</sup>

Hashimoto e Hosoya (2021)<sup>21</sup> identificaram que a isoprinosina foi capaz de prolongar em 8 anos a taxa de sobrevivência de 61% dos pacientes estudados, enquanto apenas 8% que não receberam a medicação conseguiram atingir esse marco. Gascon et al. (2003)<sup>22</sup> tiveram resultados semelhantes ao administrarem de 50-100 mg/kg/dia (máximo de 3 g/dia) de isoprinosina, via oral, pelo período de 3-5 dias. Além disso, os autores identificaram eficácia da monoterapia ou da terapia combinada com interferons (IFN).

Nesse cenário, a administração em longo prazo de isoprinosina já foi comprovada ser segura e sem efeitos colaterais adversos significativos.<sup>23</sup> As reações mais comuns à medicação foram: náuseas transitórias, hiperuricemia e cálculos renais. Este último necessitando de acompanhamento médico.<sup>16</sup> Contudo, em alguns países, ela pode não ser opção devido ao seu alto custo, sendo este ponto negativo do tratamento.<sup>6</sup>

### *Interferons*

Os interferons (IFNs) são imunomoduladores endógenos produzidos por células imunes e utilizadas no tratamento da PEES, pois possuem efeito inibitório na replicação viral<sup>24</sup>; o interferon- $\alpha$  é conhecido por ter efeito imunomodulador contra bom número de doenças. Para a PEES a administração de IFN- $\alpha$  associada à isoprinosina, resultou em remissão ou estabilização da doença em mais de 50% dos indivíduos estudados.<sup>24</sup> A melhor opção para administração desse medicamento é por via intraventricular, a qual irá garantir a circulação da medicação através do líquido cefalorraquidiano.<sup>25</sup> Embora tenham sido obtido resultados positivos, o IFN- $\alpha$  não foi capaz de garantir a remissão permanente em longo prazo. Outro ponto negativo foi a verificação da presença de efeitos colaterais, como meningites assépticas, febre, letargia e perda de apetite.<sup>26</sup>

O IFN- $\beta$  subcutâneo, em combinação com isoprinosina na dosagem de 22  $\mu$ g 3 vezes por semana durante 3 meses, também apresentou capacidade de retardar a progressão na PEES, em pacientes que foram acompanhados por pelo menos 1 ano.<sup>26</sup> Além disso, sua ampla disponibilidade e fácil aplicabilidade favorecem o seu uso.<sup>16</sup> Contudo, mais pesquisas são necessárias para obtenção de dados mais conclusivos a respeito dessas medicações.<sup>25</sup>

### *Amantadina*

Ela é capaz de estimular a liberação de dopamina no interior do cérebro e pode ser tratamento alternativo para PEES, embora seus resultados sejam controversos. Nasirian et al. (2008)<sup>16</sup>, em análise retrospectiva com 38 pacientes com PEES, relacionou a amantadina com melhora clínica e aumento da sobrevivência. Já em outro estudo, essa medicação, na dosagem de 10-15 mg/kg por 3-6 meses, via oral, não se mostrou tão satisfatória, uma vez que entre os 15 analisados, 10 não apresentaram resposta clínica significativa.<sup>27</sup> Porém, ao comparar a amantadina, isoprinosina e IFN- $\alpha$  todos tinham algum resultado positivo em relação a progressão da doença; no entanto, a isoprinosina foi 4 vezes mais eficaz do que a amantadina e 2 vezes mais eficaz do que o IFN- $\alpha$ .<sup>28</sup>

### *Imunoglobulina intravenosa*

Intervenções com imunoglobulina intravenosa produziram resultados variados. Enquanto Samia et al. (2022)<sup>16</sup> e Lukban et al. (2013)<sup>29</sup> relataram respostas positivas para o uso dessa medicação no tratamento da PEES, Bale (2014)<sup>30</sup> apresentou que o uso de imunoglobulinas intravenosas para o tratamento da PEES foi totalmente ineficiente.

### *Aprepitanto*

Para se disseminar pelas células hospedeiras durante a infecção, o vírus do sarampo utiliza os próprios receptores de membrana. O principal deles é o receptor de neuroquinina-1, responsável por sua transmissão transsináptica. O aprepitanto é um antagonista deste receptor e aprovado para o tratamento de náuseas induzidas por quimioterapia.<sup>14</sup> Em estudo randomizado, duplo-cego,

controlado por placebo realizado em pacientes com PEES onde foi administrado aprepitanto 250 mg/dia por via oral ou placebo por 15 dias com intervalo de 2 meses entre os cursos, verificou-se que o tratamento não foi responsável por nenhuma melhora clínica, mas houve leve melhora no eletroencefalograma, o que reforçou a necessidade de mais estudos sobre esse medicamento.<sup>31</sup>

### **Antivirais**

#### *Ribavirina*

Ela é antiviral, análogo do ácido nucleico utilizado no tratamento de infecções virais de RNA. No estudo de Hosoya et al. (1989)<sup>32</sup> verificou-se que em experimentos in vitro a ribavirina foi capaz de inibir o crescimento de cepas do vírus do sarampo causadoras da PEES. Além disso, Oncel et al. (2020)<sup>31</sup> relataram que em alguns casos houve redução parcial dos sintomas ou progressão mais lenta da doença ao ser administrado ribavirina por via intraventricular. O método de infusão intraventricular contínua por bomba de infusão implantável subcutânea também apresentou resultados positivos ao evitar punções lombares frequentes e manter a concentração constante de ribavirina no líquido cefalorraquidiano, sendo isto associado à eficácia contra PEES.<sup>33</sup> Apesar desses resultados promissores, Hashimoto e Hosoya (2021)<sup>21</sup> relataram que o uso da ribavirina por via oral não foi positivo, uma vez que a concentração necessária para liberar efeito terapêutico não foi alcançada no líquido cefalorraquidiano.

#### *Favipiravir e remdesivir*

Favipiravir e remdesivir são análogos de ácidos nucleicos que atuam na atividade da RNA polimerase viral, inibindo sua ação. Sua eficácia contra as cepas do vírus do sarampo já foi comprovada.<sup>14</sup> Isso ressalta a necessidade de avaliação contínua de agentes antivirais mais novos e eficazes, incluindo o favipiravir, pois, um estudo in vitro demonstrou a atividade antiviral do favipiravir contra o vírus do sarampo causador da PEES.<sup>34</sup> Além disso, após a administração por meio da via endovenosa, modelos animais indicaram que o remdesivir foi capaz de atingir níveis terapêuticos no cérebro.<sup>35</sup>

### **Tratamento sintomático**

Esses tratamentos são usados para amenizar os espasmos mioclônicos e as convulsões que os pacientes diagnosticados com PEES podem apresentar. O anticonvulsivante mais comum é a carbamazepina, mas é usado como último recurso, pois não interrompe as convulsões mioclônicas.<sup>36</sup> Outras alternativas para mioclonias e convulsões podem ser: clobazam, levetiracetam e valproato.<sup>32</sup> Além disso, opção não medicamentosa para controle dessas consequências é a dieta cetogênica, que levou à melhora temporária nos reflexos mioclônicos no estudo de Bautista (2003).<sup>37</sup> Recentemente, Nathan et al. (2019)<sup>38</sup> também relataram efeito benéfico na função clínica, cognitiva e achados positivos de eletroencefalografia em paciente com PEES após o uso desta dieta.

## Prevenção

Além da vacina, que continua sendo altamente protetora contra a PEES<sup>39</sup>, parece haver relação de que níveis adequados de vitamina A no organismo, auxiliam na prevenção do sarampo, principalmente em crianças abaixo de 2 anos, prevenindo ainda a morte.<sup>16</sup> Isto é reforçado pelo estudo de Samia et al (2022)<sup>16</sup> que apontou que os afetados pela PEES apresentavam baixos níveis séricos de alfa-tocoferol, beta caroteno, retinol, ácido ascórbico e presença de glutathiona em eritrócitos e líquido cefalorraquidiano.

Por se tratar de doença fatal e evitável é de muita importância o investimento em medidas preventivas contra a infecção e a mortalidade, tais como a vacinação contra o sarampo e a ingestão de vitamina A. Além disso, é essencial o diagnóstico precoce, pois permite intervenção terapêutica mais rápida, a qual deve ser eficaz e objetivar não só o tratamento sintomático da PEES, mas também a melhora da qualidade de vida e, conseqüentemente, seu prolongamento. Nesse contexto, compreender a fisiopatologia da doença é fundamental para fornecer contribuição valiosa e dados para o desenvolvimento de pesquisas de medicamentos possivelmente eficientes, visto que resposta celular inadequada desempenha papel patogênico central no desenvolvimento da PEES.

## CONCLUSÃO

Quanto ao tratamento utilizado, o imunomodulador isoprinosina apresentou resultados animadores contra o avanço da doença, dado o fato de aumentar a sobrevivência e melhorar as manifestações clínicas. Outro medicamento da mesma classe, o aprepitanto, também indicou repercussões positivas, mas faz-se necessário mais pesquisas sobre ambos para confirmar todos os benefícios destes fármacos. Por sua vez, a terapia com interferons, amantadina e imunoglobulina mostraram resultados bastante controversos, sendo preciso melhor investigação da ação destes medicamentos para que se confirme a capacidade de estabilização e, até mesmo, remissão da doença. Já os antivirais, ribavirina, favipiravir e remdesivir, parecem ser promissores para o futuro da PEES, pois até o momento apresentam bons resultados contra a doença, agindo diretamente na maquinaria viral. Além disso, o tratamento das manifestações clínicas por meio da dieta cetogênica apresenta também bons resultados para a diminuição de convulsões e mioclônias.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup> Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência

Emily Karoline Araujo Nonato dos Santos  
Email: emilynonatoaraujo@gmail.com

Financiamento: Nenhum  
Conflito de interesse: Nenhum

### Contribuição dos autores

Conceituação: Emily Karoline Araujo Nonato dos Santos  
Investigação: Bruna Gama Triches  
Metodologia: Juliana Fontes Naguchi  
Redação (esboço original): Samiya Hamad Mehanna  
Redação (revisão e edição): Liya Regina Mikami

## REFERÊNCIAS

- Papetti L, Amodeo ME, Sabatini L, Baggieri M, Capuano A, Graziola F, Marchi A, Bucci P, D'Ugo E, Kojouri M, Gioacchini S, Marras CE, Nucci CG, Ursitti F, Sforza G, Ferilli MAN, Monte G, Moavero R, Vigevano F, Valeriani M, Magurano F. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Children: The Archetype of Non-Vaccination. *Viruses*. 2022 Mar 31;14(4):733.
- González de la Aleja J, Posada JJ, Sepúlveda JM, Galán L, Conde-Gallego E, Ricoy-Campo JR. Panencefalitis esclerosante subaguda de comienzo en la edad adulta: hallazgos clinicopatológicos. *Rev Neurol* 2005;40 (12):729-732.
- Yentür SP, Demirebilek V, Gurses C, Baris S, Kuru U, Ayta S, Yapici Z, Adin-Cinar S, Uysal S, Celik Yilmaz G, Onal E, Cokar O, Saruhan-Direskeneli G. Immune alterations in subacute sclerosing panencephalitis reflect an incompetent response to eliminate the measles virus. *PLoS One*. 2021 Jan 7;16(1):e0245077.
- Onal AE, Gurses C, Direskeneli GS, Yilmaz G, Demirebilek V, Yentür SP, Ozel S, Yapici Z, Tumerdem Y, Gökyigit A. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. *Brain Dev*. 2006 Apr;28(3):183-9.
- Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Oct; 52(10):901-7.
- Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*. 2019 Sep; 29(5):e2058.
- Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol*. 2007 Dec;36(6):1334-48.
- World Health Organization. Weekly epidemiological record. No. 2, 2006, 81, 13-20. Access em: 04/02/2023. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/wer8102.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8102.pdf?ua=1).
- Anlar B, Köse G, Güner Y, Altunbaşak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection*. 2001 Aug; 29(4):192-5.
- Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Oct;61(10):1139-1144.
- Tuxhorn IE. Familial subacute sclerosing panencephalitis in two siblings. *Pediatr Neurol*. 2004 Oct;31(4):291-4.
- Manesh A, Moorthy M, Bandopadhyay R, Rupali P. HIV-associated subacute sclerosing panencephalitis - an emerging threat? *Int J STD AIDS*. 2017 Aug;28(9):937-939.
- Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Saf*. 1998 Dec; 19(6):435-54.
- Memon SA, Afzal SS, Tukruna A, Khan AT, Tebha SS, Zaidi ZA. Trends and Treatment of Sub-Acute Sclerosing Panencephalitis: An Updated Review. *Glob Pediatr Health*. 2021 Dec 21;8:2333794X211065330.
- Nações Unidas Brasil. OMS: cobertura vacinal contra o sarampo é a mais baixa desde 2008. Access em: 04/02/2013. <https://brasil.un.org/pt-br/208747-oms-cobertura-vacinal-contr-o-sarampo-e-mais-baixa-desde-2008#:~:text=20%20sarampo%20C3%A9%20um%20dos,vacina%20e%2071%25%20a%20segunda>.
- Samia P, Oyieke K, Tunje D, Udawadia-Hegde A, Feemster K, Oncel I, Anlar B. Options in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: Implications for Low Resource Areas. *Curr Treat Options Neurol*. 2022;24(3):99-110.
- Hara T, Yamashita S, Aiba H, Nihei K, Koide N, Good RA, Takeshita K. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol*. 2000 Apr;6(2):121-6.
- Makhortova NR, Askovich P, Patterson CE, Gechman LA, Gerard NP, Rall GF. Neurokinin-1 enables transsynaptic propagation of the measles virus in neurons. *Virology* 2007; 362: 235 – 44
- Inoue T, Kira R, Nakao F, et al. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 2002; 59:822-7.
- Cattaneo R, Schmid A, Rebmann G, et al. Accumulated measles virus mutations in a case of subacute sclerosing panencephalitis: matrix protein reading frame disruption and transcription alteration. *Virology* 1986; 154 : 97 - 107.
- Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules*. 2021 Jan 15; 26(2):427.
- Gascon GG; International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child*

- Neurol. 2003 Dec; 18(12):819-27.
- 23.** Gadoth N. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) the story of a vanishing disease. *Brain Dev.* 2012 Oct; 34(9):705-11.
- 24.** Yalaz K, Anlar B, Oktem F, Aysun S, Ustacelebi S, Gurcay O, Gucuyener K, Renda Y. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 1992 Mar;42(3 Pt 1):488-91.
- 25.** Haspolat S, Anlar B, Köse G, Coskun M, Yegin O. Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-1 Receptor Antagonist Levels in Patients With Subacute Sclerosing Panencephalitis and the Effects of Different Treatment Protocols. *Journal of Child Neurology.* 2001; 16(6):417-420.
- 26.** Anlar B, Aydin OF, Guven A, Sonmez FM, Kose G, Herguner O. Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Ther.* 2004 Nov;26(11):1890-4.
- 27.** Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L, Delavelle J, Picard F, Haenggeli CA. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr.* 2002 Aug; 161(8):438-41.
- 28.** Nasirian A, Ashrafi M, Ebrahimi Nasrabady S. Use of A-Interferon, Amantadin and Isoprinosine in Subacute Sclerosing Panencephalitis (Sspe): Comparing the Effectiveness. *Iran J Child Neurol [Internet].* 2008 Nov 8;2(2):27-2.
- 29.** Lukban MB, Chua-Macrohon BC, Salonga AM. The Use of Intravenous Immunglobulin in Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Retrospective Cohort Study. *Acta Med Philipp [Internet].* 2013 Sep 23 ;46(4)
- 30.** Bale JF Jr. Measles, mumps, rubella, and human parvovirus B 19 infections and neurologic disease. *Handb Clin Neurol.* 2014; 121 :1345-53.
- 31.** Oncel I, Sancar M, Konuskan B, Arioz F, Tezcan S, Arman-Kandirmaz E, Parlak S, Gumeler E, Anlar B. Aprepitant in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr Neurol.* 2020 Sep; 110:59-63.
- 32.** Hosoya M, Shigeta S, Nakamura K, De Clercq E. Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Res.* 1989 Sep; 12(2):87-97.
- 33.** Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Sato M, Abe Y, Watanabe M, Kanno S, Maeda H, Kawasaki Y, Hosoya M. Maintaining Concentration of Ribavirin in Cerebrospinal Fluid by a New Dosage Method; 3 Cases of Subacute Sclerosing Panencephalitis Treated Using a Subcutaneous Continuous Infusion Pump. *Pediatric Infect Dis J.* 2019 May; 38(5):496-499.
- 34.** Hashimoto K, Maeda H, Miyazaki K, Watanabe M, Norito S, Maeda R, Kume Y, Ono T, Chishiki M, Suyama K, Sato M, Hosoya M. Antiviral Effect of Favipiravir (T-705) against Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis Viruses. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Mar 24;74(2): 154-156.
- 35.** Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, Siegel D, Perron M, Bannister R, Hui HC, Larson N, Strickley R, Wells J, Stuthman KS, Van Tongeren SA, Garza NL, Donnelly G, Shurtleff AC, Retterer CJ, Gharaibeh D, Zamani R, Kenny T, Eaton BP, Grimes E, Welch LS, Gomba L, Wilhelmsen CL, Nichols DK, Nuss JE, Nagle ER, Kugelman JR, Palacios G, Doerffler E, Neville S, Carra E, Clarke MO, Zhang L, Lew W, Ross B, Wang Q, Chun K, Wolfe L, Babusis D, Park Y, Stray KM, Trancheva I, Feng JY, Barauskas O, Xu Y, Wong P, Braun MR, Flint M, McMullan LK, Chen SS, Fearn R, Swaminathan S, Mayers DL, Spiropoulou CF, Lee WA, Nichol ST, Cihlar T, Bavari S. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016 Mar 17;531(7594):381-5.
- 36.** Pritha A, Medha TN, Garg RK. A Comprehensive Investigation of the Current Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) Treatment Options to Improve Patient Quality of Life. *Cureus.* 2022 Aug 25; 14(8):e28389.
- 37.** Bautista RE. The use of the ketogenic diet in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Seizure.* 2003 Apr;12(3):175-7.
- 38.** Nathan J, Khedekar Kale D, Naik VD, Thakker F, Bailur S. Substantial Remission in Subacute Sclerosing Panencephalitis by Following the Ketogenic Diet: A Case Report. *Cureus.* 2019 Aug 25; 11(8):e5485.
- 39.** Gungor S, Olmez A, Firat PA, Haliloğlu G, Anlar B. Níveis séricos de retinol e beta-caroteno na panencefalite esclerosante subaguda. *J Child Neurol.* 2007;22(3):341-343.

## Disbiose da microbiota cervicovaginal no desenvolvimento do câncer de colo de útero: uma revisão narrativa

*Cervicovaginal microbiota dysbiosis in the development of cervical cancer: a narrative review*

Gabriel Dziurkovski **MACHADO**<sup>1</sup>\*, Felipe Mota Narciso de **MORAIS**<sup>1</sup>\*, Isabela **CAMILOTTI**<sup>1</sup>\*, Guilherme Prestes da **SILVA**<sup>1</sup>\*, Maria Regina Pinheiro de Andrade **TIZZOT**<sup>1</sup>\*, Liya Regina **MIKAMI**<sup>1</sup>\*

### RESUMO

**Introdução:** As relações ecológicas desempenhadas pela microbiota humana têm-se mostrado relevantes no desenvolvimento de neoplasias, seja como fator de risco ou protetivo. Quando há disbiose, ocorre diminuição da população e colonização por diversas bactérias, cursando com doenças.

**Objetivo:** Realizar revisão sobre as interações ecológicas entre a microbiota vaginal e o desenvolvimento de neoplasias, e discutir o papel da microbiota saudável do sistema genital feminino no desenvolvimento do câncer de colo.

**Método:** Esta revisão buscou estudos no PubMed, Scielo e Lilacs utilizando os descritores: "Vaginal microbiota", "Dysbiosis" e "Cervical cancer". No total, foram selecionados 17 artigos, além de dados de estatísticas do Instituto Nacional do Câncer, da Organização Pan-Americana da Saúde e da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer.

**Resultados:** Quando ocorre disbiose da microbiota vaginal, as bactérias anaeróbicas podem colonizar o microbioma e danificar a membrana cervical, tornando-a mais suscetível ao papilomavírus humano e aumentando o risco de formação de tumores, além de causar o aumento de citocinas pró-inflamatórias e dano oxidativo a biomoléculas. Essas alterações podem levar à genotoxicidade, interrupção da sinalização celular e integração do papilomavírus humano no genoma hospedeiro, favorecendo a carcinogênese.

**Conclusão:** A disbiose no ambiente cervicovaginal pode aumentar a susceptibilidade ao potencial oncogênico do Papilomavírus Humano.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias do colo do útero. Microbiota. Disbiose.

### Mensagem Central

A disbiose vaginal é problema ginecológico comum em mulheres em idade reprodutiva e está relacionada ao desenvolvimento de diversas doenças. Quando há disbiose ocorre aumento da variedade de organismos, podendo haver dano à barreira epitelial e tornando a mulher mais suscetível a infecção por HPV. Essas alterações podem causar genotoxicidade, interrupção da sinalização celular e integração do HPV no genoma do hospedeiro, facilitando o surgimento de lesões de alto risco cancerígeno.

### Perspectiva

Os resultados deste artigo podem ser significativos ao fornecer visão abrangente das atuais evidências que correlacionam o microbioma genital feminino à carcinogênese. Antecipa-se que os resultados possam contribuir na prática clínica ao proporcionar melhor compreensão do papel do microbioma genital feminino no desenvolvimento de neoplasias, o que poderia potencialmente conduzir à elaboração de estratégias mais eficazes para prevenção e tratamento dessas doenças.

### ABSTRACT

**Introduction:** The ecological interactions played by the human microbiota are relevant for the development of neoplasms, either as a risk or a protective factor. When dysbiosis occurs, there is a decrease in its population and colonization by several bacteria, leading to diseases. Persistent infection by some types of human papillomavirus in the vaginal microbiota is the leading risk factor for developing cervical cancer.

**Objective:** Narrative review on the ecological interactions between the vaginal microbiota and the development of neoplasms.

**Method:** This narrative review searched for scientific papers on PubMed, Scielo, and Lilacs data platforms using the descriptors: "Vaginal microbiota", "Dysbiosis" and "Cervical cancer". Seventeen articles were selected, including statistical data from the National Cancer Institute, the Pan American Health Organization, and the International Agency for Research on Cancer.

**Results:** When dysbiosis of the vaginal microbiota occurs, anaerobic bacteria can colonize the microbiome and damage the cervical membrane, making it more susceptible to human papillomavirus infection and increasing the risk of tumor formation. These changes can lead to genotoxicity, disruption of cell signaling, and human papillomavirus integration into the host genome, favoring carcinogenesis.

**Conclusion:** Dysbiosis in the cervicovaginal environment may increase susceptibility to the oncogenic potential of human papillomavirus.

**KEYWORDS:** Uterine cervical neoplasms. Microbiota. Dysbiosis.

## INTRODUÇÃO

Os microbiomas têm sido vistos como significativos para inúmeros aspectos do processo saúde-doença, visto que podem atuar como fatores protetivos ou de risco à saúde humana, e seu estudo pode oferecer novas hipóteses para a compreensão e tratamento de processos patológicos.<sup>1</sup> Estudos revelam que a microbiota de pacientes oncológicos tem impacto maciço nos fenótipos do câncer desenvolvido, sendo crescente a busca para compreender como a microbiota de vários órgãos e tecidos pode influenciar o desenvolvimento, progressão e tratamento de neoplasias, tendo papel promotor ou protetor na carcinogênese.<sup>2</sup>

A microbiota do trato reprodutivo feminino desafia a noção tradicional de que uma grande variedade de organismos é sinal de ecossistema ideal: em mulher saudável, ela é formada por poucos microrganismos<sup>3</sup>, sendo predominantemente composta por algumas espécies de lactobacilos como *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii* e *L. vaginalis*.<sup>4</sup> Essas bactérias vivem em simbiose com o ambiente vaginal, produzindo compostos antimicrobianos e bloqueando a adesão de patógenos.

Diversos fatores alteram os componentes da microbiota, tais como etnia, atividade sexual, hábitos de higiene, lactação, tabagismo, diabetes melito, estresse e dieta. Além disso, alterações hormonais também podem modificá-la, as variações no estrogênio causam aumento nos *Lactobacillus* durante a puberdade e diminuição na menopausa, por exemplo.<sup>5</sup> Assim, fica claro como a microbiota é constituída e mantida através da interação com o ambiente, visando a manutenção de sua homeostase.

Nesse sentido, quando o balanço é quebrado, ocorre o fenômeno da disbiose, que é caracterizada por 2 fatores em conjunto: diminuição da população de lactobacilos e colonização por bactérias variadas, aumentando a biomassa do ambiente.<sup>6</sup> Conseqüentemente, diversos processos patológicos são gerados, como alterações na integridade da barreira epitelial, proliferação celular anormal, instabilidade genômica, inflamação crônica e desregulação metabólica. Assim, a disbiose está ligada a risco aumentado de partos prematuros, abortos espontâneos, ISTs (infecções sexualmente transmitidas) e desenvolvimento de doenças.<sup>7</sup>

Já foi constatado que a bacteriose vaginal está relacionada com maiores taxas de infecção pelo papilomavírus humano (HPV), sugerindo, assim, que alterações na microbiota podem estar relacionadas à persistência dessa infecção. A exposição prolongada ao HPV de alto risco oncogênico (principalmente os tipos 16 e 18) é o principal fator de desenvolvimento de câncer de colo do útero (CCU).<sup>7</sup> Entretanto, 85 a 90% das infecções por esse vírus são autolimitadas e apenas minoria gera lesões cervicais pré-cancerosas.<sup>9</sup> Assim, esse fato leva à hipótese de que as alterações carcinogênicas estejam ligadas não só ao agente infeccioso, mas também ao microambiente local.<sup>9</sup>

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) o CCU é o 3º. tumor maligno mais frequente na

população feminina brasileira (excetuando-se o de pele não melanoma), e a 4ª. causa de morte de mulheres por câncer no país, com 6.627 óbitos registrados em 2020, sendo mais comumente diagnosticado em mulheres entre 30-45 anos de idade. Estima-se que haja 17.010 novos casos no Brasil em 2023.<sup>10</sup> Em perspectiva mundial, segundo o Observatório Global do Câncer da OMS, foram registrados 604.127 novos casos apenas em 2020.<sup>11</sup> De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) essa doença atinge principalmente mulheres com maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde, ressaltando, portanto, sua relevância como uma questão de saúde pública.<sup>12</sup>

CCU pode ser prevenido com rastreamento regular, como através do exame da colpocitologia oncótica cervical (popularmente conhecido como de Papanicolau), que é capaz de detectar lesões no colo do útero antes que elas se tornem malignas. Quando identificado antecipadamente, pode ser efetivamente tratado com procedimento cirúrgico, radioterapia ou quimioterapia; se identificado tardiamente o tratamento envolve combinação de terapêuticas e o prognóstico é reservado.

Apesar da relevância epidemiológica do CCU e do papel oncogênico da disbiose causada pela infecção por HPV, não existem muitos trabalhos na literatura que correlacionam microbiota vaginal ao aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento de CCU.

O objetivo deste estudo foi realizar revisão narrativa a respeito das interações e relações ecológicas entre a microbiota humana e o desenvolvimento de neoplasias, assim como discutir o papel da microbiota saudável de um sistema genital feminino no desenvolvimento do câncer cervical.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de busca de estudos no PubMed, SciELO e Lilacs, com o uso dos descritores: "Vaginal microbiota", "Dysbiosis" e "Cervical cancer".

Foram incluídos, entre 2015 e 2023, artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a relação da microbiota com o desenvolvimento do CCU, e excluídos os não abordavam o tema, artigos de opinião ou que não tinham credibilidade e relevância. Ao todo, foram selecionados 17 artigos.

Em adição aos artigos científicos, foram utilizadas as estatísticas do câncer de colo de útero do Instituto Nacional do Câncer (INCA), da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2022 para a melhor compreensão da epidemiologia do CCU a nível nacional e internacional.

## RESULTADOS

Em microbiota saudável os lactobacilos são responsáveis por manter o equilíbrio ecológico do microambiente vaginal. Através da síntese de ácido láctico e peróxido de hidrogênio eles são capazes de manter o pH abaixo de 4,5, inibindo o crescimento de várias espécies sexualmente transmitidas (como *Chlamydia*

trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae* e *Gardnerella vaginalis*), ao passo que garante a viscosidade do muco cervicovaginal, otimizando biofilmes capazes de capturar agentes virais e bacterianos.<sup>13</sup>

Os lactobacilos também inibem a adesão de outras espécies através da produção de bacteriocinas e outros peptídeos antimicrobianos vaginais pois são capazes de diminuir populações de patógenos, inibir enzimas proteolíticas secretadas por eles e modular a resposta inflamatória envolvida.<sup>14</sup> Entretanto, esse equilíbrio não é constante e estudos revelam que a microbiota vaginal tem comportamento flutuante ao longo da maturação sexual, das condições e hábitos de vida e do ciclo ovulatório, mostrando-se estável em alguns períodos e instável em outros.<sup>15</sup>

A disbiose vaginal é o problema ginecológico mais comum em mulheres em idade reprodutiva<sup>16</sup> e está relacionada com vários fatores, como tabagismo, comportamento em relações sexuais e tratamentos medicamentosos. O quadro de disbiose é formado por microrganismos estritamente anaeróbios como *Gardnerella* spp, *Atopobium* spp, *Prevotella* spp, *Megasphaera* spp, *Parvimonas* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Anaerococcus* spp, *Sneathia* spp, *Shuttleworthia* spp e *Gemella* spp.<sup>7</sup>

Audirac-Chalifour et al. (2016)<sup>17</sup> realizaram análise do microbioma cervical de mulheres mexicanas e constataram que há diferença na composição da microbiota de mulheres HPV-positivo se comparado às mulheres HPV-negativo. Nas sem HPV foi identificado que a bactéria mais abundante era a *L. crispatus*, enquanto nas com HPV a mais abundante foi a *L. iners*. Esse trabalho indicou que nem todas as espécies de lactobacilos estão ligadas a desfecho melhor: *L. iners* não é capaz de produzir peróxido de hidrogênio, além de produzir apenas a isoforma L-lactato, que são produzidas pelo próprio epitélio vaginal e por microrganismos associados à disbiose vaginal, enquanto outros *Lactobacillus* spp. produzem a isoforma D-lactato (*L. jensenii*) ou ambas as isoformas D e L (*L. crispatus* e *L. gasseri*).<sup>7</sup>

Altas concentrações de D-lactato podem proteger contra infecções do trato reprodutivo através da regulação da proteína EMMPRIN (indutora de metaloproteinase da matriz extracelular) na secreção vaginal. Uma proporção maior de L-lactato em relação ao D-lactato está ligado também à ativação de outra proteína chamada MMP-8 (metaloproteinase da matriz), que eventualmente é capaz de causar danos na integridade cervical, pois ao se tornar mais permeável, faz com que os queratinócitos basais sejam mais suscetíveis à infecção prolongada por HPV<sup>13</sup>, aumentando o risco do desenvolvimento do CCU.

Audirac-Chalifour et al. (2016)<sup>17</sup> também relataram que apenas as pacientes com neoplasia intraepitelial cervical ou CCU possuíam maior presença de *Fusobacterium* spp, bactéria associada a maiores expressões de IL-4, TGF- $\beta$ 1 e INF- $\gamma$ . Essas citocinas são causadoras de ambiente imunossupressor permissivo, que influencia o desenvolvimento e progressão do CCU.

A disbiose vaginal está relacionada aos fatores hormonais de níveis de estrógeno sérico, comportamentos

como o uso de contraceptivos hormonais, tabagismo, atividade sexual desprotegida e ducha vaginal como forma de higiene. Esses fatores alteram a condição hormonal da mulher ou favorecem o contato da microbiota vaginal com organismos externos, gerando maior diversidade bacteriana em detrimento da população de lactobacilos. É de conhecimento que as bactérias encontradas na vagina também podem variar com a etnia; lactobacilos são encontrados mais comumente em mulheres asiáticas e caucasianas do que em hispânicas e negras. As variações étnicas na microbiota vaginal podem estar relacionadas a hábitos culturais de higiene íntima e fatores sociais de acesso aos serviços de saúde.<sup>18</sup>

Quando há disbiose no trato genital feminino ocorre mudança nos compostos químicos produzidos pelas bactérias cervicovaginais. Especificamente, a transição da microbiota resulta na maior produção de compostos como aminas e MMP-8 ao invés de ácido láctico. Essa mudança resulta em dano à barreira epitelial, aumentando a permeabilidade da mucosa ao HPV e facilitando sua colonização e persistência.<sup>13</sup> Entretanto, além das alterações que tornam o organismo mais suscetível à infecção por HPV, a disbiose também possui papel pró-tumoral atuando por meio de mecanismos diretos e indiretos, como no metabolismo do estrogênio, favorecendo a carcinogênese cervicovaginal e tornando as alterações causadas pelo HPV como de maior risco carcinogênico.

Frąszczak et al. (2022) relataram que na disbiose observou-se aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiotáticas, angiogênicas.<sup>13</sup> O ácido láctico possui papel anti-inflamatório (inibindo a produção de IL-12 e aumentando a de IL-10), e em ambientes simbióticos, o lactato em baixas concentrações perde sua capacidade imunomoduladora. Além da ausência do lactato, a própria presença da membrana lipopolissacarídica de bactérias gram-negativas sensibiliza as células cervicovaginais, induzindo a sinalização de TLR4, ativação de NF-KB e a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimioatrativos de células T, incentivando quadros de inflamação crônica e angiogênese local – fatores conhecidamente pró-tumorais.<sup>9</sup>

Outra possível consequência da disbiose parece ser o desbalanceamento do estado oxidativo intracelular por excesso das espécies reativas de oxigênio.<sup>18</sup> Essa relação foi estabelecida por meio da análise da variação do potencial redox no epitélio vaginal de mulheres com e sem disbiose. Assim, foi possível perceber diminuição do potencial redox durante a disbiose. As espécies reativas de oxigênio são muito ligadas à promoção e progressão de vários tumores através de seu potencial genotóxico, em excesso, podem gerar dano oxidativo nas biomoléculas como o DNA.

A genotoxicidade compromete funções básicas como a regulação da sinalização celular e apoptose (fatores de alto risco carcinogênico) e facilita a integração do material genético do HPV ao genoma do hospedeiro.<sup>13</sup> A integração genômica perturba a diferenciação normal e

crescimento das células ao expressar oncoproteínas E6 e E7, o que torna o epitélio displásico.<sup>13</sup>

Quando não diagnosticados precocemente, os processos neoplásicos podem evoluir para câncer metastático, invadindo os tecidos adjacentes ou fazendo metástase à distância através de disseminação linfática ou hematogênica.<sup>19</sup> CCU de forma geral se desenvolve lentamente, começando como condição pré-cancerosa denominada neoplasia intraepitelial cervical, e pode ser prevenido com rastreamento regular, como através do exame Papanicolau, que é capaz de detectar lesões no colo do útero antes que elas se tornem malignas. Se detectado precocemente, procedimento cirúrgico, radioterapia ou quimioterapia costumam ser bem sucedidos; entretanto, quando identificado tardiamente, o tratamento envolve combinação terapêutica e o prognóstico é menos favorável.<sup>20</sup>

## CONCLUSÃO

A microbiota vaginal ideal é formada pela colonização de pequena variedade de lactobacilos. Quando essa condição se altera, a biodiversidade cervical aumenta e as bactérias anaeróbias passam a compor o microbioma. A alteração microbiológica modifica os compostos presentes na região, o que resulta em danos à membrana cervical, que se torna mais permeável ao HPV e facilita sua instalação. Além desse fator, a disbiose também cria microambiente ideal para o surgimento de tumor. Apesar da importância epidemiológica do CCU, são escassos os estudos que relacionam a microbiota vaginal com a carcinogênese. As evidências disponíveis atualmente indicam papel importante dela nesse processo. Além disso, a caracterização da microbiota vaginal por perfil epidemiológico pode ser ferramenta importante no rastreamento e prevenção de disbiose, displasias e, conseqüentemente, neoplasias.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup> Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência:

Gabriel Dziurkovski Machado  
E-mail: gabriel.dzi.gm@gmail.com

### Contribuição dos autores

Concepção: Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot  
Curadoria de dados: Guilherme Prestes da Silva  
Investigação: Isabela Camilotti  
Metodologia: Felipe Mota Narciso de Moraes  
Redação (esboço original): Gabriel Dziurkovski Machado  
Redação (revisão e edição): Liya Regina Mikami

## REFERÊNCIAS

1. Thomas S, Izard J, Walsh E, Batich K, Chongsathidkiet P, Clarke G, et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer research* [Internet]. 2017 Apr 15;77(8):1783–812. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392374/>
2. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery* [Internet]. 2022 Jan;12(1):31–46. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>
3. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2022 Dec 21;86(4).
4. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2010 Jun 3;108(Supplement\_1):4680–7. Available from: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3063603&blobtype=pdf>
5. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nature Reviews Urology*. 2015 Jan 20;12(2):81–90.
6. Gholiof M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Frontiers in Reproductive Health*. 2022 Aug 9;4.
7. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, Cui H, Roe DJ, Chase DM, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Scientific Reports* [Internet]. 2018 May 15;8(1):7593. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-25879-7>
8. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine*. 1998 Feb 12;338(7):423–8.
9. Castanheira C, Sallas M, Nunes R, Lorenzi N, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*. 2020 Nov 23;88(2):187–97.
10. Estatísticas de câncer [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
11. Cancer Fact Sheets [Internet]. International Agency for Research on Cancer- IARC. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
12. HPV e câncer do colo do útero - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>
13. Frąszczak K, Barczyński B, Kondracka A. Does Lactobacillus Exert a Protective Effect on the Development of Cervical and Endometrial Cancer in Women? *Cancers*. 2022 Oct 7;14(19):4909.
14. Zhou Z-W, Long H-Z, Cheng Y, Luo H-Y, Wen D-D, Gao L-C. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Frontiers in Microbiology*. 2021 Nov 15;12.
15. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UME, Zhong X, et al. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota. *Science Translational Medicine*. 2012 May 2;4(132):132ra52–2.
16. Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2019 May;46(5):304–11.
17. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *Tornesello ML, editor. PLOS ONE*. 2016 Apr 26;11(4):e0153274.
18. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016 Nov 1;4(1).
19. Sellors JW, R Sankaranarayanan, International Agency For Research On Cancer. *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia : a beginner's manual*. Lyon, France: International Agency For Research On Cancer; 2003.
20. A mulher e o câncer do colo do útero [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/centrais-de-conteudo/exposicoes/a-mulher-e-o-cancer-do-colo-do-utero>

## Trato biliar: variações anatômicas e sua importância na prática cirúrgica

*Biliary tract: anatomical variations and their importance in surgical practice*

Lucas Miguel Gonçalves de **MATOS**<sup>1</sup>, Giulia Rafaela **ZUFFO**<sup>1</sup>, Leila Grisa **TELLES**<sup>1</sup>, Marcos Fabiano **SIGWALT**<sup>2</sup>, Eduardo Antônio **ANDRADE DOS SANTOS**<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O trato biliar, conjunto formado pela vesícula biliar e estruturas relacionadas à sua função, tem descrição clássica nos livros-texto de anatomia. Entretanto, foge ao ensino convencional o detalhamento de variações anatômicas.

**Objetivo:** Descrever as principais variações anatômicas conhecidas referentes à vesícula biliar e suas estruturas.

**Método:** Revisão narrativa de literatura, em que foram analisadas as bases de dados SciELO e PubMed com filtro ajustado para busca entre os anos 2000 e 2021. Utilizou-se como descritores: “Variação anatômica”, “Trato biliar” e “Lesões cirúrgicas”.

**Resultado:** As principais variações anatômicas inerentes ao trato biliar são: 1) alterações da inserção do ducto cístico na via biliar principal; 2) variações da árvore biliar principal com inserções variáveis, presença de múltiplos ductos hepáticos 3) ausência ou presença de múltiplas vesículas biliares; e 4) identificação de ductos biliares aberrantes subvesiculares (Ductos de Luschka).

**Conclusão:** O conhecimento das variações anatômicas no trato biliar é importante e a revisão realizada ajudará a preencher lacunas no aprendizado acadêmico das vias biliares, além de fornecer aos cirurgiões conhecimentos potencialmente despercebidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Variação anatômica. Trato biliar. Lesões cirúrgicas.

### ABSTRACT

**Introduction:** The biliary tract, formed by the gallbladder and structures related to its function, has a classic description in anatomy textbooks. However, the detailing of anatomical variations is beyond conventional teaching.

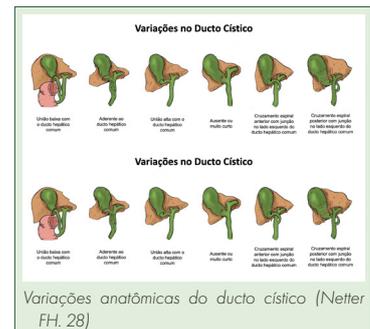
**Objective:** It is to describe the main known anatomical variations related to the gallbladder and its structures.

**Methods:** This is a narrative literature review, in which the SciELO and PubMed databases were analyzed with a filter adjusted to search between the years 2000 and 2021. The following descriptors were used: “Anatomical variation”, “Biliary tract” and “Surgical injuries”.

**Results:** The mainly anatomical variations are: 1) different cystic duct insertions in the biliary tree; 2) mainly biliary duct with different insertion, presence of multiples hepatic ducts; 3) absence or the presence of multiple gallbladders; 4) identification of aberrant subvesicular biliary ducts (Luschka duct).

**Conclusion:** Knowledge of anatomical variations in the biliary tract is important since neglecting them can endanger the patient’s health. The review carried out can fill gaps in academic learning of the anatomical region of the biliary tract, in addition to providing surgeons with potentially unnoticed knowledge.

**KEYWORDS:** Anatomical variation. Biliary tract. Surgical lesions.



Variações anatômicas do ducto cístico [Netter FH. 28]

### Mensagem Central

O trato biliar, conjunto formado pela vesícula biliar e estruturas relacionadas à sua função, tem descrição clássica nos livros-texto de anatomia. Entretanto, foge ao ensino convencional o detalhamento de variações anatômicas. Assim, atualização sobre as principais variações anatômicas conhecidas referentes à vesícula biliar e suas estruturas é sempre oportuna.

### Perspectiva

O conhecimento das variações anatômicas no trato biliar é importante à medida que, a despeito da raridade de muitas variações, o seu desconhecimento pode colocar em risco a saúde do paciente. A revisão realizada pode preencher lacunas no aprendizado acadêmico da região anatômica das vias biliares, além de fornecer conhecimentos potencialmente despercebidos aos futuros cirurgiões, bem como aos já atuantes.

## INTRODUÇÃO

O trato biliar, formado pela vesícula biliar e estruturas relacionadas à sua função, tem descrição clássica nos livros-texto de anatomia: a vesícula biliar é órgão de aspecto sacular, com função de armazenamento e concentração da bile, dotado de um ducto próprio (ducto cístico) que, ao encontrar o ducto hepático comum, forma o ducto colédoco. Foge, entretanto, ao ensino convencional, o detalhamento de variações anatômicas que excluem ou modificam estruturas nesse trato biliar. Torna-se necessário, portanto, o conhecimento complementar dessas variações à prática cirúrgica, uma vez que seu desconhecimento expõe o paciente a riscos durante intervenções cirúrgicas na vesícula biliar.

Historicamente as variações anatômicas foram primeiramente descritas por Couinaud em 1957.<sup>1</sup> Em 1996, Huang<sup>2</sup>, na China, propôs uma classificação de acordo com colangiografias endoscópicas retrógradas. Outros autores também propuseram distintas classificações: Champetier<sup>3</sup> em 1994, Choi<sup>4</sup> em 2003, Ohkubo<sup>5</sup> em 2004 e Karakas<sup>6</sup> em 2008.

O entendimento das possíveis variações anatômicas por parte dos cirurgiões gerais e digestivos é fundamental na aprendizagem da especialização. A colecistolitíase é doença comum na população geral e a principal indicação de colecistectomia. Sabe-se que este procedimento é feito de forma frequente, diariamente na maioria dos lugares do mundo. Também se reconhece que a maioria das lesões iatrogênicas das vias biliares acontecem justamente em colecistectomias<sup>7-9</sup>, seja por videolaparoscopia ou laparotômica.

Nos Estados Unidos, em torno de 400 lesões de vias biliares são reportadas por ano, podendo apresentarem-se de diferentes formas, tais como: fístula biliar, icterícia persistente, colangite, peritonite biliar, sepse abdominal, cirrose biliar secundária e, até mesmo, óbito.<sup>10</sup>

O conhecimento das variações anatômicas é fundamental na graduação e na pós-graduação em cirurgia. Apenas um quarto dos médicos residentes em cirurgia têm maiores competências em relação aos planos teciduais cirúrgicos e às suas características anatômicas.<sup>11</sup>

O objetivo deste estudo foi descrever as principais variações anatômicas conhecidas referentes à árvore biliar, especialmente no que tange à posição, número de vesículas e de ductos císticos, presença de ductos acessórios, bem como evidenciar a importância desse conhecimento em intervenções cirúrgicas no trato biliar.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão narrativa de literatura, em que foram analisados livros técnicos e artigos científicos prospectados nas bases de dados SciELO e PubMed com filtro ajustado para busca entre os anos 2000 e 2021. Utilizou-se como descritores os seguintes termos: "Variação anatômica", "Trato biliar" e "Lesões

cirúrgicas". Foram incluídos estudos de caso, revisões sistemáticas e relatos de dissecações em cadáveres.

## RESULTADOS

Por meio da leitura de fontes primárias e secundárias, percebeu-se que as principais variações anatômicas inerentes ao trato biliar são: 1) junção imprópria do ducto cístico sobre o ducto hepático comum, podendo estar muito próximo ao hilo hepático ou ao duodeno, assim como a sua conexão ao lado oposto da via biliar principal, ou ainda com trajeto em espiral (Figuras 1 e 2); 2) variações dos ductos hepáticos, podendo se apresentar com aspecto triductal ou possuir variações no seu comprimento ou na inserção (Figura 3); 3) ausência de vesícula ou presença de múltiplas vesículas biliares (Figura 4); e 4) identificação de ductos biliares aberrantes subvesiculares (Ductos de Luschka, Figura 5).

Também foram descritas variações anatômicas na junção entre os ductos colédoco e pancreático principal (Figura 6). A descrição clássica contempla a formação da ampola hepatopancreática (Vater), que se caracteriza por um canal comum e de maior calibre, formado pela união dos referidos ductos e que desemboca na papila maior do duodeno. Quando não se forma a ampola com calibre maior, um ducto comum de calibre semelhante aos anteriores pode estar presente. Além disso, o colédoco e o pancreático principal podem correr paralelamente até próximo da papila maior, formando apenas um trajeto ductal comum curto, ou até desembocarem separadamente.

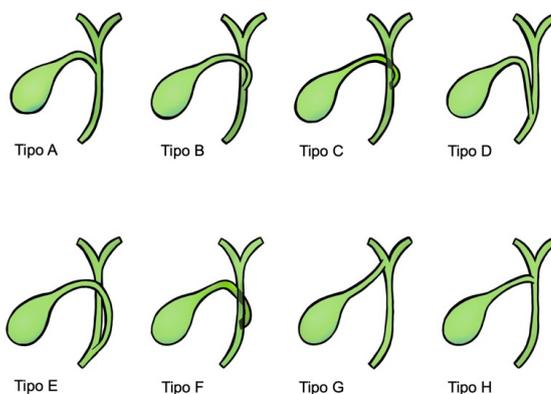


FIGURA 1 - Variações do ducto cístico (Baseado em Morita S. et al.<sup>17</sup>)

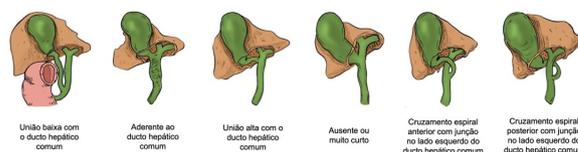


FIGURA 2 - Variações do ducto cístico (Baseado em Netter FH.<sup>28</sup>)

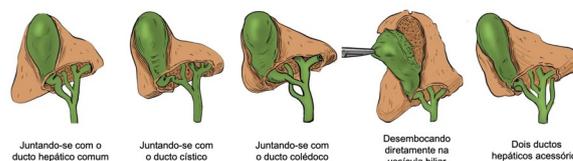


FIGURA 3 - Variações dos ductos hepáticos acessórios (baseado em Netter FH.<sup>28</sup>)

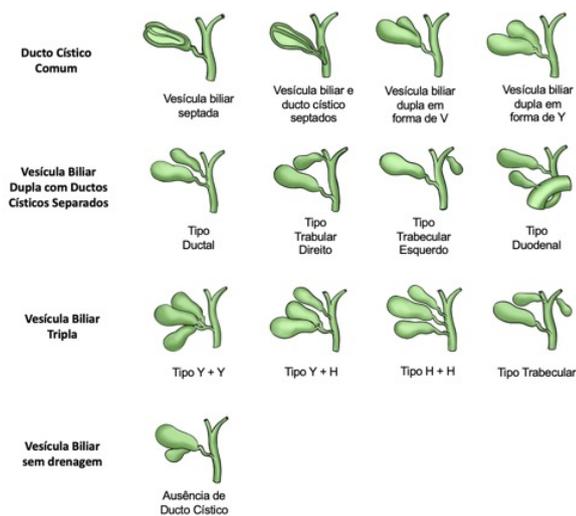


FIGURA 4 - Classificação de múltiplas vesículas biliares (baseado em N. Harlaftis, et al.<sup>22</sup>)

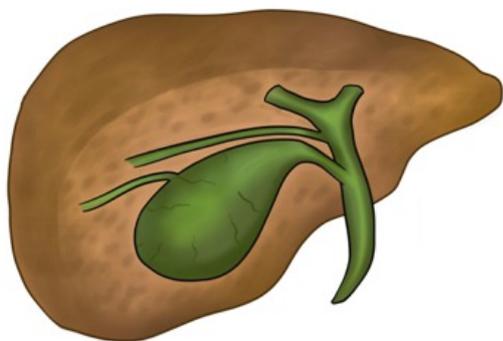


FIGURA 5 - Tipos 1 e 2 dos ductos de Luschka (Sub-vesiculares, baseado em Matsui Y et al.<sup>23</sup>)

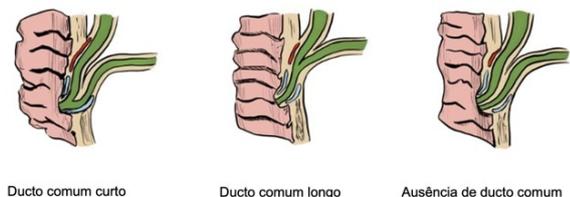


FIGURA 6 - Variações na junção dos ductos colédoco e pancreático principal (baseado em Netter FH.<sup>25</sup>)

## DISCUSSÃO

As variações anatômicas são decorrentes de alterações embriológicas. A árvore biliar, assim como o fígado, forma-se na quarta semana da vida intrauterina a partir da parte mais inferior do divertículo hepático.<sup>12</sup> Durante a 15ª semana de gestação, rápida proliferação endodérmica toma lugar abaixo da junção dos ductos hepáticos e cístico. Esta proliferação propicia a formação de diversas camadas, resultando em canais na fístula transversa do fígado. Existe a possibilidade de que, a partir desta remodelação embriológica, possam ocorrer diversas variantes de configuração dos ductos hepáticos direito e esquerdo.<sup>13,14</sup>

O ducto cístico é descrito como sendo o de maior variabilidade anatômica. Tal fato por si só demonstra a importância da dissecação cuidadosa desta estrutura

durante as colecistectomias. A clássica descrição em livros-texto de anatomia, com a saída do ducto cístico lateralmente à direita em direção à vesícula biliar, ocorre em apenas 17% dos casos.<sup>15</sup> Má rotações do ducto cístico provêm da falha da transferência da junção coledocoduodenal durante a rotação do duodeno. Esta torção pode causar a formação do ducto cístico em espiral, saindo anteriormente ou por detrás do ducto hepatocolédociano. A inserção do ducto cístico no ducto hepático direito tem sido descrita com incidência em torno de 0,6 a 2,3%.<sup>2</sup> Neste caso, o maior risco seria confundir-se o ducto cístico com o ducto hepático direito.<sup>13</sup>

A conexão cística com o ducto hepático esquerdo é bastante rara. A origem baixa do ducto cístico na via biliar principal ocorre em torno de 25% dos casos, a junção alta em 20% e a em espiral em 20%.<sup>15,16</sup> As diferentes origens do ducto cístico aparecem na Figura 1, da forma proposta por Satoru Morita e colaboradores.<sup>17</sup>

Mais de 80% das imagens de colangiorressonância magnética demonstram arquitetura anatômica normal dos ductos que formam a árvore biliar extra-hepática (sem considerar as inserções do ducto cístico). Aproximadamente 8% dos pacientes apresentam um ducto anômalo na união dos ductos hepáticos, com formação de uma tríade. Variações do ducto pancreático são evidenciadas geralmente em torno de 4% das vezes.<sup>19</sup> Outras alterações podem também ser detectáveis, incluindo a duplicidade do ducto colédoco.

As variações do ducto biliar principal podem ser determinantes na escolha de doadores para transplante de fígado ou na seleção das hepatectomias. Caso, por exemplo, haja ducto hepático direito curto, isto provavelmente será fator contribuinte para operação mais complexa. No entanto, parece que poucos trabalhos foram publicados com a intenção de saber se as alterações nas vias biliares principais tornam a colecistectomia mais arriscada para lesões iatrogênicas.<sup>18</sup>

Em geral as variações que ocorrem na anatomia ductal hepática incluem: um terceiro ducto se unindo ao ducto hepático comum, um ducto hepático direito se juntando ao cístico, um hepático direito se unindo ao colédoco, um ducto hepático direito indo diretamente à vesícula biliar e a presença de dois ductos hepáticos acessórios (Figura 3).

Usualmente pode-se dividir as causas de conversão para laparotomia e de lesões de vias biliares em 3 situações: fatores técnicos, anatômicos e relacionados à doença em si. Contudo, as alterações anatômicas são as condições mais prevalentes nas complicações pós-operatórias. As lesões são entre 3 à 8 vezes mais frequentes naqueles pacientes portadores de alterações anatômicas das vias biliares, independentemente se operados por via laparoscópica ou laparotômica.<sup>20</sup>

A agenesia de vesícula biliar é muito rara (em torno de 200 casos de relatos na literatura). A identificação de múltiplas vesículas biliares ocorre em 1 em cada 400 nascimentos. Revisão sistemática publicada em 2018 mostrou 181 pacientes em 153 estudos.<sup>21</sup> A

Figura 4 mostra as principais formas anatômicas de múltiplas vesículas biliares proposta por N. Harlaftis et al.<sup>22</sup> A sua presença levanta questões importantes na conduta destes casos. A primeira se refere a se existe mais possibilidade ou não de lesões iatrogênicas das vias biliares, uma vez que os ductos císticos costumam ter diferentes inserções. A segunda, é se sempre há a necessidade ou não da ressecção de todas as vesículas biliares. A terceira envolve a possibilidade maior ou não de metaplasia e posterior degeneração da mucosa.<sup>23</sup>

Os ductos de Luschka (sub-vesiculares) são variações encontradas de forma incomum, embora na literatura haja variações de sua incidência na ordem de 3-10%.<sup>24</sup> Há importância de se detectá-los durante a colecistectomia, uma vez que o não diagnóstico no momento do ato cirúrgico pode acarretar complicações graves, sendo o bilioma pós-operatório o mais frequente.<sup>25</sup> Tal complicação se traduz em dor abdominal, dificuldade diagnóstica e necessidade frequente de nova intervenção para a correção da lesão. Há aparentemente 2 tipos de ductos sub-vesiculares: um que drena diretamente do leito para dentro da vesícula biliar (tipo I), e outro que corre ao longo do leito vesicular e drena para o ducto hepático comum (tipo II)<sup>26</sup> (Figura 5). Uma vez percebido durante a reintervenção, há necessidade de clipá-lo ou de suturá-lo a fim de evitar ou parar o vazamento biliar.

O adequado treinamento de médicos residentes em cirurgia ou mesmo cursos de aperfeiçoamento para cirurgiões pode auxiliar na melhoria do conhecimento operatório. A dissecação em planos de anatomia com destaque às variações de sítios anatômicos específicos em laboratórios planejados em operações videolaparoscópicas, parece incrementar sobremaneira o conhecimento, melhorando assim a técnica e permitindo ao profissional a percepção da variação dos elementos anatomocirúrgicos.<sup>27</sup>

## CONCLUSÃO

O conhecimento das variações anatômicas no trato biliar é importante à medida que, a despeito da raridade de muitas variações, o seu desconhecimento pode colocar em risco a saúde do paciente. A revisão realizada pode preencher lacunas no aprendizado acadêmico da região anatômica das vias biliares, além de fornecer conhecimentos potencialmente despercebidos aos futuros cirurgiões, bem como aos já atuantes.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### Correspondência

Marcos Fabiano Sigwalt

Email: marcosigwalt@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nenhum

Financiamento: nenhum

### Contribuição dos autores

Lucas Miguel Gonçalves de Matos - Metodologia

Giulia Rafaela Zuffo - Esboço original

Leila Grisa Telles - Metodologia

Marcos Fabiano Sigwalt - Revisão

Eduardo Antônio Andrade dos Santos - Revisão e Edição

## REFERÊNCIAS

1. Couinaud C. Le foie: études anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson & Cie; 1957. p. 530–32.
2. Huang TL, Cheng YF, Chen CL, et al. Variants of the bile ducts: clinical application in the potential donor of living-related hepatic transplantation. *Transplant Proc.* 1996; 28:1669–70.
3. Champetier J. Les voies biliaires. *Anatomie Clinique, Le tronc.* 1994; 416–7.
4. Choi JW, Kim TK, Kim KW, et al. Anatomic variation in intrahepatic bile ducts: an analysis of intraoperative cholangiograms in 300 consecutive donors for living donor liver transplantation. *Korean J Radiol.* 2003;4:85–90.
5. Ohkubo M, Nagino M, Kamiya J, et al. Surgical anatomy of the bile ducts at the hepatic hilum as applied to living donor liver transplantation. *Ann Surg.* 2004;239:82–6.
6. Karakas HM, Celik T, Alicioglu B. Bile duct anatomy of the Anatolian Caucasian population: Huang classification revisited. *Surg Radiol Anat.* 2008;30:539–45.
7. Abdelkareem H, Ali R, Jibrini M, et al. A study of the anatomic variations of the pancreatico-biliary system in Palestine: a national study. *Int Surg.* 2019;6:1020–1028.
8. Kafle A, Adhikari B, Shrestha R, et al. Anatomic variations of the right hepatic duct: results and surgical implications from a cadaveric study. *J Nepal Health Res Counc.* 2019; 17(1):90–3.
9. Shamir O, Cawich, Alexander Sinanan, Rahul R Deshpande, et al. Anatomic variations of the intra-hepatic biliary tree in the Caribbean: A systematic review. *World Journal Gastrointestinal endoscopy.* 2021; 13 (6):170–83.
10. Pekolj J, Alvarez FA, Palavecino M, et al. Intraoperative management and repair of bile duct injuries sustained during 10,123 laparoscopic cholecystectomies in a high-volume referral center. *J Am Coll Surg.* 2013;216:894–901. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.01.051. PMID: 23518251.
11. G. Sharma, M.A. Aycart, P.A. Najjar, et al. A cadaveric procedural anatomy course enhances operative competence. *J. Surg. Res.* 2016;201: 22-28, 10.1016/j.jss.2015.09.037.
12. Cawich SO, Gardner MT, Barrow M, et al. Inferior Hepatic Fissures: Anatomic Variants in Trinidad and Tobago. *Cureus.* 2020;12:8369.
13. Fujimoto N, Tomimaru Y, Yamamoto T, et al. Clinical investigation of the cystic duct variation based on the anatomy of the hepatic vasculature. *Surg Today.* 2020;50:396–401.
14. Cawich SO, Gardner MT, Shetty R, et al. Human liver umbilical fissure variants: pons hepatis (ligamentum teres tunnel). *Surg Radiol Anat.* 2021; 43: 795-803.
15. Tanaka T, Nakada T, Ito T, et al. Topographical relationship between the accessory hepatic duct and the hepatic artery system. *Anat Sci Int.* 2021; 96(1):112–8.
16. Zeng N, Yang J, Xiang N, et al. Application of 3D visualization and 3D printing in individualized precision surgery for Bismuth-Corlette type III and IV hilar cholangiocarcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020; 40(8):1172–7.
17. Satoru Morita, Naoko Saito, Kazufumi Suzuki, et al; Biliary Anatomy on 3D MRCP: Comparison of Volume-Rendering and Maximum-Intensity-Projection Algorithms. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2009; 29:601–606.
18. Hu Alan Shiun Yew, Donohue Peter O', Gunnarsson Ronny K., et al. External validation of the Cairns Prediction Model (CPM) to predict conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *The American Journal of Surgery.* 2018; 5: 949–954.
19. Abdelkareem H, Rola A, Jibrini M, et al. A study of the anatomic variations of the pancreatico-biliary system in Palestine: a national study. *Int Surg J.* 2019; 6(4):1020-1028.
20. Jarrar M S, Fourati A, Fadhil H, et al. Risk factors of conversion in laparoscopic cholecystectomies for lithiasic acute cholecystitis. Results of a monocentric study and review of the literature. *Tunis Med.* 2019;97(2):344–51.
21. Darnis B, Mohkam K, Cauchy F, et al. A systematic review of the anatomical findings of multiple gallbladders. *HPB.* 2018; 20: 985-991.
22. N. Harlaftis, S.W. Gray, J.E. Skandalakis. Multiple gallbladders. *Surg Gynecol Obstet.* 1977; 145:928-934.

- 23.** Al-Muhanna AF, Lutfi AM, Al-Abdulwahhab AH, et al. Magnetic resonance and retrograde endoscopic cholangiopancreatography-based identification of biliary tree variants: are there type-related variabilities among the Saudi population? *Surg Radiol Anat.* 2019; 41(8):869–77.
- 24.** Schnelldorfer T, Sarr MG, Adams DB. What is the duct of Luschka? A systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(3):656-62.
- 25.** Ramia JM, Muffak K, Mansilla A, et al. Postlaparoscopic cholecystectomy bile leak secondary to an accessory duct of Luschka. *JSLs.* 2005; 9(2):216-7.
- 26.** Matsui Y, Hirooka S, Kon M. Management of injury to ducts of Luschka during cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101:226–229.
- 27.** Sharma G, Aycart MA, O’Mara L, et al. A cadaveric procedural anatomy simulation course improves video-based assessment of operative performance. *J Surg Res.* 2018; 223:64-71.
- 28.** Netter FH. *Atlas de anatomia humana.* GEN Guanabara Koogan, 2019.

## Anemia perniciosa associada a destruição das células parietais da mucosa gástrica produtoras do fator intrínseco

*Pernicious anemia associated with destruction of the parietal cells of the gastric mucosa producing the intrinsic factor*

Guilherme de Oliveira **FOGAÇA**<sup>1</sup>, Mariana Cristina Steff **BUTTENBENDER**<sup>1</sup>, Mariana Schenato Araujo **PEREIRA**<sup>1</sup>, Irlena Monica Wisniewska de **MOURA**<sup>1,2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A anemia perniciosa é doença autoimune progressiva que altera a série eritrocítica sanguínea em decorrência de má absorção de vitamina B12.

**Objetivo:** Descrever a histologia do estômago com enfoque nas células parietais e correlacionar com a anemia perniciosa.

**Método:** Foi feita revisão narrativa, de caráter descritivo-discursivo, em livros-texto e artigos científicos do Google Acadêmico e PubMed.

**Resultados:** O estômago é constituído por 4 túnicas sendo que na mucosa são encontradas fossetas que se conectam com as glândulas fúndicas, local das células parietais, produtoras de fator intrínseco. Esse fator é essencial para a absorção da vitamina B12, determinante para a formação e preservação dos eritrócitos.

**Conclusão:** As glândulas fundicas da mucosa gástrica recebem no seu lúmen as secreções das células parietais que, quando destruídas por autoanticorpos, levam à ausência do fator intrínseco o que inibe a absorção da vitamina B12 desencadeando anemia perniciosa.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anemia perniciosa. Célula parietal gástrica. Fator intrínseco. Deficiência de vitamina B12.

### Mensagem central

Anemia perniciosa resulta da gastrite-autoimune, também chamada atrofia gástrica ou gastrite atrófica crônica tipo A. Ela decorre da destruição autoimune das células parietais, comprometendo secreção do fator intrínseco, levando à deficiência de vitamina B12 por má absorção. Assim, é importante o aprofundamento do conhecimento histológico do estômago, com enfoque principal nas células parietais, e correlacionar as alterações histológicas com a anemia perniciosa.

### Perspectiva

O estômago é constituído por 4 túnicas, com epitélio formando fossetas conectadas às glândulas gástricas. Essas glândulas recebem no seu lúmen as secreções das células parietais que, quando destruídas por autoanticorpos, levam à ausência do fator intrínseco, o que inibe a absorção da vitamina B12 desencadeando anemia perniciosa. Há necessidade de melhor compreensão sobre a fisiopatologia do conjunto histológico-humoral do estômago para entender e tratar a anemia perniciosa de modo mais apropriado.

### ABSTRACT

**Introduction:** Pernicious anemia is a progressive autoimmune disease that alters the blood erythrocytic series as result of malabsorption of vitamin B12.

**Objective:** To describe the histology of the stomach with a focus on parietal cells and to correlate it with pernicious anemia.

**Method:** A descriptive-discursive narrative review was carried out in textbooks and scientific articles from Google Scholar and PubMed.

**Results:** The stomach is made up of 4 tunics, and in the mucosa pits are found that connect with the fundic glands, the site of the parietal cells, which produce intrinsic factor. This factor is essential for the absorption of vitamin B12, which is crucial for the formation and preservation of erythrocytes.

**Conclusion:** The fundic glands of the gastric mucosa receive secretions from the parietal cells in their lumen, which, when destroyed by autoantibodies, lead to the absence of intrinsic factor, which inhibits the absorption of vitamin B12, triggering pernicious anemia.

**KEYWORDS:** Pernicious anemia. Gastric parietal cell. Intrinsic factor. Vitamin B12 deficiency.

## INTRODUÇÃO

**A** anemia perniciosa é resultado de gastrite-autoimune, também chamada atrofia gástrica ou gastrite atrófica crônica tipo A, que decorre da destruição autoimune das células parietais, comprometendo a secreção do fator intrínseco, levando a deficiência de vitamina B12 por má absorção. Os sintomas dessa deficiência podem ser gastrointestinais e até mesmo neurológicos. O tratamento principal é realizado por meio da reposição de vitamina B12.

Os objetivos deste trabalho foram descrever a histologia do estômago com enfoque nas células parietais e correlacionar com a anemia perniciosa.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão narrativa, de caráter descritivo-discursivo, em livros-texto e artigos científicos utilizando os descritores: anemia perniciosa; células parietais gástricas; fator intrínseco; deficiência de vitamina B12; gastric parietal cells antibodies. As pesquisas foram realizadas nas plataformas Google Acadêmico e PubMed.

## RESULTADOS

O estômago é constituído por 4 túnicas: mucosa que contém o epitélio simples cilíndrico mucossecretor, lâmina própria subjacente e camada muscular da mucosa; submucosa, vascularizada, que contém o plexo de Meissner; muscular externa que propicia movimentos necessários para a digestão mecânica com o auxílio do plexo mioentérico e, por último, a túnica serosa que delimita o órgão. O epitélio da mucosa, pode se invaginar irregularmente e formar fossetas que se conectam com as glândulas gástricas as quais ocupam toda a espessura da mucosa e assim permitem que produtos sejam secretados no lúmen. As glândulas podem ser encontradas em toda a mucosa, entretanto, há variação histológica conforme as regiões anatômicas, onde encontram-se as cárdicas, fúndicas e pilóricas. Estas, são constituídas por 5 grupos básicos de células (ocorrendo variação numérica conforme a necessidade). Sendo assim, tem-se as células: mucosas de superfície, tronco, enteroendócrinas, principais e parietais. As células parietais com aspecto poligonal, núcleo central arredondado e citoplasma acidófilo secretam ácido clorídrico e produzem fator intrínseco, essencial na absorção da vitamina B12. Esse fator é uma glicoproteína fundamental para absorção, na porção ileal intestinal dessa vitamina e é secretado no lúmen da glândula fúndica.<sup>1</sup> Devido à presença de autoanticorpos anti células parietais, e consequente destruição dessas células, temos como resultado a atrofia gástrica e prejuízo na produção do fator intrínseco, o que resulta em falha na absorção da B12.<sup>2</sup> Caso essa absorção ocorra de forma escassa ou não aconteça, apresenta-se condição patológica de anemia megaloblástica, a anemia perniciosa, que geralmente está associada a outras doenças autoimunes. O paciente acometido costuma apresentar quadros de fraqueza devido a carência de hemácias que realizam o transporte de oxigênio, palidez cutânea e icterícia. Além

disso, tende a desencadear alterações neurológicas, que causam sensação de formigamento nas mãos e pés, fraqueza muscular e perda de reflexos.<sup>3</sup>

## DISCUSSÃO

A camada gástrica que sofre os efeitos da destruição de células parietais é a mucosa, formada de tecido epitelial simples cilíndrico mucossecretor, que apresenta uma série de depressões (fossetas) e glândulas, embebidas em lâmina própria de tecido conjuntivo. Essa mucosa pode estar pregueada. Nas fossetas encontram-se células epiteliais mucosas superficiais, enquanto as glândulas são constituídas por tipos distintos de células onde destacam-se as parietais ou oxínticas que são as responsáveis pela secreção de ácido clorídrico e fator intrínseco.<sup>1</sup> A gastrite crônica atrófica resultante da alteração da mucosa é reconhecida na endoscopia digestiva alta pela perda das pregas gástricas e afilamento da mucosa.<sup>4</sup> A deficiência de vitamina B12 é a causa mais frequente da anemia perniciosa e sua prevalência é de cerca de 50 a 4.000 casos em cada 100 mil habitantes, acometendo mais descendentes de europeus e africanos. Sua origem é autoimune, decorrente de anticorpos gástricos contra as células parietais da mucosa gástrica, que falham em produzir o fator intrínseco, molécula fundamental para promover a absorção intestinal da vitamina B12. O fator intrínseco tem como função transportar a vitamina B12 até seu receptor localizado na borda em escova da mucosa do intestino delgado. Dentro do enterócito, os lisossomos degradam o complexo liberando a vitamina B12 que, em cerca de 3-4 h entra na circulação. Pode-se ainda listar outras causas da deficiência da vitamina B12, como as gastrectomias totais e parciais, operações bariátricas, dietas pobres em alimentos de origem animal, doença celíaca e uso crônico de medicações como omeprazol.<sup>5</sup> A diminuição na absorção da vitamina B12 interfere no desenvolvimento de células precursoras de eritrócitos da medula óssea: pacientes com anemia perniciosa apresentam megaloblastos, que são células de tamanho aumentado, com alterações aparentes na cromatina e na síntese de DNA. Em consequência, a hemoglobina pode ser sintetizada em quantidades maiores do que o normal. Além da série eritroide, também podem estar alteradas as séries granulocítica e megacariocítica. Os sintomas da deficiência da vitamina B12 podem ser gastrointestinais, hematológicos e neurológicos, podendo ser graves ou leves e progressivos. O diagnóstico laboratorial da anemia perniciosa pode ser feito através de dosagem de vitamina B12, da medição da vitamina B12 ligada a seus transportadores e da dosagem de alguns anticorpos, como o anticorpo anticélula parietal, entre outros. O tratamento clássico desta anemia consiste na correção da deficiência e é realizado através da reposição parenteral, via intramuscular, de vitamina B12.<sup>5,6</sup>

## CONCLUSÃO

O estômago é constituído por 4 túnicas e o seu epitélio pode formar fossetas que se conectam com as glândulas gástricas. Essas glândulas recebem no seu lúmen as

secreções das células parietais que, quando destruídas por autoanticorpos, levam à ausência do fator intrínseco o que inibe a absorção da vitamina B12 desencadeando anemia perniciosa.

**Trabalho realizado nas**

<sup>1</sup>Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

**Correspondência:**

Irlena Monica Wisniewska de Moura

E-mail: irlenamoura@gmail.com

**Contribuição dos autores:**

Conceituação: Guilherme de Oliveira Fogaça

Investigação: Mariana Cristina Steff Buttenbender

Supervisão: Mariana Schenato Araujo Pereira

Redação (revisão e edição): Irlena Monica Wisniewska de Moura

## REFERÊNCIAS

1. O valle, William, Nahirney, Patrick C. Netter: Bases da Histologia. Elsevier Brasil, 2014: 286-295.
2. Engevik, Amy C.; Kaji, Izumi; Goldenring, James R. The physiology of the gastric parietal cell. *Physiological reviews*, v. 100, n. 2, 2020: 573-602.
3. Gómez, Carlos Fernando et al. Paciente con anemia perniciosa y cambios comportamentales. *Revista repertorio de medicina y cirugía*, v. 29, n. 1, 2020.
4. Maquilón, Sara; Espino, E. A. Gastritis autoimune: diagnóstico y manejo de una entidad subdiagnosticada. *Gastroenterol latinoam (Internet)*, v.30, n.1, 2019:13-20.
5. Rustgi, Sheila D.; Bijlani, Priyasha; Shah, Shailja C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 14, 2021:17562848211038771.
6. Hall, Sara N., Appelman, Henry D. Autoimmune Gastritis. *Archives of pathology & laboratory medicine* v. 143, n. 11. 2019: 1327-1331.

## Relação da histologia do sistema imunológico com a COVID-19 e o lúpus eritematoso sistêmico

*Relationship of immune system histology with COVID-19 and systemic lupus erythematosus*

Mariana Schenato Araújo **PEREIRA**<sup>1</sup>, Francisco Beraldi de **MAGALHÃES**<sup>1</sup>, Helena Messias **GOMES**<sup>1</sup>, Livia Bittencourt **TAHAN**<sup>1</sup>, Livia Matos **BADOTTI**<sup>1</sup>, Irlena Monica Wisniewska de **MOURA**<sup>1,2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O sistema imunológico é responsável pela imunidade celular e humoral do organismo. Pode ser ativado pela presença de antígenos externos, como os vírus ou por produção de autoanticorpos, provocando doenças autoimunes, como por exemplo o lúpus eritematoso sistêmico.

**Objetivo:** Descrever a histologia e funcionamento do sistema imunológico e compreender a possibilidade de exacerbação de sintomas do COVID-19 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

**Método:** Revisão narrativa em livros técnicos e artigos publicados no SciELO e PubMed.

**Resultados:** O sistema imunológico inato e adaptativo contém células que povoam os órgãos linfoides. O coronavírus é agente externo que estimula a produção de anticorpos e de células secretoras de citocinas, ao passo que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam autoanticorpos que podem comprometer antígenos próprios, levando a inflamação.

**Conclusão:** Células do tecido linfóide desencadeiam resposta imunológica contra o coronavírus, ao passo que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam autoimunidade e, ao contraírem COVID, podem desenvolver a forma exacerbada dessa doença por hipometilação ou demetilação do DNA, que pode aumentar os níveis de citocinas.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19. Lúpus eritematoso sistêmico. Sistema imunológico.

### ABSTRACT

**Introduction:** The immune system is responsible for the body's cellular and humoral immunity. It can be activated by the presence of external antigens, such as viruses, or by the production of autoantibodies, causing autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus.

**Objective:** To describe the histology and functioning of the immune system and to understand the possibility of exacerbation of COVID-19 symptoms in patients with systemic lupus erythematosus.

**Method:** Narrative review of technical books and articles published in SciELO and PubMed.

**Results:** The innate and adaptive immune system contains cells that populate the lymphoid organs. The coronavirus is an external agent that stimulates the production of antibodies and cytokine-secreting cells, whereas patients with systemic lupus erythematosus have autoantibodies that can compromise their own antigens, leading to inflammation.

**Conclusion:** Lymphoid tissue cells trigger an immune response against the coronavirus, while patients with systemic lupus erythematosus have autoimmunity and, when contracting COVID, can develop the exacerbated form of this disease by hypomethylation or demethylation of DNA, which can increase the cytokine levels.

**KEYWORDS:** COVID-19. Systemic lupus erythematosus. Immunity system.

### Mensagem Central

A imunidade celular e humoral do organismo é feita pelo sistema imunológico, protegendo contra elementos agressores ao nosso organismo. É especialmente ativado em infecções virais, como na COVID-19. Em doenças autoimunes, há perda de capacidade do sistema em diferenciar o próprio e o não próprio. O lúpus eritematoso sistêmico é das doenças autoimunes mais graves e há evidências de que pacientes com ela podem ser especialmente propensos à COVID-19 grave. Assim estudar a histologia e funcionamento do sistema imunológico e compreender a possibilidade de exacerbação de sintomas dessa virose em pacientes com lúpus pode protegê-los contra maior gravidade.

### Perspectiva

Há relatos de indivíduos sem doenças autoimunes que desenvolveram lúpus após a infecção pelo coronavírus. O mecanismo dessa ocorrência não está totalmente elucidado. O sistema imunológico é formado por diferentes tipos de células, presentes em todos os tecidos e concentradas nos órgãos linfóides que promovem resposta imunológica a agressores como na COVID-19. Por outro lado, pacientes com lúpus, apresentam autoimunidade e, ao contraírem o coronavírus podem desenvolver a forma exacerbada dessa doença, por hipometilação ou demetilação do DNA o que pode aumentar os níveis de citocinas.

## INTRODUÇÃO

O sistema imunológico ou sistema linfóide é responsável pela imunidade celular e humoral do organismo, protegendo contra patógenos, substâncias estranhas, vírus, bactérias e células anormais. É especialmente ativado em infecções virais, como no caso do coronavírus, causador da COVID. Em algumas situações constata-se autoimunidade, que é uma reação imune contra antígenos próprios devido a falha nos mecanismos de autotolerância (linfócitos autorreativos e autoanticorpos). Em doenças autoimunes, há perda de capacidade do sistema em diferenciar o próprio e o não próprio. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é das doenças autoimunes mais graves e há evidências de que pacientes com ela podem ser especialmente propensos a COVID-19 grave.

O objetivo deste estudo foi descrever a histologia e funcionamento do sistema imunológico e compreender a possibilidade de exacerbação de sintomas do COVID em pacientes com LES.

## MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão narrativa exploratória-descritiva baseada em livros-texto sobre o tema e em artigos científicos publicados nas plataformas de busca SciELO e PubMed.

## RESULTADOS

O sistema imune é formado pelos componentes inato e adaptativo. O inato é inespecífico e composto pelo sistema complemento, macrófagos, neutrófilos, células natural killer (NK) e dendríticas. Já o adaptativo engloba os linfócitos T (LT) e B (LB) e macrófagos especializados, que são células apresentadoras de antígeno (APC). Todas estão dispersas pelos tecidos ou concentradas nos órgãos linfóides: os primários incluem a medula óssea e timo, e os secundários os linfonodos, baço e tonsilas. Os componentes celulares principais do sistema imune são os LT e LB, originados na medula óssea vermelha. Os LT completam a maturação no timo e os LB já saem da medula maduros. Os LB ativados migram do córtex do linfonodo como plasmócitos e entram nos seios medulares, podendo secretar imunoglobulinas (anticorpos) lá.<sup>1</sup> As células efectoras originárias dos LT secretam citocinas, destroem células estranhas ou mesmo as células próprias, porém alteradas. Infecções virais levam a grande estresse oxidativo. A infecção pelo coronavírus estimula produção de anticorpos e de células do sistema imunológico celular TCD4 e TCD8. Os linfócitos do tipo TCD4 respondem à infecção por meio da produção de citocinas e de interleucinas, os do tipo TCD8 reconhecem e eliminam células infectadas pelo vírus.<sup>2</sup> O LES é doença inflamatória crônica de origem autoimune, ou seja, são produzidos anticorpos que reconhecem e reagem contra antígenos próprios como DNA, eritrócitos, fatores de coagulação, entre outros. Pacientes com LES podem apresentar pápulas eritematosas mas também deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais, articulações, pele e vasos sanguíneos.<sup>3</sup> Isso pode gerar inflamação e danos aos órgãos.<sup>4</sup> Também podem ser observados

nesses pacientes anormalidades nos linfócitos T e B, caracterizados pela perda de tolerância a autoantígenos nucleares, além de alterações em citocinas, o que os deixa, provavelmente, em maior risco para infecções secundárias, novas doenças autoimunes e inflamações crônicas.

## DISCUSSÃO

A função do sistema imunológico é defender o organismo contra agentes infecciosos. Esse processo se inicia através de reações da imunidade inata e avança para a atividade da imunidade adaptativa. Normalmente, a COVID-19 evolui de forma autolimitada e benigna graças a uma resposta inflamatória normal. Porém, há pacientes que desenvolvem resposta imunológica exacerbada em resposta a essa doença.<sup>5</sup> O aumento de citocinas é decorrente da atividade imune em resposta à vírus. As principais citocinas produzidas são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon gama (INF- $\gamma$ ). O TNF- $\alpha$  ativa neutrófilos, atua na coagulação e na produção da febre, já o INF- $\gamma$  ativa macrófagos e aumenta mais ainda a liberação de citocinas.<sup>6</sup> Sugere-se que pacientes portadores de LES sejam mais propensos a formas graves de COVID-19<sup>7,8</sup> o que pode ser argumentado pelo comprometimento do mecanismo de metilação do DNA (gerando hipermetilação) pela superexpressão da proteína ACE-2 e, conseqüentemente, maior viremia – 3 situações geradas pelo aumento do estresse oxidativo causado por infecções virais, inclusive pelo coronavírus. Além disso, a desmetilação de genes regulados por interferon, NFkB e citocinas em indivíduos com lúpus pode intensificar a resposta imune à infecção e elevar ainda mais os níveis de citocinas. O conjunto desses fatores contribuiriam para resposta imunológica mais exacerbada.<sup>9</sup> Por outro lado, são também relatados casos de indivíduos sem doenças autoimunes que desenvolveram lúpus após a infecção pelo vírus.<sup>5,7,8</sup> Esse mecanismo não está totalmente elucidado.

## CONCLUSÃO

O sistema imunológico é formado por diferentes tipos de células, presentes em todos os tecidos e concentradas nos órgãos linfóides que promovem resposta imunológica a agressores como, por exemplo, o coronavírus. Por outro lado, pacientes com LES, apresentam autoimunidade e, ao contraírem COVID podem desenvolver a forma exacerbada dessa doença por hipometilação ou demetilação do DNA o que pode aumentar os níveis de citocinas.

### Trabalho realizado nas

<sup>1</sup>Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### Correspondência:

Irlena Monica Wisniewska de Moura

E-mail: irlenamoura@gmail.com

**Contribuição dos autores:**

Conceituação: Helena Messias Gomes

Investigação: Livia Bittencourt Tahan

Funções/escrita - rascunho original: Livia Matos Badotti

Metodologia: Francisco Beraldi de Magalhães

Supervisão: Mariana Schenato Araujo Pereira

Redação (revisão e edição): Irlena Monica Wisniewska de Moura

**REFERÊNCIAS**

1. Ferreira, J.; De Mesquita, H.; Aragão, D. M.; Bastos, C. O sistema imunológico e a autoimunidade. *Revista Científica do UBM*, v. 20, n. 39, 1 maio 2021: 40-58
2. Gusev, Evgenii et al. "SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19." *International journal of molecular sciences*. vol. 23,3 1716. 2 Feb. 2022, doi:10.3390/ijms23031716
3. Pan, Lu et al. "Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus." *World journal of pediatrics: WJP*. vol. 16,1 2020:19-30. doi:10.1007/s12519-019-00229-3
4. Zucchi, Dina et al. "One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*. vol. 40,1 2022: 4-14. doi:10.55563/clinexprheumatol/nolys
5. Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L, MacAry, P.A., Ng, L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8> PMID:32346093. » <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
6. Wang, C., Xie, J., Zhao, L., et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;57:102833. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833> PMID:32574956. » <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833>
7. Bonometti, R., Sacchi, M. C., Stobbione, P., Lauritano, E. C., Tamiazzo, S., Marchegiani, A., Novara, E., Molinaro, E., Benedetti, I., Massone, L., Bellora, A. & Boverio, R. O primeiro caso de lúpus eritematoso sistêmico (SLE) desencadeada por infecção COVID-19. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24 (1), 2020: 9695-9697.
8. Batista, B. de Oliveira.; Santos, T., J., F., D., F.; Gonçalves, H. M. . Uma análise sobre a relação da doença do coronavírus com o lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, [S. l.], v. 2, n. 2, 2021:65. DOI: 10.51161/rem/1017. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/article/view/1017>. Acesso em: 18 fev. 2023. <https://doi.org/10.51161/rem/1017>
9. Sawalha, Amr H. et al. "Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients." *Clinical immunology*. vol. 215 (2020). <https://doi:10.1016/j.clim.2020.108410>

## Mastocitose em paciente pediátrico

### *Mastocytosis in a pediatric patient*

Grace Lugnani **LOPES**<sup>1</sup>®, Luma **MAZIERI**<sup>1</sup>®, Maria Luiza **PONTALTI**<sup>1</sup>®, Luiz Flavio **OLIVEIRA**<sup>1</sup>®, Gláucia **RODRIGUES**<sup>2</sup>®, Thyago **MORENO**<sup>2</sup>®

**PALAVRAS-CHAVE:** Mastócitos. Urticária pigmentosa. Doenças da pele.  
**KEYWORDS:** Mast Cell Activation Disorders. Urticaria pigmentosa. Skin diseases.

### INTRODUÇÃO

**A** mastocitose é uma doença rara, sendo caracterizada pelo acúmulo patológico e ativação de mastócitos nos tecidos e órgãos. Embora a sua classificação e seus critérios diagnósticos sejam bem aceitos, ainda é pouco conhecida pela sociedade médica. Devido a isso, o objetivo deste relato é reavivar os parâmetros para aplicação de testes diagnósticos, avaliação clínica e resposta ao tratamento.

### RELATO DO CASO

Menino de 7 anos, nasceu de gestação sem intercorrências e parto cesáreo sem complicações. Ainda no hospital, sua mãe já percebia a presença de lesões, do tipo exantemáticas, em um dos dedos de sua mão esquerda. Com o passar dos dias, mais lesões surgiam, em sua maioria, próximas ao tronco. Ao completar um mês de vida, as lesões se encontravam em toda sua extensão corporal. Os sintomas eram diversos, como: flushing, bolhas e prurido (que se intensificaram com o nascer dos dentes, e melhoraram após isso).

O paciente e sua mãe, foram em busca de diversos médicos (de clínicos gerais a dermatologistas), que diagnosticaram o caso como alergia, e utilizavam pomada para o tratamento, sem sucesso terapêutico.

Ao procurar médico pediatra alergista, ele relatou que o caso não era de alergia, porém não soube diagnosticá-lo no momento. Solicitou exames para pesquisa de doenças, como citomegalovírus; sífilis; herpes; toxoplasmose; rubéola; e intolerância à lactose. Todos vieram negativos.

Buscou também a opinião de um médico hematologista, devido à plaquetose, e disse que isso não seria o motivo das lesões e orientou procurar dermatologista específico quando recebeu o diagnóstico de mastocitose cutânea, uma urticária pigmentosa. Foi prescrito o uso de cloridrato de hidroxizina de 25 mg para o controle do prurido, sem necessidade de outros exames ou tratamento.

Após o diagnóstico, ao procurar sobre a doença na internet, agendou uma consulta com um centro

especializado em mastocitose (Hospital das Clínicas de São Paulo) onde foi realizada biópsia de pele e exame de triptase sérica (R: 78,7). Devido ao seu valor elevado foi solicitado realização de biópsia de medula óssea para verificar se a doença era sistêmica ou cutânea. O resultado da biópsia evidenciou a presença de mais de 50 mastócitos por campo de grande aumento, compatível com mastocitose. Também foi realizado estudo imunoistoquímico da medula óssea, demonstrando CD34 positivo (1 a 3%), C kit positivo (raras células), fator VII positivo (série megacariótica), glicoforina A positivo (série eritrocítica) e mieloperoxidase positiva (série granulocítica) que confirmou o diagnóstico de mastocitose cutânea. Para o controle da doença, foi prescrito o uso diário de fexofenadina, cetotifeno e montelucaste de sódio e, também, a caneta de adrenalina autoinjetable para uso emergencial.

O diagnóstico trouxe grande melhora na qualidade de vida do paciente. Só ocorreram duas crises após o início do tratamento, sendo controladas com o uso de corticoides e aumento das doses do anti-histamínico.

**Figura 1** - Múltiplas placas eritematoedematosas, limites precisos, por vezes confluentes, localizadas em cabeça, tronco e membros. Observa-se ainda a coloração acastanhada na base de algumas placas e vesicular entremeadas a elas.



Fonte: arquivo pessoal.

**Figura 2** - Placas eritematoedematosas em membros inferiores e pés, limites precisos, confluentes e entremeadas por inúmeras vesículas. Há bolha tensa, de conteúdo seroso em calcâneo direito.



Fonte: arquivo pessoal.

## DISCUSSÃO

A mastocitose é uma doença clonal caracterizada por proliferação de mastócitos morfológicos e imuno fenotipicamente anormais, com infiltração de múltiplos órgãos, podendo ou não possuir acometimento cutâneo. Há discreto predomínio no sexo masculino e a faixa etária ao diagnóstico é de 55 anos. No entanto, em crianças é considerado raro.<sup>1</sup>

A Organização Mundial da Saúde divide a doença em 3 grupos: mastocitose cutânea, mastocitose sistêmica e sarcoma de mastócitos. A mastocitose cutânea é o tipo mais comum em crianças, podendo ainda ser subcategorizada em mastocitose cutânea maculopapular, mastocitose cutânea difusa e mastocitoma localizado da pele. A mastocitose cutânea maculopapular é ramificada em variantes monomórficas e polimórficas. Embora a forma sistêmica possa ocorrer em crianças, são raros os casos.<sup>1</sup>

Estudos demonstraram que pacientes com mastocitose têm atividade plasmática aumentada de fosfolipase A2, fosfolipase C, e concentrações elevadas de diacilgliceróis e palmitoiletanolamida e níveis diminuídos de anandamida. Esses fatores influenciam a atividade biológica dos mastócitos, ativando-os ou promovendo sua produção ou degradação de outras moléculas. A fosfolipase C e D, em conjunto, são cruciais para a ativação e degranulação de mastócitos.<sup>1</sup>

As alterações genéticas parecem desempenhar papel importante na progressão da doença. Aproximadamente 80% dos casos têm mutação somática de ganho de função D816V do receptor KIT. Foi demonstrado que as células que transportam KIT montado apresentam resposta quimiotática aumentada se comparado ao fator de células estaminais.<sup>2</sup>

As manifestações clínicas da mastocitose são variáveis, baseadas no tipo de mastocitose. Os pacientes podem apresentar lesões cutâneas, rubor, flictena, diarreia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, osteoporose e anafilaxia recorrente. O acometimento renal e pulmonar

é raro. O sintoma mais habitual é o prurido. Os sintomas dependem da extensão da penetração de mastócitos nos tecidos. Podem ser crônicos ou episódicos. O gatilho mais comum é o estresse.<sup>3</sup>

Durante a investigação da doença, deve ser analisado inicialmente o quadro clínico, através de uma anamnese detalhada e do exame físico do paciente. Na suspeita da doença, é necessário o exame anatomopatológico da lesão para a comprovação do diagnóstico. Exames laboratoriais complementares podem ser solicitados na busca do quadro sistêmico. Os sinais e sintomas da mastocitose podem variar de acordo com o tipo e estão relacionados com a concentração de histamina circulantes.<sup>4</sup>

A avaliação inicial deve focar no estabelecimento do diagnóstico e na identificação da origem clonal da doença. No momento do diagnóstico, uma história médica completa, incluindo uso de medicamentos, deve ser estabelecida. Uma avaliação abrangente dos sintomas deve ser feita. Deve-se investigar e os gatilhos dos sintomas de ativação de mastócitos (calor, fricção, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), opióides, anestésicos, contraste, vacinas, dextranos, ansiedade, estresse e picadas de insetos) História de anafilaxia após exposição a alimentos, medicamentos ou outros desencadeantes.<sup>5</sup>

A mastocitose cutânea pode ser diagnosticada apenas por manifestações cutâneas que são difusas com biópsias negativas de órgãos-alvo. A forma cutânea é a apresentação mais comum da mastocitose, representando 90% dos casos.<sup>5</sup>

O tratamento deve ser orientado de acordo com os níveis de histamina circulantes, histórico de saúde da pessoa e sinais e sintomas apresentados. Ele consiste em aliviar os sintomas, principalmente o prurido, além de evitar os fatores desencadeantes da degranulação dos mastócitos, como fricção, mudança brusca de temperatura, exercício físico, estresse emocional, anestesia geral, bebida alcoólica, anti-inflamatório não esteroidal, narcóticos, contraste radiológico, alguns medicamentos (polimixina B, dextran) e radiação ionizante.<sup>4</sup>

Existem inúmeros tratamentos para a mastocitose cutânea. As terapias mais usadas incluem anti-histaminicos, esteróides, fototerapia, biológicos, terapia combinada e allo-HCT. Para a mastocitose cutânea, o tratamento de primeira linha tem sido os anti-histaminicos, essa droga se liga aos receptores H1 ou H2. Especialmente, os antagonistas do receptor H1 previnem o desencadeamento de uma resposta alérgica, como o prurido e rubor, com melhora também na aparência das lesões cutâneas. Recomenda-se até quatro vezes a dose padrão, caso não note-se melhora após duas a quatro semanas de tratamento.<sup>6</sup>

A terapia de segunda linha deve incluir fototerapia e outras drogas, como imatinibe ou omalizumabe para a mastocitose cutânea. O imatinibe apresentou diminuição do prurido e das lesões. As terapias citorredutoras (interferon alfa) inibem ainda mais a proliferação e infiltração de mastócitos e são comumente usados para formas agressivas de mastocitose sistêmica.<sup>6</sup>

#### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Serviço de Atenção Primária de Umuarama, Umuarama, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Universidade Paranaense – UNIPAR – Umuarama, PR, Brasil

#### Correspondência:

Grace L. Lopes

Email: grace.lopes@edu.unipar.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Grace Lugnani Lopes.

Análise formal: Luma Mazieri.

Metodologia: Maria Luiza Pontali.

Administração do projeto: Luiz Flavio Oliveira; Gláucia Rodrigues; Thyago Moreno.

Redação (esboço original): Grace Lugnani Lopes; Luma Mazieri

Redação (revisão e edição): Grace Lugnani Lopes; Luma Mazieri

## REFERÊNCIAS

1. Hussain, SH. Pediatric mastocytosis. *Current Opinion in Pediatrics*, 2020; 32 (4); 531-538.
2. Di Raimondo C, Del Duca E, Silvaggio D, Di Prete M, Lombardo P, Mazzeo M, Spallone G, Campione E, Botti E, Bianchi L. Cutaneous mastocytosis: A dermatological perspective. *Australas J Dermatol*. 2021
3. Abid A, Malone MA, Curci K. Mastocytosis. *Prim Care*. 2016; v. 43, n. 3, p. 505-518D1
4. Maluf LC, Barros JA de, Machado Filho CD dos S. Mastocitose. *An Bras Dermatol*. 2009Jul;84(An. Bras. Dermatol., 2009 84(3)).
5. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(1):11-23.
6. Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T, Chapdelaine H, Ben-Shoshan M. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med*. 2017 Nov;129(8):896-901.

## Aneurisma de artéria pulmonar por doença de Behçet: síndrome de Hughes Stovin

*Pulmonary artery aneurysm due to Behçet's disease: Hughes Stovin syndrome.*

Adriano Reinaldo **TIMM**<sup>1</sup>, Cassiane Martina Ambrosi **REITER**<sup>2</sup>, Nicole Kovalhuk **BORINI**<sup>2</sup>,  
Thelma Larocca **SKARE**<sup>1</sup>, Thiago Alberto Fernandes Gomes dos **SANTOS**<sup>1</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Doenças Autoimunes. Síndrome de Behçet. Aneurisma.

**KEYWORDS:** Autoimmune diseases. Behçet syndrome. Aneurysm.

### INTRODUÇÃO

A doença de Behçet é vasculite de vasos de qualquer tamanho cujo diagnóstico é puramente clínico, o que traz dificuldades, e gera incertezas quanto ao seu reconhecimento. Quando ela se apresenta com achados clássicos como úlceras orais, úlceras genitais, panuveites e lesões cutâneas como a patergia, é facilmente reconhecida.<sup>1</sup> Todavia em situações atípicas, o diagnóstico pode ser difícil e pode levar tempo para ser reconhecida, o que traz prejuízos do ponto de vista de tratamento. Uma variante da doença de Behçet é a chamada síndrome de Hughes-Stovin, na qual são observados aneurismas pulmonares e trombozes, em geral, de grandes vasos.<sup>2,3</sup> Todavia, não existe unanimidade no que concerne à consideração de que a síndrome de Hughes-Stovin é realmente uma variante de Behçet, dadas as dificuldades diagnósticas que a própria doença de Behçet costuma trazer.

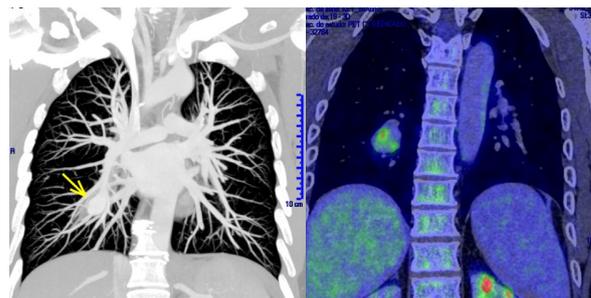
Neste texto é descrito o caso de um homem jovem que se apresentou com aneurisma pulmonar em que a possibilidade de síndrome de Hughes-Stovin foi considerada.

### RELATO DO CASO

Homem de 47 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial há 8 anos, procurou o serviço por queixa de tosse e hemoptise volumosa. Foi internado por 10 dias com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade e nesta ocasião um teste rápido para tuberculose foi negativo e angio-TC não demonstrou focos de sangramento. Foi tratado com antibióticos com boa resposta, mas 7 dias após a alta voltou a procurar serviços médicos por novos episódios de tosse com hemoptise. Referia perda ponderal de 2,5 kg durante este período. Foi realizada fibrobroncoscopia com biópsia que mostrou apenas

inflamação linfocítica focal e foi negativa para neoplasia.

Após 9 meses, retornou ao hospital referindo manutenção da hemoptise com episódios semanais, porém em menor volume do que o do quadro inicial. Hemograma feito na ocasião mostrou hemoglobina 14,3 g/L; hematócrito 41,1%; leucócitos 6400/mm<sup>3</sup> e plaquetas 230000/mm<sup>3</sup>; VHS 46 mm e PCR 11,1 mg/dL. Culturas de escarro e hemoculturas foram negativas. Ecocardiograma demonstrou refluxo aórtico moderado com demais parâmetros dentro da normalidade. Nesta ocasião foi realizado um pet-scan que evidenciou aneurisma sacular de artéria pulmonar em lobo inferior direito, trombose subsegmentar do lobo superior do pulmão esquerdo. Existia, também, aumento da captação em mucosa oral e na topografia de epidídimos (Figura 1). Com estes achados, o paciente foi questionado quanto a sintomas sugestivos de doença de Behçet e relatou ter úlceras orais recorrentes e um episódio de úlcera genital. Negava história de uveíte, fenômeno de Raynaud, achados articulares, cutâneos, gastrintestinais e neurológicos. Arteriografia confirmou a presença de aneurisma associado a fístula arteriovenosa pulmonar de ramo arterial inferomedial direito.



**FIGURA 1-** Pet-scan demonstrando aneurisma sacular de artéria pulmonar no lobo inferior direito

Com diagnóstico de doença de Behçet, o paciente foi tratado com glicocorticoides em altas doses e ciclofosfamida sendo acompanhado pela cirurgia torácica para eventual posterior intervenção cirúrgica.

## DISCUSSÃO

O caso descrito apresentou-se inicialmente como uma lesão pulmonar de origem desconhecida e diagnóstico inicial de processo infeccioso. Todavia uma vez que os episódios de hemoptise se tornaram recorrentes foi necessário complementar a investigação que revelou a presença de um aneurisma de artéria pulmonar de causa a esclarecer em um jovem e sem antecedentes mórbidos até o aparecimento da doença atual.

Não existe gama muito grande de doenças associadas aos aneurismas da artéria pulmonar. Esse aneurisma é uma das lesões vasculares pulmonares vistas no Behçet, sendo muito incomum em outras doenças<sup>3,4</sup> como já comentado, chamando de síndrome de Hugues-Stovin a associação de aneurisma de artéria pulmonar e trombose de vasos de grande calibre. Essa síndrome é considerada como uma variante da doença de Behçet. Além da síndrome de Hughes-Stovin, aneurismas de artéria pulmonar são encontrados em dilatação pós-estenótica da válvula pulmonar, casos de hipertensão pulmonar por doença da válvula mitral, ducto arterioso patente e defeitos do septo atrial ou ventricular, ou ainda em casos de necrose cística da média como a encontrada na síndrome de Marfan.<sup>5</sup> Aneurismas micóticos também podem causar este tipo de aneurisma<sup>6</sup> e esta foi uma preocupação no caso descrito, já que o paciente contava ter tido pneumonia anterior à detecção do aneurisma. Mais recentemente casos associados com infecção por COVID-19 (em geral em pacientes diabéticos com infecção por mucormicose) têm sido descritos.<sup>7</sup>

A apresentação mais comum da síndrome de Hughes-Stovin é a de hemoptise<sup>8</sup> como a vista no caso descrito, o que pode levar à suspeita de embolia pulmonar e anticoagulação - a qual pode ter efeitos sérios neste contexto. A localização mais frequente é nas artérias do lobo inferior direito, igual a evidenciada no caso relatado, seguida das artérias pulmonares direita e esquerda.<sup>9</sup>

Devido à possibilidade de aneurisma micótico, hemoculturas e ecocardiograma transtorácico foram feitos no sentido de afastar infecção. Todavia foi a realização do pet-scan com captação em região de mucosa oral e epidídimo que favoreceu a possibilidade de doença de Behçet. As úlceras orais dessa síndrome são geralmente arredondadas e dolorosas, têm bordo bem delimitado e base brancoamarelada necrótica, e podem desaparecer espontaneamente. São menos comuns após os 20 anos de idade<sup>10</sup> e, curiosamente, mais raras em fumantes.<sup>11</sup>

A ulceração genital, considerada mais específica que a ulceração oral, aparece em 75% dos casos e

costuma deixar cicatriz.<sup>12</sup> O paciente em questão não tinha história recorrente ou achados de exame físico de ulceração genital no momento do diagnóstico, mas o pet-scan sugeria envolvimento inflamatório do epidídimo, que também faz parte das manifestações urogenitais desta doença.<sup>13</sup>

No caso descrito não foi possível fechar a pontuação para o diagnóstico de certeza da doença Behçet<sup>12</sup> (Figura 2) Todavia a presença da síndrome de Hugues-Stovin pode ser afirmada sem restrições, uma vez que o paciente possuía tanto trombose como a presença do aneurisma pulmonar – que são os requisitos necessários para seu diagnóstico.

Lesões genitais	2 pontos
Lesões oculares (uveítes ou vasculite de retina)	2 pontos
Aftas orais	1 ponto
Lesões cutâneas (pseudofoliculite, eritema nodoso)	1 ponto
Lesões vasculares (flebites superficiais, trombose arterial e/ou venosa, aneurismas)	1 ponto
Patergia	1 ponto

Pontuação  $\geq 4$  classifica o paciente como portador de síndrome de Behçet.

**FIGURA 2** - Classificação para doença de Behçet – International Criteria for Behçet's Disease – 2006

Como takeaway message os autores gostariam de ressaltar que se deve lembrar da doença de Behçet em pacientes que se apresentem com aneurisma pulmonar, e auxilia de modo importante a instituição do tratamento correto.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba PR, Brasil;

<sup>2</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba PR, Brasil

Conflito de interesses: nenhum

Financiamento: nenhum

### Correspondência

Cassiane Martina Ambrosi Reiter

Email: cassi\_martina@hotmail.com

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil sob número 5.659.460

## REFERÊNCIAS

1. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(4):452-464. doi: 10.1590/abd1806-4841.20177359.
2. Pankl S, Meraldi A, Pegoraro P, Earsman G, Bruetman JE, Ceresetto J, et al. Hughes-Stovin Syndrome, a case report. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(2):95-8. PMID: 25919871.
3. Bennji SM, du Preez L, Griffith-Richards S, et al. Recurrent Pulmonary Aneurysms: Hughes-Stovin syndrome on the spectrum of Behçet Disease. *Chest* 2017; 152:e99. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.015.
4. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* 2004; 117:867. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.05.027.
5. Stephens MG, Levy M. Left hilar mass without pulmonary disease. Pulmonary artery aneurysm. *West J Med*. 1990; 152(1):93-4. PMID: 2309489.
6. Pujitha V, Shaw M, Kumar S, Ramakrishnan S. A rare case of infective endocarditis in association with ventricular septal defect complicated by mycotic pulmonary artery aneurysm. *J Card Surg*. 2022 Jul 8. E pub ahead of print. doi: 10.1111/jocs.16738.
7. Pruthi H, Muthu V, Bhujade H, Sharma A, Balaji A, Ratnakara RG, et al. Pulmonary artery pseudoaneurysm in covid-19-associated pulmonary mucormycosis: Case series and systematic review of the literature. *Mycopathologia*. 2022; 187(1):31-37. doi: 10.1007/s11046-021-00610-9.

- 8.** Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:35. doi: 10.1097/MD.0b013e318242ff37.
- 9.** Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, Gui A, Engin G, Acunas B. CT findings of pulmonary arterial aneurisms during treatment for Behçet's disease. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 729-33.
- 10.** O'Duffy JD. Behçet's syndrome. In: *Primer on the Rheumatic Diseases*, 10th, Arthritis Foundation, Atlanta 1993. Vol 29, p.206.
- 11.** Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S. Smoking and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2000; 19:508. doi: 10.1007/s100670070020.
- 12.** Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335:1078. PMID: 1970380
- 13.** Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. *J Urol* 2000; 163:487. doi: 10.1016/s0022-5347(05)67908-6.
- 14.** International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107.

## Neoplasia maligna mista: carcinosarcoma uterino

*Malignant mixed tumor: a uterine carcinosarcoma*

Samya Hamad **MEHANNA**<sup>1,2</sup>, Fabio Kendi **KUNITAKE**<sup>2</sup>, Julia Costa **LINHARES**<sup>2</sup>, Poliana Zanotto **MANOEL**<sup>1</sup>, Agnes Zanotto **MANOEL**<sup>1</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Carcinosarcoma. Neoplasias uterinas. Saúde da mulher.

**KEYWORDS:** Carcinosarcoma. Uterine neoplasms. Women's health.

### INTRODUÇÃO

**O** carcinosarcoma ou tumor mülleriano maligno misto é neoplasia rara e agressiva que pode ter origem em qualquer parte do trato genital feminino inferior. A incidência desse tipo de câncer tem pico aos 75 anos, acometendo principalmente mulheres pós-menopausa e negras, com idade média de diagnóstico entre os 62 e 67 anos.<sup>1</sup>

Durante a embriogênese, os canais de Müller se fundem para formar o útero, englobando as células do mesênquima celômico. As células-tronco de origem mülleriana parecem ter potencial variável de diferenciação, podendo originar tumores epiteliais, mesenquimais e mistos. O carcinosarcoma é um exemplo do último, possuindo dupla composição morfológica com elementos epiteliais e mesenquimais.<sup>1</sup>

Para alguns autores, ele é considerado como variante do adenocarcinoma endometrial por possuírem semelhante comportamento clínico, além de fatores de risco e epidemiológicos que se sobrepõem. Os achados clínicos estão diretamente relacionados com a forma de distribuição e o local de origem da neoplasia, sendo os mais comuns: a dor abdominal ou pélvica e o sangramento vaginal anormal, que pode ser leve ou abundante, aquoso ou sanguinolento. Em casos mais avançados, pode haver também sintomas no trato gastrointestinal ou urinário.<sup>2</sup>

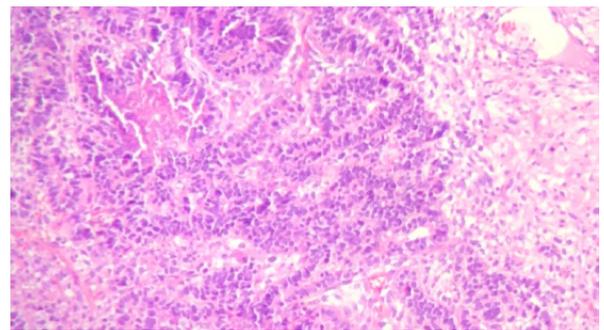
Objetiva-se descrever neste relato um caso de carcinosarcoma em mulher de 65 anos, e compará-lo com a literatura científica. Além disso, ressalta-se que

### RELATO DO CASO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná - CAAE: 46763521.7.0000.0103

Mulher de 65 anos tabagista há 16 anos e com obesidade grau I, estava em investigação devido a sangramento vaginal pós-menopausa iniciado há 2 anos como "borra de café". Tinha histórico de trombose aos 40 anos, 5 gestações com partos normais, laqueadura

tubária e colpoperineoplastia. Apresentou menopausa há seis anos, e negava uso de terapia de reposição hormonal ou história familiar/pessoal de câncer. Ao exame físico observou-se colo uterino atrofico, sem lesões evidentes e indolor à mobilização. À ultrassonografia transvaginal, evidenciou-se aumento do volume uterino (333 cm<sup>2</sup>) às custas de múltiplos miomas (submucosos, subserosos e intramurais) e endométrio espessado (6,9 mm). Foi realizada curetagem uterina de prova em 2020, tendo laudo anatomopatológico de carcinosarcoma (tumor maligno mülleriano misto) com áreas de necrose, sem evidência de elementos heterólogos na amostra (Figura 1). Estudo imunoistoquímico complementar demonstrou padrão mutado de p53, WT1 difusamente positivo no componente epitelial e vimentina mesenquimal.

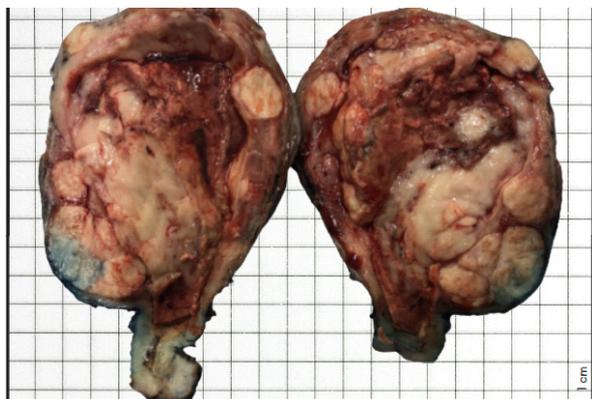


**FIGURA 1** - Proliferação epitelial e fusocelular maligna, com área de necrose (H&E, 100x)

Tomografias computadorizadas para estadiamento demonstraram em pelve/abdome lesão infiltrativa em endométrio, com invasão de linfonodos retroperitoneais e ilíacos direitos, e em tórax nódulos pulmonares difusos com densidade de partes moles e linfonodomegalia heterogênea na cadeia mediastinal alta esquerda e fossa supraclavicular esquerda.

Procedeu-se histerectomia total ampliada, anexectomia bilateral e esvaziamento linfonodal ilíaco bilateralmente. Na macroscopia, foi observado útero

com múltiplas nodulações (Figura 2) e aderências com tubas uterinas, intestinos e peritônio, bem como linfonodo ilíaco direito aumentado de aspecto necrótico. O diagnóstico microscópico da peça cirúrgica confirmou o carcinosarcoma, demonstrando componente heterólogo rabiomoblástico e necrose extensa. A neoplasia era restrita ao corpo uterino com invasão miometrial maior que 50% e metástases em 3 linfonodos ilíacos, resultando em estadiamento patológico pT1pN1. A paciente teve seguimento pela oncologia clínica.



**FIGURA 2** - Espécime cirúrgico de histerectomia com lesão sólida (12,1 x 8,5 cm) em cavidade uterina, apresentando extensas áreas vinhosas e necróticas, projetando-se em direção ao istmo e no miométrio presença de nódulos intramurais e subserosos

## DISCUSSÃO

Os carcinosarcomas uterinos são tumores raros e provenientes de desdiferenciação de carcinomas, englobando componentes sarcomatosos e carcinomatosos originados geralmente de um único clone com características de malignidade. A incidência aumenta após os 50 anos, e, assim como observado na paciente relatada, obesidade é considerado fator de risco para esta condição, como também a utilização de tamoxifeno ou de estrógeno exógeno, nuliparidade e exposição pélvica à radiação.<sup>3</sup>

Devido à agressividade deste tumor, mais de 10% das mulheres diagnosticadas na fase inicial da doença podem apresentar-se com metástases e cerca de 60% possuem acometimento extrauterino à análise radiológica.<sup>3</sup>

A ultrassonografia costuma ser o primeiro exame de imagem solicitado na investigação, onde a lesão apresenta-se como massa hiperecoica e com expansão ao canal endometrial. Ademais, no prosseguimento são recomendadas para avaliar a extensão da lesão, invasão miometrial e presença de metástases, controles tomográficos ou de ressonância magnética contrastada com gadolínio.<sup>3</sup>

Macroscopicamente, observa-se volumosa massa polipoide localizada na cavidade uterina que pode infiltrar em profundidade o miométrio e também provocar protusão através ao canal cervical, não sendo incomuns áreas de necrose ou hemorragia. A lesão geralmente tem consistência macia, a não ser que possua componentes cartilaginosos ou ósseos (elementos heterólogos). Além disso, na superfície de corte podem ser observadas

tonalidades brancoacinzentadas, rosadas ou até mesmo roxas.<sup>4</sup>

À microscopia, há presença de componentes epiteliais e mesenquimais malignos, com variações homólogas (componentes mesenquimais próprios do útero) ou heterólogas (tecidos diversos, não convencionais do útero, como cartilagem ou músculo esquelético).<sup>5</sup> O componente epitelial em sua maioria é seroso ou endometriode. Contudo, outros componentes epiteliais como células escamosas e até carcinomas indiferenciados podem ser observados. O componente mesenquimal em geral demonstra-se como sarcoma do estroma endometrial de alto grau, podendo estar associado a sarcomas homólogos, como o leiomiossarcoma, e sarcomas heterólogos, como o rabiomoblástico, o osteossarcoma, o condrossarcoma e o lipossarcoma.<sup>4</sup>

A maioria dos carcinosarcomas apresenta origem monoclonal e achados moleculares como perda de heterozigosidade, aberrações cromossômicas e mutações semelhantes nos genes p53 e K-ras. Além disso, outras mutações frequentes tanto na variante serosa como na endometriode são em relação aos genes PTEN, PIK3CA, PPP2R1A, FBXW7.<sup>2,4,6</sup>

No seguimento, sabe-se que o comportamento do carcinosarcoma é influenciado pelo seu componente carcinomatoso, visto que nos casos em que houve metástase havia tecido epitelial. Sobre implantes secundários, os locais mais acometidos são ovários, omento, linfonodos pélvicos e tubas uterinas.<sup>2</sup>

A completa exérese cirúrgica é a base do tratamento, assim como no carcinoma de endométrio, condição que se comporta de maneira semelhante.<sup>7</sup> Por sua vez, o tratamento adjuvante agressivo pode ser associado, sendo a preferência por quimioterapia ou radioterapia controversa na literatura.<sup>8</sup>

O prognóstico do carcinosarcoma é considerado pior que o do carcinoma endometrial, quando comparados.<sup>1</sup> Neste contexto, idade avançada, doença residual e invasão angiolímfática tendem a conferir piores desfechos aos casos<sup>3</sup>, além da presença de invasão da serosa uterina.<sup>8</sup>

Por ser neoplasia muito agressiva e de baixa sobrevida, além de indistinguível ao carcinoma de endométrio quando analisada clínica e radiograficamente, cabe à avaliação anatomopatológica o diagnóstico definitivo, auxiliando desde o planejamento cirúrgico até a resposta terapêutica.<sup>1</sup>

Por ser o carcinosarcoma uterino neoplasia rara, é importante haver sua identificação de modo precoce, baseada nos possíveis sinais e sintomas da doença, possibilitando diagnóstico preciso e consequentemente tratamento adequado.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

### Correspondência:

Samya Hamad Mehanna

Email: samyahm88@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Samya Hamad Mehanna

Investigação: Samya Hamad Mehanna, Fabio Kendi Kunitake, Julia Costa Linhares, Poliana Zanotto Manoel e Agnes Zanotto Manoel

Redação (revisão e edição): Samya Hamad Mehanna, Fabio Kendi Kunitake, Julia Costa Linhares, Poliana Zanotto Manoel e Agnes Zanotto Manoel

#### REFERÊNCIAS

1. Sagebiel TL, Bhosale PR, Patnana M, Faria SC, Devine CE. Uterine Carcinosarcomas. *Semin Ultrasound CT MR* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Nov 19];40(4):295–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375170/>
2. Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2022 Nov 19];10(3):461–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313723/>
3. Denschlag D, Ulrich UA. Uterine Carcinosarcomas - Diagnosis and Management. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Nov 19];41(11):675–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317231/>
4. El-Nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Nov 19];54(2):292–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508698/>
5. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Nov 19];116(1):131–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19853898/>
6. Cherniack AD, Shen H, Walter V, Stewart C, Murray BA, Bowlby R, et al. Integrated Molecular Characterization of Uterine Carcinosarcoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2017 Mar 13 [cited 2022 Nov 19];31(3):411–23. Available from: <https://experts.umn.edu/en/publications/integrated-molecular-characterization-of-uterine-carcinosarcoma>
7. Cantrell LA, Blank S v., Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Nov 19];137(3):581–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805398/>
8. Luz R, Ferreira J, Rocha M, Jorge AF, Félix A. Uterine carcinosarcoma: Clinicopathological features and prognostic factors. *Acta Med Port* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Nov 19];29(10):621–8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/309594162\\_Carcinossarcoma\\_Uterino\\_Characteristicas\\_ClinicoPatologicas\\_e\\_Fatores\\_de\\_Prognostico](https://www.researchgate.net/publication/309594162_Carcinossarcoma_Uterino_Characteristicas_ClinicoPatologicas_e_Fatores_de_Prognostico)

## Manifestações otorrinolaringológicas na displasia campomélica: relato de caso

*Otorhinolaryngological manifestations in campomelic dysplasia: case report*

José Fernando **POLANSKI**<sup>1,2</sup>, Lana Bassi **FERDINANDO**<sup>1</sup>, Paula Kaori **FUKUMOTO**<sup>1</sup>,  
Fernanda Bressianini **BARBOSA**<sup>1</sup>, Samir Ale **BARK**<sup>1</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Displasia. Displasia campomélica. Otorrinolaringológicas  
**KEYWORDS:** Dysplasia. Campomelic dysplasia. Otorhinolaryngological

### INTRODUÇÃO

A displasia campomélica (DC, OMIM 114290) ou síndrome campomélica ou ainda camptomélica (do grego: “membro dobrado”) é uma osteocondrodysplasia muito rara e frequentemente letal, caracterizada pelo desenvolvimento de curvatura anormal dos ossos longos, particularmente do fêmur e da tíbia.<sup>1</sup> Estima-se a sua prevalência de 0,05 a 0,09/10.000 nascimentos.<sup>2</sup>

As alterações esqueléticas mais predominantes são encurvamento e diminuição do comprimento de ossos longos, hipoplasia das escápulas, anomalias dos ossos da pelve e mineralização deficiente dos pedículos torácicos. É também comum a incompatibilidade entre o genótipo e o fenótipo genital, com cariótipo 46XY.<sup>3,4</sup>

Dentre as anomalias cranianas, pode-se citar a macrocefalia, face plana, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais curtas, fenda palatina e queixo pequeno, além de pescoço curto. Outras anormalidades, como caixa torácica estreita e pés equinos, também podem ser observados, assim como anormalidades cardíacas, respiratórias e urinárias.<sup>5</sup> O envolvimento de seios paranasais também pode estar presente na DC, em razão de sua origem embriológica.<sup>6</sup>

A maioria dos sobreviventes com síndrome campomélica requer cuidados ortopédicos, como correção cirúrgica de pés equinos, de luxação de quadris e de instabilidade vertebral cervical.<sup>7</sup> Muitas vezes procedimento cirúrgico é necessário na infância para correção de cifoescoliose cervicotorácica progressiva que compromete a função pulmonar.<sup>8</sup> A maioria dos pacientes com CD morre logo após o nascimento ou no período neonatal por causa de dificuldades respiratórias relacionadas com a instabilidade das vias respiratórias (traqueobroncomalacia) ou instabilidade da coluna

cervical. Os sobreviventes geralmente morrem nos primeiros anos de vida.<sup>3,9,10</sup>

O objetivo deste estudo é relatar o raro caso de um adulto com diagnóstico de síndrome campomélica, com enfoque principalmente nos achados otorrinolaringológicos e revisar a literatura a respeito.

### RELATO DO CASO

Masculino, 23 anos, com diagnóstico de síndrome campomélica, compareceu à consulta no serviço de otorrinolaringologia com queixa de plenitude aural bilateral, pior à esquerda, com início 2 semanas antes. Negava dor ou outras queixas. Ao exame geral apresentava curvatura de membros superiores e inferiores e deformidades em mãos e pés. Apresentava também macrocefalia, face plana, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais curtas. À otoscopia foi observado, bilateralmente, estreitamento do meato acústico externo (MAE), com inflamação da pele, presença de secreção, sem a possibilidade de visualização das membranas timpânicas. À oroscopia não havia particularidades. Na rinoscopia, ausência de desvio septal, cornetos normotróficos e normocorados. Apresentava nariz em sela, sem sustentação da ponta nasal. Foi realizado aspiração do MAE e medicado com gotas otológicas tópicas com antibiótico ciprofloxacino.

Retornou 2 semanas após referindo permanência da hipoacusia à esquerda com episódio de otorragia, porém sem dor ou outra queixa. À otoscopia direita, foi observado estreitamento do MAE sem possibilidade de visualização da membrana timpânica. A otoscopia esquerda mostrou presença de secreção, com a pele extremamente friável e sangrante à manipulação, também sem possibilidade de visualização de membrana

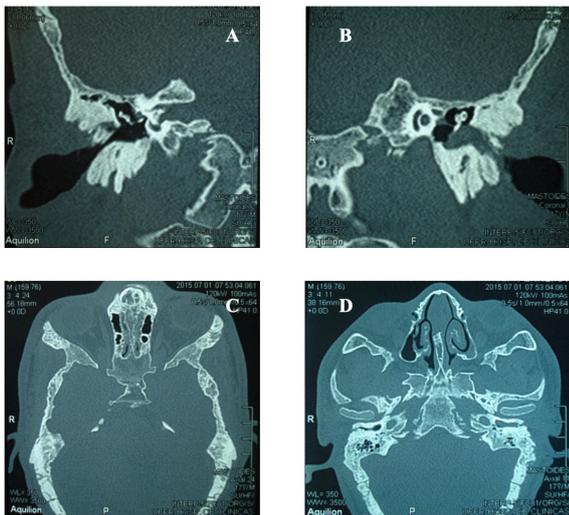
timpânica. Foi prescrito ciprofloxacino associado à hidrocortisona em gotas otológicas.

Em consulta após 1 mês, referiu melhora da audição e ausência de dor. A otoscopia mostrava ausência de otorreia e diminuição do processo inflamatório, porém MAE ainda edemaciado e sem possibilidade de visualização da membrana timpânica bilateralmente. Foi prescrito ácido salicílico em solução de gotas otológicas.

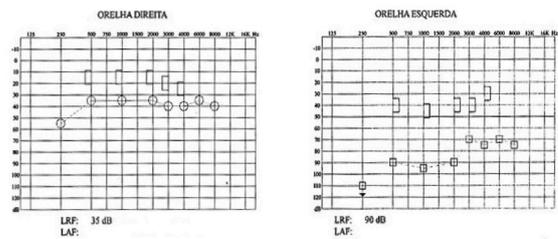
Em novo retorno, após 1 mês da consulta anterior, apresentava-se sem queixas. À otoscopia, apresentava conduto ainda estenótico, porém sem sinais infecciosos ou inflamatórios e com visualização parcial de membranas timpânicas bilateralmente.

Tomografia computadorizada (TC) demonstrou ausência de malformações de orelha interna enquanto que a média aparentemente não apresentava malformações ossiculares ou outras alterações. O que chamava atenção à TC de ouvidos e mastoides era a presença de tecido ósseo na topografia do MAE, além de aumento de material de densidade de partes moles na mesma região. O tecido mole observado ao exame de imagem, clinicamente podia ser caracterizado como sendo relacionado ao edema e inflamação de pele e tecido celular subcutâneo. O tecido ósseo, por sua vez, apresentava aspecto de tecido pouco organizado.

Outro achado de imagem encontrado foi a alteração em seios paranasais. O seio maxilar era virtualmente ausente à esquerda e muito pequeno à direita. As células esfenodais anteriores e posteriores também eram de volume bastante reduzido. O seio esfenoidal não era identificável. Apesar das inúmeras e marcantes alterações, o paciente negava sintomas nasossinais atuais ou prévios.



**FIGURA 1** - Imagens da tomografia computadorizada realizada após a primeira consulta, mostrando crescimento ósseo circunferencial em região de meato acústico externo bilateralmente (A e B) e espessamento de tecido de densidade de partes moles em meatos bilateralmente; em C, ausência quase completa de pneumatização de células etmoidais; em D, seio maxilar com ausência quase total da aeração.



**FIGURA 2** - Audiometria realizada após 4 meses da primeira consulta mostrando perda condutiva leve à direita e perda mista à esquerda, com gap aéreo ósseo significativo, maior do que 40 dB em 3 frequências.

## DISCUSSÃO

A DC é definida como sendo síndrome esporádica autossômica dominante que resulta em malformações esqueléticas e desenvolvimento ósseo anormal. A literatura aponta que geralmente os portadores têm morte neonatal como resultado de insuficiência respiratória, sendo o fenótipo leve associado à dificuldade respiratória menor ou ausente, com maior sobrevida.<sup>3,11</sup> Os pacientes portadores dessa doença costumam ter sobrevida curta, com taxa de sobrevivência entre 5% e 10%.<sup>11</sup> Portanto, daí a relevância do relato em questão, cuja faixa etária do paciente permite análise de sinais e sintomas presentes em fase adulta da doença, que raríssimas vezes podem ser observadas. O relato de caso encontrado por nós de paciente com maior idade apresentava 17 anos na data da publicação.<sup>12</sup> O paciente deste relato tinha na época 23 anos.

O diagnóstico da DC é realizado baseado nos achados clínicos e radiográficos.<sup>13</sup> Porém, muitas das malformações fetais graves podem ser diagnosticadas ou, ao menos, suspeitadas durante o exame ultrassonográfico entre 11 a 14 semanas de gestação.<sup>14</sup> A presença de achados nesse exame sugestivos da síndrome indica a realização da cariotipagem fetal para a confirmação diagnóstica e estimativa do prognóstico do concepto.<sup>15</sup>

A DC tem sua manifestação relacionada à mutação no gene *SOX9*, na região do cromossomo 17q24, que é responsável pela diferenciação de células mesenquimais em linhagem condrogênica.<sup>16,17</sup> O gene também é intimamente relacionado à formação do osso endocondral derivado da crista neural no 1º, 2º, 3º, 4º arcos branquiais.<sup>13</sup> Sabe-se, dessa forma, que o *SOX9* tem importante participação também no desenvolvimento craniofacial, mandíbula e palato.<sup>18</sup> Porém, a manifestação precisa desse gene nas diversas estruturas craniofaciais ainda não foi completamente elucidada.<sup>19</sup>

Dentre as manifestações otorrinolaringológicas mais comumente encontradas na literatura ressalta-se a perda auditiva neurossensorial, condutiva ou mista, podendo ser de grau o suficiente para requerer a necessidade de aparelhos auditivos.<sup>7</sup> Há também descrição de nariz em sela.<sup>10</sup> O paciente do relato apresentava perda auditiva do tipo mista e o nariz em sela. Associado a estes achados, apresentava também estreitamento do MAE e diminuição da aeração de seios paranasais.

Os achados anatomopatológicos do osso temporal possíveis de serem encontrados em portadores dessa

síndrome incluem: deformidades e hipoplasia óssea da cápsula ótica, além de alterações ossiculares e no trajeto do nervo facial. Espaço epitimpânico alargado e a ocorrência de otite média com efusão também seriam esperadas. Essas malformações seriam devidas às falhas na ossificação de estruturas no período embrionário.<sup>20</sup>

Sobre o estreitamento do meato acústico externo, às custas de tecidos ósseos, acredita-se que poderia se tratar de situação análoga à encontrada nas síndromes displásicas ósseas, com substituição de tecido ósseo cortical por tecido ósseo malformado.<sup>21</sup> O aspecto do tecido ósseo que diminui o diâmetro do MAE corrobora a hipótese de neoformação óssea. Há relato de identificação de estenose do MAE bilateral em recém-nascido.<sup>13</sup> Porém, o estreitamento dele não foi descrito entre os achados de exames histopatológicos de indivíduos com essa síndrome.<sup>20,22</sup> No entanto, até onde se estendeu a nossa pesquisa, não encontramos descrição na literatura de tal manifestação à nível do osso temporal, fazendo a descrição desse aspecto da DC um relato inédito na literatura. Provavelmente isso se deve ao fato de que pouquíssimos pacientes com DC sobrevivem até a idade do paciente em questão. Não temos informação sobre descrições clínicas ou anatômicas desse paciente ao nascimento ou na infância.

A perda auditiva observada foi do tipo condutiva à direita e mista à esquerda. A da direita pode ser explicada por alterações de orelha externa e média. Com relação à perda da esquerda, o componente condutivo pode ser explicado por alterações de orelha externa e média, porém a alteração neurossensorial seria explicada por alteração em orelha interna.<sup>20</sup> No entanto, no exame tomográfico avaliado não foram identificadas alterações em orelha interna. Alterações histológicas poderiam ser observadas em exame adequado.

Uma das manifestações nasossinusais mais frequentemente relacionada às síndromes displásicas ósseas é a displasia fibrosa sinusal, uma anormalidade genética que leva à substituição do tecido ósseo cortical e medular por tecido fibroso e ósseo malformado.<sup>21</sup> As queixas comuns nesses casos são congestão nasal e hiposmia, sendo que a severidade dos sintomas parece estar relacionada ao grau de alteração anatômica causada pela displasia.<sup>23,24</sup> O paciente estudado apresentou alterações de seios da face, sem sintomatologia compatível com o grau de displasia. O seio esfenoidal é o mais frequentemente acometido, seguido dos seios etmoidais e maxilares. Além disso, os portadores não possuem incidência maior de rinosinusite aguda.<sup>23,24</sup> A progressão da doença sinusal após a puberdade é rara e de intervenção cirúrgica limitada.<sup>25</sup> No caso específico da DC, o gene envolvido na patogênese da doença, o SOX9, além de ter importante regulação no início do desenvolvimento embrionário, também parece ter relação com o desenvolvimento de tecidos ósseos cranianos em fases mais tardias da vida pós-natal.<sup>26</sup> Esse dado, associado ao fato de que esse gene também é envolvido na regulação do crescimento

facial<sup>18</sup>, poderia justificar os achados do paciente aqui descrito.

A idade do paciente estudado permitiu a descrição de fenótipo com alterações ósseas em ossos temporais e, também, nos seios paranasais, descrições muito raras na literatura. Observando os achados, podemos afirmar que as alterações otorrinolaringológicas encontradas nesse paciente adulto e que mais chamam a atenção no caso são devidas às alterações esqueléticas craniofaciais e não propriamente de órgãos ou sistemas.

#### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: nenhum

Financiamento: não há

#### Contribuição dos autores:

Conceituação: José Fernando Polanski

Análise formal: Samir Ale Bark

Investigação: Lana Bassi Ferdinando

Metodologia: Paula Kaori Fukumoto

Supervisão: José Fernando Polanski

Redação: Fernanda Bressianini Barbosa

Redação (revisão e edição): José Fernando Polanski

## REFERÊNCIAS

1. Maroteaux P, Spranger J, Opitz W, et al. Le syndrome campomelique. *Presse Med.*1971;22:1157-1162.
2. Stoll C, Datt B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet.*1989;35:88-92.
3. Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *J Med Genet.*1995;32(6):415-420.
4. Kos R, Medjo B, Grković S, Nikolić D, Saijić S, Ilić J. Campomelic dysplasia: a case report. *Srp Arh Celok Lek.*2007;135(5-6):335-338.
5. Houston CS, Opitz JM, Spranger JW, et al. The campomelic syndrome: review, report of 17 cases, and follow-up on the currently 17-year-old boy first reported by Maroteaux et al. in 1971. *Am J Med Genet.*1983;15:3-28.
6. DeKlotz RT, Kim HJ, Kelly M, Collins MT. Sinonasal disease in polyostotic fibrous dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *Laryngoscope.*2013;123(4): 823-828.
7. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
8. Thomas S, Winter R, Lonstein J. The treatment of progressive kyphoscoliosis in Campomelic dysplasia. *Spine.*1997;22:1330-1337.
9. Cameron FJ, Hageman RM, Cooke-Yarborough CM, et al. A novel germ line mutation in the SOX9 causes familial Campomelic dysplasia and sex reversal. *Hum Mol Genet.*1996;5:1625-1630.
10. Houston CS, Opitz JM, Spranger JW, et al. The campomelic syndrome: review, report of 17 cases, and follow-up on the currently 17-year-old boy first reported by Maroteaux et al in 1971. *Am J Med Genet.*1983;15:3-28.
11. Mansour S, Offiah AC, McDowall S, Sim P, Tolmie J, Hall C. The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. *J Med Genet.*2002;39:597-602.
12. Argaman Z, Hammerman CA, Kaplan M, Schimmel M, Rabinovich R, Tunnessen WW. Picture of the month. Campomelic dysplasia. *Am J Dis Child.*1993;147:205-206.
13. Nelson ME, Griffin GR, Innis JW, Green GE. Campomelic dysplasia: airway management in two patients and an update on clinical-molecular correlations in the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*2011;120(10):682-685.
14. Zorzoli A, Kustermann A, Caravelli E, et al. Measurements of fetal limb bones in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.*1994;4(1):29-33.
15. Coutinho T, Coutinho CM, Coutinho LM. Diagnóstico pré-natal de displasia camptomélica: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet.*2008;30(5):256-260.
16. Lefebvre V, Smits P. Transcriptional control of chondrocyte fate and differentiation. *Birth Defects Res.*2005;75:200-212.
17. Lee JS, Fitzgibbon EJ, Chen YR, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.*2012;7(Suppl 1):S2.

- 
- 18.** Mori-Akiyama Y, Akiyama H, Rowitch DH, de Crombrughe B. Sox9 is required for determination of the chondrogenic cell lineage in the cranial neural crest. *Proc Natl Acad Sci USA*.2003;100:9360-9365.
  - 19.** Nie X. Sox9 mRNA expression in the developing palate and craniofacial muscles and skeletons. *Acta Odontol Scand*.2006;64:97-103.
  - 20.** Takahashi H. Sando I, Masutani H. Temporal bone histopathological findings in campomelic dysplasia. *J Laryngol Otol*.1992;106:361-365.
  - 21.** Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, Spiegel AM, Bianco P, Gehron Robey P. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Clin Pathol*.1997;151 (6): 1587-1600.
  - 22.** Tokita N, Chandra-Sekhar HK, Daly JR, Becker MH, Aleksic S. The campomelic syndrome: temporal bone histopathologic features and otolaryngologic manifestations. *Arch Otolaryngol*.1979;105:449-454.
  - 23.** DeKlotz TK. Otologic and sinonasal manifestations of PFD/MAS. Presented at the Combined Otolaryngology Spring Meeting Chicago, IL 2011.
  - 24.** Fu YS, Perzin KH. Non-epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx: a clinicopathologic study. *Cancer*.1974;34(2):453-463.
  - 25.** Berlucchi M, Salsi D, Farina D, Nicolai P. Endoscopic surgery for fibrous dysplasia of the sinonasal tract in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2005;69:43-48.
  - 26.** Sahar DE, Longaker MT, Quarto N. Sox9 neural crest determinant gene controls patterning and closure of the posterior frontal cranial suture. *Dev Biol*. 2005;280:344-361.

## Relevância do diagnóstico genético na identificação de variantes genéticas raras em duas famílias brasileiras com síndrome de Alport

*Relevance of genetic diagnosis in the identification of rare genetic variants in two Brazilian families with Alport syndrome*

Isadora **KERTSCHER**<sup>1</sup>\*, Fernanda Arissa **TAKII**<sup>1</sup>\*, Juliana Fontes **NOGUCHI**<sup>1</sup>\*, Salmo **RASKIN**<sup>1</sup>\*, Lilian **PEREIRA-FERRARI**<sup>1</sup>\*, Liya Regina **MIKAMI**<sup>1</sup>\*

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Alport. Doenças genéticas ligadas ao cromossomo X. Colágeno tipo IV.

**KEYWORDS:** Alport syndrome. Genetic diseases X-linked. Collagen type IV.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Alport (SA) é doença renal hereditária progressiva, caracterizada por perda auditiva neurossensorial, anormalidades oculares e injúria renal. Sua frequência na população mundial é cerca de 1:5000, e compreende 0,5% dos casos de insuficiência renal terminal recém-desenvolvida em adultos e 12,9% em crianças.<sup>1</sup>

Ela é causada por variantes patogênicas nos genes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5 responsáveis por codificar as cadeias  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  e  $\alpha 5$  do colágeno tipo IV, respectivamente. Esse colágeno possui 6 cadeias  $\alpha$  diferentes,  $\alpha 1$  a  $\alpha 6$ , que constroem estruturas de hélice tripla. A combinação de 3 cadeias  $\alpha$  é órgão-específico: na membrana basal glomerular, na membrana basal da cóclea, e na base da lente ocular o triplo  $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$  está presente, enquanto na cápsula de Bowman e na membrana basal da pele, está  $\alpha 5$ - $\alpha 5$ - $\alpha 6$ . Quando ocorre anormalidade na cadeia  $\alpha$ , essas estruturas de hélice tripla são quebradas, causando nefropatia, perda auditiva neurossensorial e lesões oculares.<sup>1,2</sup> A hereditariedade da SA pode ser por padrão autossômico dominante ou recessivo e ligado ao X dominante ou recessivo (SALX), sendo que este último corresponde a 80% dos casos. No padrão autossômico o gene afetado é o COL4A3 e COL4A4 e no ligado ao X o COL4A5.<sup>3</sup>

Mais de 800 mutações no gene COL4A5 já foram relatadas, sendo mais de 400 correlacionadas ao SALX. As deleções ou duplicações envolvendo um ou mais éxons têm sido frequentemente descritas e as correlações genótipo-fenótipo já foram claramente estabelecidas na doença.<sup>1,4</sup> A maioria das análises mutacionais de COL4A5 são baseadas no DNA genômico, com de detecção de 31% a 82%.<sup>5</sup> As variantes genéticas mais frequentes associadas à AS são c.1807G>A, p.Gly603Ser; c.687+1G>A; c.4809T>G, p.Tyr1603Ter; c.2633G>A, p.Gly878Glu e c.1481del, p.Gly494fs.<sup>6</sup>

Podem também ser observadas as substituições de glicina dentro da sequência repetitiva do triplo (Gly)-X-Y do domínio colagenoso, representando um dos

tipos mais comuns de variante patogênica encontrada em pacientes com SA, pois se suspeita que introduzem torções no molécula, interferindo assim com o dobramento adequado da hélice tripla de colágeno.<sup>7</sup>

O aconselhamento genético preciso e a estimativa do prognóstico em pacientes e famílias é especialmente importante, pois a intervenção terapêutica precoce tem mostrado ser eficaz na SA4, evitando futuras complicações, já que ainda não há cura definitiva.

Este trabalho tem por objetivo mostrar a identificação de 2 mutações raras no gene COL4A5 e analisar sua correlação com a heterogeneidade nas características clínicas dos indivíduos afetados. Além disso, ressaltará a importância em se diferenciar variantes genéticas recessivas e dominantes implicadas diretamente no risco de recorrência familiar, destacando a importância da correta interpretação de sua segregação na família e se relacionar com os sinais e sintomas.

### RELATO DOS CASOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Autônomo do Brasil – UNIBRASIL, Curitiba, PR, Brasil, sob parecer N°005/2009.

Fizeram parte deste estudo 2 famílias atendidas em clínica de aconselhamento genético e análises genéticas na cidade de Curitiba com hipótese diagnóstica para SA e com encaminhamento para a realização de exame genético.

As amostras de sangue tiveram o DNA extraído e as análises genéticas foram realizadas através da reação em cadeia da polimerase (PCR).

### FAMÍLIA 1

Foi composta por 1 casal não consanguíneo que teve 11 filhos, sendo 5 homens e 6 mulheres. Dos 13 indivíduos, 2 homens estavam afetados e possuíam sinais e sintomas da SA, como hematúria e problemas

renais brandos (Figura 1). As análises genéticas para os indivíduos afetados (II-5 e II-6), deram positivo para síndrome de Alport. De acordo com as análises feitas através de PCR, foi detectada grande deleção do exon 37 do gene COL4A5. Além disso, a mãe já falecida, também apresentava sinais e sintomas da AS, e nenhum de seus familiares possuíam esses sinais. Como somente os homens foram afetados e seu genitor era normal, trata-se de herança ligada ao X recessivo.

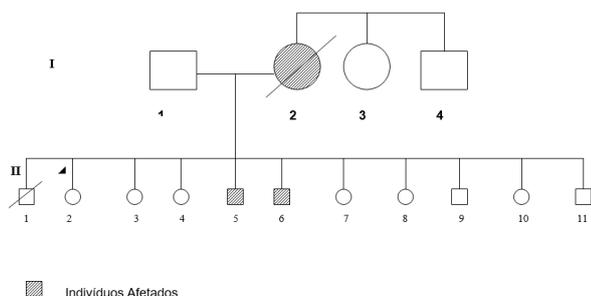


FIGURA 1 - Heredograma da Família 1

## FAMÍLIA 2

Foi composta por 1 casal não consanguíneo que teve 3 filhos, 2 homens e 1 mulher. Dos cinco indivíduos, 4 estavam afetados (I-2, II-1, II-2 e II-3) e apresentavam alterações renais, além do fato de que os 2 meninos apresentavam também alteração auditiva (Figura 2). Não havia confirmação da doença na família materna; porém, 1 irmã da genitora teve histórico de comprometimento renal, porém não realizou o teste genético.

Em relação aos aspectos clínicos encontrados nesta família, pôde-se observar que as mulheres afetadas não possuíam problemas auditivos, enquanto a audição nos homens era bastante comprometida. As análises genéticas, através da técnica de PCR, para todos os indivíduos afetados apresentaram resultado positivo para a SA sendo detectada a variante patogênica R373X na porção terminal do exon 19 gene do COL4A5 envolvendo substituição de base CpG->TpG, em um ponto quente mutacional (hotspot). Pelo padrão de segregação da doença, observou-se herança ligada ao X dominante, pois tanto os homens quanto as mulheres heterozigotas estavam afetados.

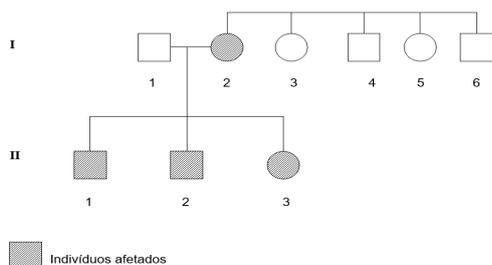


FIGURA 2 - Heredograma da Família 2

## DISCUSSÃO

A partir da análise dos heredogramas e histórico familiar foi possível determinar o tipo de herança genética nas 2 famílias. A Família 1 foi diagnosticada com SA de herança ligada ao X recessivo e a Família 2 com herança ligada ao X dominante, sendo que ambas apresentavam alterações genéticas muito raras. Além disso, pôde-se observar heterogeneidade clínica entre os indivíduos afetados; a Família 1 tinha quadro clínico somente hematúria e problemas renais brandos enquanto que a Família 2 manifestou alterações renais e auditivas mais graves. Isso nos permite inferir que esta heterogeneidade está relacionada ao ponto da mutação (exon) e ao tipo de mutação ocorrida, que podem levar à variabilidade fenotípica entre portadores da mesma doença.

Variantes de tamanho similar no exon 37 ainda não foram descritas na literatura. Nozu et al (2008)<sup>5</sup> identificaram uma deleção maior, do exon 37 ao 51, em uma de suas pacientes com SA e a completa perda do gene COL4A5 na outra. Ambas apresentavam quadro de hematúria e proteinúria, porém apenas a primeira tinha histórico familiar da doença. Barker et al. (2001)<sup>8</sup> também identificaram 1 paciente com 1 deleção maior do que a encontrada na família do presente estudo, que englobava do exon 3 ao 37; porém, não se pode comparar seus sintomas visto que os autores não descreveram a clínica. Em outro estudo, Zhao et al (2018)<sup>7</sup> identificaram 1 deleção do exon 37 ao 46, que foi relacionada aos sintomas mais agressivos, como hematúria e/ou proteinúria mais graves e doença renal crônica. Porém, o que todos esses estudos possuem em comum, inclusive o presente trabalho, é que em todas as grandes deleções relatadas em pacientes com SA, houve envolvimento do exon 37, mostrando que este exon parece ser fundamental para a formação da proteína e sua consequente deleção, responsável pelo quadro da SA.

Uma mutação idêntica a encontrada na Família 1, com deleção envolvendo somente o exon 37 e com sinais e sintomas de hematúria, problemas renais brandos e com histórico familiar, ainda não foi relatada na literatura envolvendo pacientes com SA, sendo este achado inédito fornecendo importante contribuição científica.

Em relação à variante patogênica encontrada na Família 2, mutações missense no exon 19 no gene COL4A5 foram pouco descritas na literatura, em apenas 6 estudos, sendo que em 2 deles ela foi relacionada com a SALX.<sup>6</sup> Contudo, de acordo com outros trabalhos, parece haver tendência desse tipo de alterações estar localizado antes do exon 25, como ocorreu na Família 2<sup>10</sup>, sugerindo que essas mutações podem levar à modificação no triplo processo de formação de hélice da proteína do colágeno tipo IV. Assim, esse estudo corrobora os dados da literatura que a troca de nucleotídeos em exons anteriores ao 25 - neste caso no exon 19 - podem gerar injúria na membrana basal de rins e cóclea. Desta forma, este trabalho reforça a relação da

variante R373X do gene COL4A5 como agente causal para a SA.

Ambas as variantes genéticas identificadas neste relato são pouco descritas, ou nunca descritas, na literatura mundial e parecem estar relacionadas à variabilidade fenotípica apresentada pelos indivíduos com AS; portanto, este trabalho demonstra a importância de se confirmar por exames genéticos específicos a hipótese diagnóstica para doença de causa genética já que isso também auxilia no diagnóstico de outros casos da síndrome e fornecem informações importantes para o serviço de aconselhamento genético da família dos pacientes, com relação ao risco de recorrência, diagnóstico precoce e tratamento mais direcionado e com medicina antecipatória para a SA.

#### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

#### Correspondência

Liya Regina Mikami  
Email: liyamikami@gmail.com

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Isadora Kertscher  
Investigação: Fernanda Arissa Takii  
Metodologia: Juliana Fontes Noguchi

Administração do projeto: Salmo Raskin

Supervisão: Lilian Pereira-Ferrari

Redação (revisão e edição): Liya Regina Mikami

## REFERÊNCIAS

1. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(2):158-168.
2. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):272-279.
3. Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, Morisada N, Nozu Y, Ye MJ, et al. Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1441-1449.
4. Morinière V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A, et al. Improving Mutation Screening in Familial Hematuric Nephropathies through Next Generation Sequencing. *Am Soc Nephrol*. 2014;12(12):2740-2751.
5. Nozu K, Przybylski KR, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu Y, et al. Detection of large deletion mutations in the COL4A5 gene of female Alport syndrome patients. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):2085-2090.
6. ClinVar. National Library of Medicine: National Center of Biotechnology Information [Internet]. USA Government [acesso em 7 fev 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
7. Zhao X, Chen C, Wei Y, Zhao G, Liu L, Wang C, et al. Novel mutations of COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Chinese patients with Alport Syndrome using next generation sequence technique. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e653.
8. Barker DF, Denison JF, Atkin CL, Gregory MC. Efficient Detection of Alport Syndrome COL4A5 Mutations With Multiplex Genomic PCR-SSCP. *Am J Med Genet*. 2001;98(2):148-160.
9. Zhang, Li, et al. "An overview of the multi-pronged approach in the diagnosis of Alport syndrome for 22 children in Northeast China." *BMC nephrology*, 2020;21(1):1-13.
10. Hashimura, Y., Nozu, K., Kaito, H., Nakanishi, K., Fu, X. J., Ohtsubo, H., ... & Iijima, K.. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV  $\alpha 5$  chain. *Kidney international*, 2014;85(5),1208-1213.

## Alterações epigenéticas raras do espectro de Beckwith-Wiedemann

### *Rare epigenetic alterations of the spectrum Beckwith-Wiedemann*

Karina Carraro **LOPES**<sup>1</sup>, Henrique Lira **BORGES**<sup>1</sup>, Felipe Bernardo Costa **RAMOS**<sup>1</sup>, Liya Regina **MIKAMI**<sup>1</sup>, Lilian Pereira **FERRARI**<sup>2</sup>, Salmo **RASKIN**<sup>2</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Macroglossia, Impressão Genômica.

**KEYWORDS:** Beckwith-Wiedemann Syndrome, Macroglossia, Genomic Imprinting.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) é condição genética rara, caracterizada pelo hiper crescimento congênito decorrente de alteração em 11p15.5. Foi primeiramente descrita por Beckwith em 1963, e em 1964, por Wiedemann, autores que originaram o nome da síndrome. A SBW possui transmissão hereditária em 10-15% dos casos, de padrão autossômico dominante e incidência de 1/10.340 nascidos vivos, com maior prevalência em pacientes nascidos por técnicas de reprodução assistida. A manifestação clínica clássica consiste em macroglossia, macrosomia, defeitos da parede abdominal e aumento da predisposição ao desenvolvimento de tumores embrionários.<sup>1,2,3</sup> Contudo, devido à sua grande variabilidade fenotípica, em 2018, após consenso internacional ela foi renomeada para Espectro de Beckwith-Wiedemann (BWp), incluindo outros sinais clínicos sugestivos, como: hipoglicemia neonatal, polidrâmnio, onfalocele, hemihipertrofia, tumor de Wilms, nefroblastoma, hepatoblastoma, adrenal citomegalia, adenocarcinoma de pâncreas e displasia mesenquimatosa da placenta. Além disso, de acordo com a característica clínica apresentada, o BWp foi dividido em 3 grupos: BW clássico, hemihipertrofia isolada e BW atípico.<sup>3</sup>

O BWp é decorrente de alterações genéticas e/ou epigenéticas no cromossomo 11p15.5 por meio de imprinting genômico em 2 centros de imprinting (IC1 e IC2), que são regiões diferencialmente metiladas (DMR). A IC1 controla a expressão dos genes IGF2 (fator de crescimento insulín-like 2) e H19 com padrões de metilação no alelo paterno e o IC2 controla a expressão dos genes CDKN1C, KCNQ1 e KCNQ1OT1 com metilação no alelo materno. Aproximadamente 50% dos casos de BWp apresentam hipometilação de IC2 no alelo materno e 5-10% hipermetilação de IC1 no alelo paterno. Além disso, 20% dos casos possui dissomia uniparental em 11p15.5, 5% apresenta mutações heterozigotas no alelo CDKN1C materno e 3-6% dos casos são causados por

duplicações, deleções e translocações/inversões do cromossomo 11p15.<sup>1</sup>

O diagnóstico é realizado por meio da análise clínica, sendo ela baseada na somatória de 4 pontos ou mais, na qual atribui 2 pontos para características clássicas e 1 para características sugestivas pertencentes ao BWp. Entre as características clássicas incluem-se a macroglossia (presente em 97% dos casos), onfalocele, hemihipertrofia, tumor de Wilms, hipoglicemia neonatal, polidrâmnio, adrenal citomegalia, adenocarcinoma de pâncreas e displasia mesenquimatosa da placenta. Pacientes que apresentam somatória maior ou igual a 2 pontos durante o diagnóstico clínico, é recomendado a realização de análise molecular confirmatória.<sup>2,3</sup>

A técnica de análise molecular mais empregada na confirmação diagnóstica é por MLPA (Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação), pois detecta simultaneamente as DMR e variações específicas do número de cópias (CNVs). Outra técnica indicada é a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que devido à sua maior sensibilidade possibilita a identificação de casos de mosaïcismo celular. Contudo, aproximadamente 10-15% dos casos diagnosticados clinicamente não possuem alterações moleculares detectadas, apesar da evidência fenotípica de BWp.<sup>3,2</sup>

Embora a maioria dos casos seja diagnosticada no período pós-natal, durante o acompanhamento pré-natal, o uso de exames de imagem de rotina podem mostrar sinais sugestivos de BWp, como: onfalocele, macroglossia, visceromegalia, polidrâmnio, placentomegalia e displasia mesenquimatosa da placenta. Além disso, sinais clínicos maternos de pré-eclâmpsia e hipertensão também são associados ao possível diagnóstico. Rastreamento pré-natal é principalmente indicado para famílias com casos de alteração genética conhecida ou que apresentem risco de recorrência para BWp. A análise molecular pode ser realizada por meio de biópsia de vilosidades coriônicas, líquido amniótico ou sangue fetal. A realização destes

testes é essencial para assegurar o bom prognóstico do feto, direcionar o planejamento do parto, monitorar permeabilidade de vias áreas e níveis de glicose pós-natal, assim como, identificar a necessidade de rastreamento pós-natal para neoplasias.<sup>4,3</sup>

A conduta terapêutica para os casos de BWp depende do espectro de características clínicas presentes e necessita de avaliação individualizada. No manejo da macroglossia, por exemplo, recomenda-se correção cirúrgica em 40% dos casos. Além disso, é indicado que seja realizado acompanhamento por equipe multidisciplinar para avaliação de hipoglicemia neonatal persistente, presença de lesões cardiológicas, neurológicas ou renais. Ainda, que seja realizado rastreamento para detecção de neoplasias, por meio da análise dos níveis de alfa-fetoproteína e de ultrassonografia abdominal/renal, são o tumor de Wilms (52% dos casos) e hepatoblastoma (14% dos casos) os mais frequentes.<sup>3</sup>

O objetivo deste trabalho foi relatar 2 casos de pacientes com BWp portadores de alterações genéticas raras, correlacionando-se com os aspectos clínicos e moleculares da síndrome e fornecer contribuição científica da área, visto que trata-se de condição genética rara com pouca divulgação na literatura.

## RELATO DOS CASOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Autônomo do Brasil - UNIBRASIL, Curitiba, PR, Brasil, sob parecer nº 248.031.

### CASO 1

Paciente 1, sexo masculino, filho de pais não consanguíneos, com histórico de icterícia neonatal, macrossomia ao nascimento (5,14 kg) e portador de diabetes melito tipo 2, foi encaminhado ao médico geneticista com sinais sugestivos de BWp por possuir macroglossia e excesso de peso desde o período neonatal. Foi relatado que não existiam casos semelhantes na família (Figura 1). Foram realizadas dosagens de Beta-HCG (Gonadotrofina Coriônica, Fração Beta) e Alfa-1 Fetoproteína por quimioluminiscência que mostraram valores <1,20 mUI/mL e 2,34 ng/mL, respectivamente. Aos 2 anos de idade, foi submetido à análise molecular dos genes H19 nas regiões KvDMR1 e DMR, e análise de deleção e duplicação de 11p15 por MLPA. Os resultados foram negativos para deleção ou duplicação no cromossomo 11p15 e não houve indicação de alteração na intensidade do sinal na região KvDMR1. No entanto, foi detectado aumento da intensidade do sinal na região H19-DMR, correspondendo à hipermetilação.

### CASO 2

Paciente 2, do sexo feminino, filha de pais não consanguíneos, sem história familiar de BWp (Figura 2), com peso normal ao nascimento (3.20 kg), apresentou - assim como o paciente 1 - macroglossia, ganho de peso pós-natal excessivo e hipotonia. Aos 2 meses de idade, foi submetida à análise molecular dos genes da região

H19 nas regiões KvDMR1 e DMR, e análise de deleção e duplicação do cromossomo 11p15 por MLPA, sendo detectada também a hipermetilação em H19-DMR na região 11p15 com baixo grau de mosaicism; além disso, não foram detectadas deleções ou duplicações dessa região.

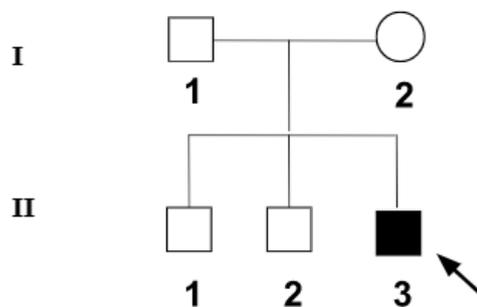


FIGURA 1 - Heredograma Caso 1

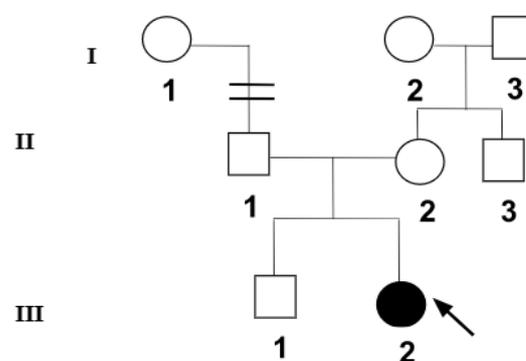


FIGURA 2 - Heredograma Caso 2

## DISCUSSÃO

Ambos pacientes apresentaram alterações epigenéticas no centro de imprinting 1 (IC1) ou também chamado de Região Diferencialmente Metilada H19 (DMRH19) da região cromossômica 11p15.5. Esta é alteração epigenética rara que ocorre em apenas cerca de 5-10% dos casos de BWp. É caracterizada pela adição do radical metil ao alelo materno, que, em condições normais, em busca de impedir essa reação, é protegido pela proteína dedo de zinco CTCF. Dessa forma, resulta-se no fenômeno da hipermetilação, tendo em vista a metilação bialélica materna e paterna, a qual culmina na supressão de H19 e consequente aumento da expressão do fator de crescimento fetal IGF2.<sup>3,5</sup>

A hipermetilação em IC1, apresentada por ambos os pacientes, também foi encontrada em outros estudos, sendo relatada como incomuns, confirmando ser alteração epigenética rara de BWp. Lin et al.<sup>6</sup> analisaram 47 casos de BWp e apenas um paciente (2%) possuía hipermetilação em IC1. Frequência semelhante foi encontrada por Tüysüz et al.<sup>1</sup> que ao analisarem 55 casos de BWp na Turquia, apenas 9% dos casos (5/55) apresentavam o mesmo padrão de hipermetilação encontrado nos pacientes do presente estudo. Na França, Le Vaillant et al.<sup>7</sup> analisaram 14 casos de BWp, dos quais apenas 2 possuíam hipermetilação em IC1. Outro estudo,

publicado por Mussa et al.<sup>8</sup> na Itália, analisou 318 casos diagnosticados com BWp e encontrou 10% (31/318) de casos de hipermetilação de IC1.

A heterogeneidade fenotípica dos casos está relacionada aos mecanismos moleculares predisponentes do espectro de BW, sendo que Mussa et al.<sup>8</sup> relacionaram os achados clínicos com a alteração molecular predisponente em seu estudo, no qual a macroglossia esteve associada à maioria dos casos (90%) de hipermetilação de IC1, confirmando os achados deste estudo. Os padrões de hipermetilação apresentaram divergência entre os padrões moleculares de BWp, nos casos de hipermetilação de IC1 e a macrossomia foi o achado clínico de maior constância e prevalência, característica apresentada pelo paciente 1. Porém, o hipermetilamento pós-natal esteve mais presente nos casos de hipometilação de IC2, divergindo do achado clínico apresentado pelo paciente 2. Contudo, ressalta-se que este paciente apresentou baixo grau de mosaicism na alteração genética, o que pode explicar um fenótipo clínico moderado para BWp, visto que o crescimento tecidual é afetado em diferentes proporções.<sup>3</sup>

As 2 crianças apresentavam macroglossia e excesso de peso desde o período neonatal; essas características somam 3 pontos dos critérios necessários para indicação a partir de teste genético para o Espectro de BW. A macroglossia, que é característica clínica clássica, atribuindo 2 pontos no sistema de diagnóstico clínico da síndrome, está presente em 80-99% dos casos. Já o excesso de peso ao nascer é característica secundária, atribuindo 1 ponto no diagnóstico clínico, mas que também apresenta prevalência expressiva em neonatos com a síndrome, de aproximadamente 75%, esse dado é evidenciado em coorte realizada na china com 26.082 neonatos, dos quais 16 possuíam BWp.<sup>3,9,10</sup>

O heredograma das famílias dos 2 pacientes se encaixa na grande taxa da afirmação da ocorrência da doença de forma esporádica, que representa 85% dos casos, enquanto 15% exibem herança familiar. Entretanto, aproximadamente 20% dos pacientes portadores de hipermetilação em IC1 podem apresentar pequenas variações do número de cópias (CNVs) do conteúdo genômico, fator associado ao maior risco de recorrência da alteração molecular associada ao BWp, aumentando o risco para 50% se houver herança do alelo materno.<sup>3,11</sup>

Este estudo evidencia a importância de que exames moleculares para o diagnóstico de BWp sejam realizados para a análise completa da região 11p15.5 e não apenas para as alterações genéticas mais frequentes, pois eventos

epigenéticos raros de hipermetilação podem ocorrer em alguns casos. O diagnóstico genético exato e a consequente compreensão da doença permitem oferecer ao paciente e seus familiares informação prognóstica mais precisa e definir programação de monitoramento periódico que permita ao médico se antecipar às complicações mais frequentes do distúrbio, melhorando a qualidade de vida e sobrevivência do paciente.

#### Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Genetika, Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesses: Nenhum

Financeiro: Nenhum

#### Correspondência

Karina Carrara Lopes

Email: carrara.ka@gmail.com

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Liya Regina Mikami

Curadoria de Dados: Lillian Pereira Ferrari e Salmo Raskin

Investigação: Henrique Lira Borges

Metodologia: Felipe Bernardo Costa Ramos

Redação (esboço original): Karina Carrara Lopes

Redação (revisão e edição): Liya Regina Mikami

## REFERÊNCIAS

1. Tüysüz B, Güneş N, Geyik F, Yeşil G, et al. Investigation of (epi)genotype causes and follow-up manifestations in the patients with classical and atypical phenotype of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021; 185(6):1721-1731.
2. Cammarata-Scalisi F, Avendaño A, Stock F, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome: clinical and etiopathogenic aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(5):368-373.
3. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus state-ment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(4):229-249.
4. Baker SW, Ryan E, Kalish JM, et al. Prenatal molecular testing and diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn*. 2021; 41(7):817-822.
5. Eggermann T, Maher ER, Kratz CP, Prawitt D. Molecular Basis of Beckwith-Wiedemann Syndrome Spectrum with Associated Tumors and Consequences for Clinical Practice. *Cancers*. 2022; 14:3083.
6. Lin HY, Chuang CK, Tu RY, et al. Epigenotype, genotype, and phenotype analysis of patients in Tai-wan with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Mol Genet Metab*. 2016; 119(1-2):8-13.
7. Le Vaillant C, Beneteau C, Chan-Leconte N, David A, Riteau AS. Le syndrome de Beckwith-Wiedemann : que faut-il rechercher en anténatal? À propos d'une série de 14 cas. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015; 43(11):705-711.
8. Mussa A, Russo S, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beck-with-Wiedemann syndrome: a paradigm for genomic medicine. *Clin Genet*. 2016; 89(4):403-415.
9. Ainuz BY, Geisler EL, Hallac RR, et al. Anterior "W" Tongue Reduction for Macroglossia in Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2022; 59(9):1145-1154.
10. Wang H, Cao Y, Chen C, et al. Análise clínica de 16 casos de síndrome neonatal de Beckwith-Wiedemann [J]. *Chinese Journal of Neonatology*, 2022, 37(2): 104-108.

## Cisto de colédoco tipo III em adulto: relato de caso

*Choledocus cyst type III in adult: case report*

Thyago Duavy Férrer **LIMA**<sup>1</sup>®, Marcelo Gonçalves **SOUSA**<sup>1</sup>®, Cássio **ZINI**<sup>2</sup>®, Maria Luiza de Medeiros **AMARO**<sup>2</sup>®, Ronise Martins Santiago **SATO**<sup>2</sup>®, Jurandir Marcondes **RIBAS-FILHO**<sup>1</sup>®

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença cística. Via biliar. Cisto de colédoco.  
**KEYWORDS:** Cystic disease. Biliary tract. Choledochal cyst.

### INTRODUÇÃO

A doença cística da via biliar também denominada cisto de colédoco é afecção congênita ou adquirida caracterizada por uma ou múltiplas dilatações que podem acometer qualquer região da árvore biliar. É afecção rara, descrita pela primeira vez em 1723<sup>9</sup> considerada como condição pré-maligna mais frequente na infância e adolescência; contudo, 20% dos casos podem apresentar manifestações na vida adulta muitas vezes com sinais e sintomas inespecíficos<sup>12</sup>. Quando ocorre a dilatação cística intraduodenal do ducto biliar comum distal denomina-se coledococoele, que tem incidência estimada em aproximadamente 1,4% a 4,5% dos casos de cisto de colédoco<sup>9</sup>.

A etiopatogênese da doença ainda não é bem especificada, porém a teoria mais aceita considera provável que ela ocorra a partir do desenvolvimento anormal do sistema ductal pancreatobiliar, que se caracteriza pela junção do ducto biliar e pancreático, 1 a 2 cm proximal ampola hepatopancreática, motivando refluxo, mistura das secreções biliares e pancreáticas, com danos à sua parede.

Na sintomatologia da coledococoele tem-se a tríade clássica caracterizada por dor abdominal, icterícia e massa abdominal palpável<sup>1</sup>. Em adultos, no entanto, o sintoma mais característico é a dor abdominal, podendo muitas vezes se apresentar de forma assintomática. O exame padrão-ouro para diagnóstico da doença é a colangiopancreatografia por ressonância magnética.

O diagnóstico e tratamento precoce, principalmente por meio da excisão cirúrgica, dos cistos de colédoco, além de melhorarem a qualidade de vida, diminuem o risco de desenvolver malignidade e melhorarem o prognóstico da doença.

Portanto, o presente estudo objetiva apresentar um cisto de colédoco do tipo III de Todani, demonstrando os aspectos individuais da doença, a justificativa escolha e importância do tratamento utilizado, e complicações.

### RELATO DO CASO

Homem, de 32 anos, procurou gastroenterologista após 2 meses com queixas de dispepsia e epigastralgia (com piora após as refeições). Ao exame físico não foram demonstradas alterações evidentes. Foram solicitados alguns exames complementares como esofagogastroduodenoscopia que revelou a presença de gastrite endoscópica leve de antro e abaulamento da papila duodenal (Figura 1) com causa não esclarecida. Nos exames laboratoriais observou-se aumento das transaminases e das enzimas hidrolíticas (Tabela 1).



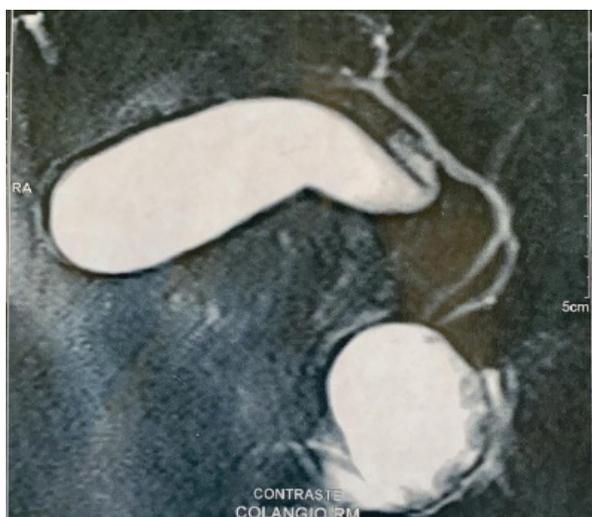
**FIGURA 1** - Esofagogastroduodenoscopia com imagem evidenciando região pós-bulbar com grande abaulamento da sua parede medial

Complementarmente, solicitou-se colangiopancreatografia por ressonância magnética (Figura 2), onde evidenciou-se vesícula biliar com aspecto morfológico e conteúdo normais, ausência de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas além de uma formação sacular ovalada no interior da 2<sup>a</sup>/3<sup>a</sup> porção duodenal, em íntimo contato com a papila maior do duodenal, contornos regulares, limites precisos, medindo

cerca de 3,4x4,3x4,7 cm, repleta de cálculos calcificados no seu interior. Levantou-se a hipótese de coledococèle, que se confirmou após realização de ressonância magnética (Figura 3), concluindo assim, a presença do cisto de colédoco tipo III de Todani.

**TABELA 1** - Resultados exames laboratoriais

Tipo do exame	Resultado
Amilase	67 U/L
Lipase	76 U
Colesterol Total	126 mg/dL
Colesterol HDL	33 mg/dL
Colesterol LDL	70 mg/dL
T4 Livre	0,92 ng/dL
Triglicédeos	114 mg/dL
TSH ultrasensível	3,73 mUI/mL
Anticorpos IgA antiendomiso	Não reagente
Glicose	94 mg/dL
Ureia	36 mg/dL
Creatinina	1,07 mg/dL
TGO/AST	24 U/L
TGP/ALT	60 U/L



**FIGURA 2** - Imagem obtida a partir da colangiopancreatografia por ressonância magnética, na qual se evidencia a vesícula biliar com aspecto morfológico e conteúdo normais e a formação sacular ovalada com cálculos sugerindo coledococèle.

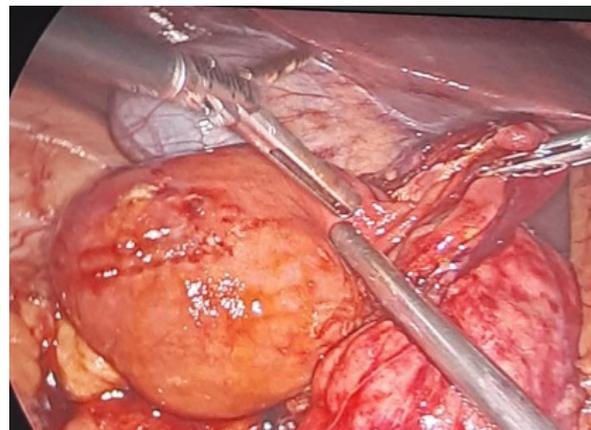


**FIGURA 3** - Imagem obtida a partir da colangiopancreatografia por ressonância magnética, na qual evidencia-se formação saculada no interior da porção duodenal repleta por cálculos calcificados

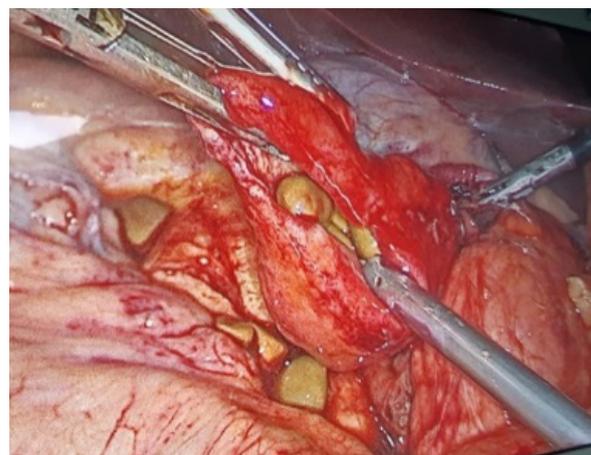
Videolaparotomia exploratória foi a escolha inicial para avaliar e corrigir o cisto de colédoco, tendo em vista o seu tamanho (Figura 4) e seu risco elevado de

obstrução biliar e duodenal, além do risco, mesmo que pequeno, de se tornar maligno. Dessa forma, foi realizada a duodenotomia e excisão do cisto com drenagem do seu conteúdo e retirada de seus cálculos (Figura 5) e de forma preventiva, também foi realizada colecistectomia.

O paciente apresentou boa evolução pós-operatória, sem complicações, recebendo alta hospitalar em bom estado geral e assintomático. Foi solicitado acompanhamento ambulatorial para manutenção do caso.



**FIGURA 4** - Cisto coledociano visualizado durante a videolaparoscopia



**FIGURA 5** - Imagem laparoscópica do cisto após a excisão evidenciando seus cálculos

## DISCUSSÃO

A coledococèle é um tipo raro de cisto de colédoco, caracterizado por dilatação cística da protuberância terminal do ducto biliar comum e se projeta na parede do duodeno. A causa ainda não está completamente esclarecida. Alguns estudos indicam que pode se tratar de defeito congênito estrutural, enquanto outros como processo adquirido. Atualmente, a teoria mais aceita envolve o refluxo de enzimas pancreáticas decorrente de anomalia na junção do ducto pancreático principal ao ducto biliar comum. Quando sintomáticos, geralmente o paciente refere dor no abdome. A tríade clássica caracterizada por febre, icterícia e massa abdominal ocorre em menos de 20%. Os sintomas normalmente são

decorrentes de complicações associadas à colangite ascendente e pancreatite.<sup>6,10,13</sup>

Os cistos podem ser classificados atualmente de acordo com Todani, como: tipo I - mais comum, correspondendo cerca de 50-60% dos casos, e apresentam dilatação extra-hepática congênita do colédoco; tipo II - incidência em 2-8% e envolve dilatação diverticular em qualquer lugar ao longo do ducto extra-hepático; tipo III: também conhecido como coledococoele, representa as dilatações da árvore biliar no percurso intraduodenal, correspondem a 1,4-5% dos casos; tipo IV: envolve as múltiplas dilatações que afetam a árvore biliar intra e extra-hepáticas, incidindo em 15-33% dos casos; tipo V - corresponde à doença de Caroli, que dentre suas características tem cistos biliares intra-hepáticos.

O principal diagnóstico diferencial do tipo III são os cistos de duplicação duodenal, que também se apresentam como estruturas císticas e geralmente se projetam para a segunda ou terceira porção do duodeno. São muito raros e correspondem a 5% de todas as duplicações gastrointestinais.<sup>5,7,8</sup> Os cistos de duplicação duodenal apresentam revestimento muscular e geralmente estão localizados no lado mesentérico e compartilham sua circunferência com o intestino, podendo ou não se comunicar com o lúmen intestinal. Ambos, cisto de colédoco e de duplicação duodenal, podem se comunicar com o ducto biliar e compartilham manifestações clínicas e achados de imagem muito semelhantes.<sup>4,2</sup>

A avaliação da árvore biliar deve ser realizada primeiramente por ultrassonografia, que tem sensibilidade de 71-97%. No tipo III a sensibilidade é menor, pois os cistos costumam ser muito pequenos para serem visualizados e o diâmetro normal do ducto biliar comum torna a conexão com a árvore biliar difícil de ser identificada.<sup>6</sup> A colangiografia por tomografia é mais precisa que a ultrassonografia para identificar dilatação dos ductos intra-hepáticos, ducto biliar comum distal e ducto pancreático, tornando essa modalidade de exame melhor para cistos do tipo IV e V. Sua sensibilidade é de 90% para o diagnóstico de cistos, mas apenas 64% para a caracterização do ducto pancreático. Devido às essas características, ela também é utilizada no planejamento da abordagem cirúrgica, avaliando a necessidade de lobectomia segmentar e auxiliando na exclusão de malignidade.<sup>3</sup>

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) tem sensibilidade muito boa, mas por ser invasiva expõe o paciente à radiação ionizante, aumenta o risco de complicações, colangite e pancreatite; seu uso tem sido limitado. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é considerada o padrão-ouro para estudar cistos de colédoco, com sensibilidade de 90-100%. Entretanto, a CPRE permite procedimentos terapêuticos, como a esfínterotomia endoscópica, o que é muito interessante em cistos tipo III. A CPRE também é útil no delineamento da anatomia biliar e identificação de junção anormal do ducto pancreaticobiliar ou defeitos de enchimento ductal, vantagens também fornecidas pela CPRM, especialmente com a administração de secretina

pré-imageamento, que aumenta a secreção pancreática e dilatação do ducto.<sup>6</sup>

O diagnóstico correto dos cistos tipo III no pré-operatório é realizado em cerca de 30% das vezes, sendo geralmente após múltiplas modalidades. Devido à sua localização intramural, tendem a se manifestar com características de imagem muito sutis, revelando abaulamento suave da papila e canulação opacificada do ducto biliar comum intramural dilatado.<sup>11</sup> Exames laboratoriais, como enzimas hepáticas, canaliculares e amilase podem apresentar-se alterados, porém não são considerados diagnósticos para os cistos de colédoco; valores anormais refletem complicações da doença.

A abordagem terapêutica dos cistos depende do tipo e da extensão da doença hepatobiliar. Como regra, todos devem ser ressecados e terem o fluxo biliar restaurado. A excisão cirúrgica de escolha quase sempre é a hepaticojejunostomia em Y-de-Roux, com exceção dos cistos dos tipos II e III. O tratamento do tipo II consiste na excisão simples ou diverticulectomia juntamente com a oclusão do colo diverticular; já os do tipo III podem ser tratados com procedimento cirúrgico em casos sintomáticos, em que se realiza ressecção transduodenal seguida de marsupialização do cisto ou em casos de pacientes jovens assintomáticos pode-se acompanhar com biópsia do epitélio do cisto para excluir displasia e identificar o tipo de epitélio que o reveste.<sup>3</sup>

É de grande importância que em casos que necessitem operação, além da drenagem do cisto seja realizada sua ressecção, já que uma de suas complicações diz respeito ao risco elevado de transformação maligna da doença. As neoplasias ocorrem com maior frequência em cistos dos tipos I e IV e são incomuns nos tipos II, III e V. Sua incidência é maior quando se tem o diagnóstico da doença cística da via biliar em indivíduos com idade mais avançada.

#### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba PR, Brasil

#### Correspondência:

Jurandir Marcondes Ribas-Filho

Email: ribas6015@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Thyago Duavy Férrer Lima

Supervisão: Jurandir Marcondes Ribas-Filho

Análise formal: Marcelo Gonçalves Sousa

Investigação: Cássio Zini

Metodologia: Maria Luiza De Medeiros Amaro

Revisão (esboço original): Ronise Martins Santiago Sato

## REFERÊNCIAS

1. Atkinson H, Fischer C, de Jong C, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. Choledochal cysts in adults and their complications. *HPB Surg* 2003;5:105-110. Choledochal cysts Parte 2 de 3: Diagnosis. *Can J Surg*. 2009; 52: 506-11
2. Fonseca Neto OCL, Albuquerque Neto MC, Miranda AL. Tratamento cirúrgico da dilatação cística de vias biliares em adultos. *Brasília Med* 2012;49(2):125-130
3. HOILAT GJ, JOHN S. Choledochal Cyst. 2021 Apr 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32491694.

- 
4. KOFFIERM, et al. Cisto de duplicação duodenal periampular mascarado de coledococele. *Pediatr Surg Int* 28, 1035–1039 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00383-012-3116-4>.
  5. LI P, et al. Imaging Diagnosis of Type 3 Choledochal Cyst: A Case Report. *Chin Med Sci J*. 2018 Sep 20;33(3):194-203. doi: 10.24920/31809. PMID: 30266111.
  6. LOURENÇO AL, CAETANO AP, GIL P. A Rare Case of Todani Type III Choledochal Cyst. *Acta Radiológica Portuguesa* 32, 23-25 (2020).
  7. LOBECK IN, et al. The presentation and management of choledochoceles (type III choledochal cyst): A 40-year systematic review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2017 Apr;52(4):644-649. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.10.008. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27829523.
  8. Popovici A, Mitulescu G, Hortopan M, Stanciu C. Cystic dilatation of main biliary tract *Chirurgia (Bucur)*. 200 Mar-Apr;95(2):139-55.
  9. PACHECO, Eduardo et al. Doenças císticas das vias biliares. *Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, [s. l.], v. 13, ed. 3, p. 2013-2017, Julho 2015.
  10. Rattan KN, Khurana P, Budhiraja S, Malik V, Pandit SK. Choledochal cyst: a 10-year experience. *Indian J Pediatr*. 2000 Sep;67(9):657-9. doi: 10.1007/BF02762178. PMID: 11028119.
  11. SINGHAM J, et al. Choledochal cysts Parte 2 de 3: Diagnosis. *Can J Surg*. 2009; 52: 506-11.
  12. Speranzini MB, Abreu RA, Pacheco RB. Cisto de colédoco em adultos. Relato de caso com anomalia da junção do colédoco com o ducto pancreático submetido à ressecção do cisto e à derivação biliar epancreática. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2008; 35(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
  13. Todani T, Watanabe Y, Narusue M et al. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg*. 1977; 134-263.

## Degastrectomia sem vagotomia por úlcera perfurada de coto gástrico e deiscência completa de anastomose prévia em gastrectomia subtotal em Y-de-Roux

*Degastrectomy without vagotomy for perforated ulcer of gastric stump and complete deiscence of previous anastomosis in Roux-en-Y subtotal gastrectomy*

Marcelo Fiusa Antunes **SILVA**<sup>1</sup>®, Fernanda Marcondes **RIBAS**<sup>2</sup>®, Cássio **ZINI**<sup>2</sup>®, Ronise Martins Santiago **SATO**<sup>2</sup>®, Bruno **PEROTTA**<sup>2</sup>®, Jurandir Marcondes **RIBAS-FILHO**<sup>1</sup>®

**PALAVRAS-CHAVE:** Degastrectomia. Úlcera gástrica. Deiscência.  
**KEYWORDS:** Degastrectomy. Gastric ulcer. Dehiscence.

### INTRODUÇÃO

O número de operações para correção de úlceras pépticas vem diminuindo consideravelmente nas últimas décadas. Há aproximadamente 30 anos, era a operação mais realizada por residentes.<sup>1</sup> A gastrectomia de emergência para úlcera péptica complicada, incluindo sangramento, perfuração e obstrução, confere mortalidade, 12-24%. Desde o advento da erradicação do *Helicobacter pylori* aliada às intervenções endoscópicas para tratamento da doença ulcerosa, a gastrectomia de emergência é frequentemente considerada como de resgate, após falha das intervenções primárias. Fatores associados aos seus maus resultados incluem idade avançada, presença de comorbidades e necessidade de transfusão de sangue.<sup>2</sup>

Sempre que possível, a gastrectomia deve ser realizada ao invés de se realizar apenas sutura da região perfurada nos casos de perfurações terebrantes ou de grande dimensão. A sutura acaba por atender apenas a situações de emergência em casos de perfurações de pequena dimensão, mas os fatores predisponentes ainda permanecerão presentes. Sendo assim, a sutura deve ser reservada apenas para pacientes em más condições clínicas, ou mesmo quando a cavidade abdominal estiver contaminada com pus e/ou alimentos. Nestes casos, deve-se preferir a gastrectomia parcial com reconstrução de Bilroth I, sempre que possível, ou Bilroth II, quando o duodeno não apresenta condições ideais para ser utilizado na reconstrução. Ainda, recomenda-se a drenagem da cavidade tanto após a gastrectomia quanto após sutura da perfuração, pois as condições na cavidade estimulam a deiscência pós-operatória.<sup>1</sup>

A degastrectomia é a realização de uma nova abordagem e ressecção gástrica em pacientes previamente já submetidos ao procedimento. Ela é normalmente feita quando existem recidivas locais de tumores ou desenvolvimento de complicações na área da anastomose ou, menos comumente, como tratamento para a recidiva de úlceras.<sup>1-4</sup> Já a vagotomia consiste da secção do nervo vago que, dentre outras funções, exerce

um dos estímulos para a produção de secreção ácida em determinadas células do estômago. Esse procedimento está condicionado à extensão da ressecção do estômago e a realização de gastrectomias alargadas com ressecção quase total do estômago dispensa a realização de vagotomia por eliminar grande parte da área produtora de secreção ácida.<sup>4</sup>

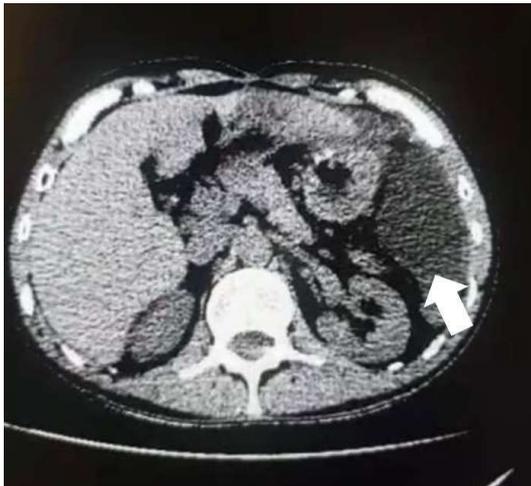
### RELATO DO CASO

Homem de 42 anos, aparentemente hígido, foi encaminhado para o Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo da Santa Casa de Sorocaba, SP, Brasil, com histórico de 4 dias com cólicas no hipocôndrio esquerdo associadas à náuseas e adinamia. Ele também referiu a realização de ressecção em Y-de-Roux recente por conta de uma úlcera duodenal.

Ultrassonografia de abdome total demonstrou borramento de gordura pericólica no mesogástrio, com alça intestinal adjacente espessada. Além disso, exame laboratorial demonstrou que ele possuía leucocitose (33.000 bastonetes/mm<sup>3</sup>). O quadro álgico evoluiu com melhora após suporte clínico e, durante a investigação, foi solicitada tomografia computadorizada do abdome total que demonstrou sinais de manipulação cirúrgica prévia no estômago, coleção esplênica de aproximadamente 300 ml com nível hidroaéreo (Figura 1), e pequeno pneumoperitônio (Figura 2). Por conta dos resultados tomográficos, optou-se pela intervenção cirúrgica.

Laparotomia exploradora foi realizada e demonstrou coleção seropurulenta livre na cavidade, com intenso processo inflamatório de vísceras. Após a lise das bridas, foi identificado coto gástrico com úlcera perfurada na parede interior e deiscência completa da gastroenteroanastomose previamente realizada. A equipe então optou por realizar degastrectomia sem vagotomia, com reconstrução do procedimento anterior utilizando grampeadores lineares, e mantendo a via transmesocólica prévia. Além disso, foi realizada a

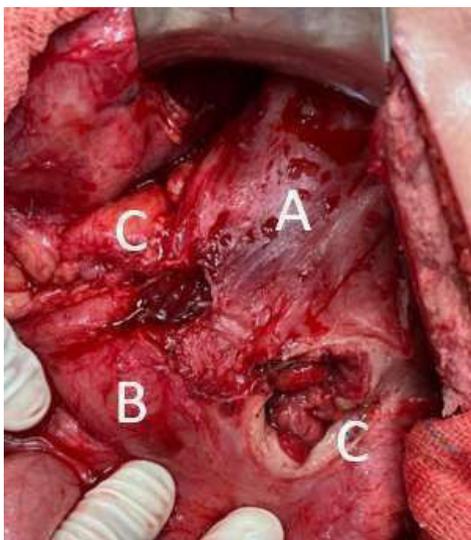
drenagem da cavidade e a passagem de sonda enteral colocada 20 cm após a gastroenteroanastomose. A operação ocorreu sem intercorrências e acompanhamento em UTI (Figuras 3 a 5).



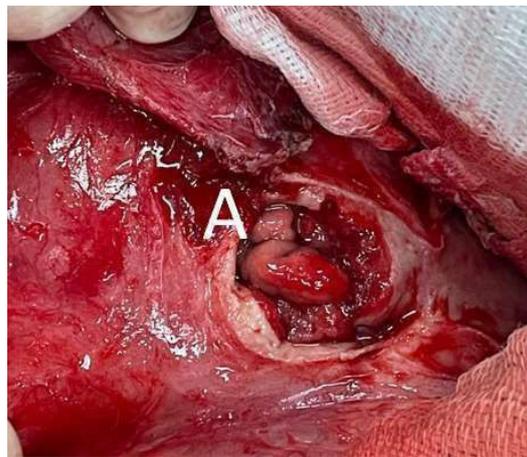
**FIGURA 1** - Líquido livre periesplênico (seta)



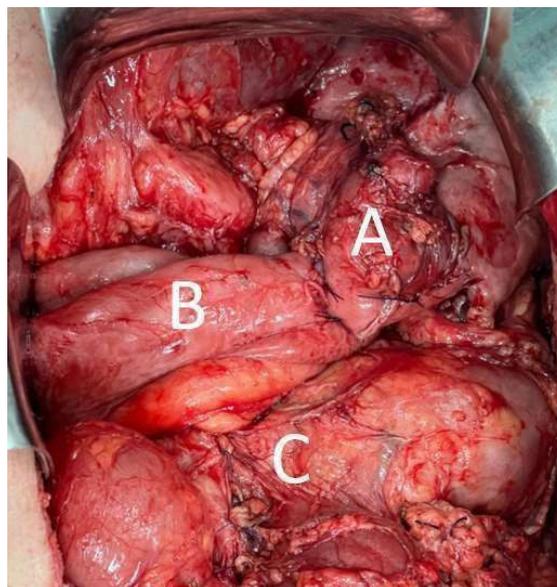
**FIGURA 2** - Pneumoperitônio (seta)



**FIGURA 3** - Aspecto prévio à operação: A) coto gástrico; B) porção ileal de gastroenteroanastomose; C) deiscência de anastomose gastroentérica com úlcera de coto gástrico.



**FIGURA 4** - Úlcera de coto gástrico perfurada (A) em deiscência de anastomose.



**FIGURA 5** - Aspecto final da operação: A) coto gástrico remanescente de degastrectomia; B) porção ileal de nova gastroenteroanastomose; C) fechamento de brecha prévia transmesocólica.

O paciente permaneceu 4 dias na UTI sob antibioticoterapia endovenosa e dreno tubulolaminar. Além disso, apresentou débito seroso em pequena monta, recebendo alta para a enfermaria com dieta enteral liberada no 3º. dia de pós-operatório. Apresentou boa evolução, sem intercorrências, sendo liberada dieta oral líquida no 5º. dia com retirada da dieta enteral no dia seguinte e progressão dietética conforme sua aceitação até a alta hospitalar, ocorrida no 7º. dia, com retorno do trânsito intestinal normalizado.

O resultado do estudo anatomopatológico da peça evidenciou processo inflamatório crônico em agudização, com serosite aguda fibrinopurulenta e ausência de indícios morfológicos de malignidade.

## DISCUSSÃO

Ramos et al.<sup>5</sup> descreveram o caso de um homem de 61 anos que foi diagnosticado com tumor infiltrativo de 6 cm localizado na pequena curvatura do corpo gástrico médio invadindo a cárdia. No 5º dia de pós-

operatório, ele apresentou dor abdominal difusa e drenagem de líquido entérico no dreno abdominal tubular. Por se tratar de fistula precoce associada à peritonite, foi realizada laparotomia exploradora que revelou deiscência de sutura de 40% da parede posterior da anastomose esofagojejunal. Foi realizada sutura da área de deiscências e 2 dias após ocorreu novamente extravasamento e após discussão optou-se pelo tratamento não cirúrgico. O paciente permaneceu estável com antibioticoterapia, nutrição parenteral e enteral. No serviço destes autores, após 169 esofagojejunostomias consecutivas para gastrectomias totais houve 9 casos (5,3%) de fistula com 3 desfechos fatais. Especificamente, quando a degastrectomia foi realizada a incidência de fistula foi maior, ocorrendo em 4 dos 30 casos (13,3%).

Pereira e colaboradores<sup>6</sup>, descreveram 1 paciente que desenvolveu dor abdominal aguda 5 anos após gastrectomia à Billroth II. Na laparotomia ele apresentava estenose completa do ramo aferente com evidência de estrangulamento e necrose. Não havia pancreatite ou pseudocisto pancreático. Foi submetido à duodenopancreatectomia mais degastrectomia e faleceu 18 h após.

Ultrassonografia fornece evidências suficientes para diferenciar pseudocisto pancreático de alça aferente obstruída, pela presença de massa cística peripancreática, debris dentro da massa e ausência do sinal do teclado, sugerindo apagamento das valvas coniventes do intestino delgado. No entanto, tomografia do abdome tem sido sugerida como altamente característica, sendo que ela foi realizada no relato aqui apresentado. Também, história de gastrectomia prévia, dor abdominal recorrente ou intensa, hiperamilasemia com tomografia característica e achados endoscópicos geralmente estabelecem o diagnóstico e exigem avaliação e intervenção cirúrgica.

Por sua vez, Takano et al.<sup>7</sup> apresentaram caso de invaginação jejunogástrica, em mulher com aumento da pressão intra-abdominal decorrente de vômitos incoercíveis. Tinha hemorragia digestiva, dor epigástrica secundária, sem presença de massa palpável no epigástrico, diagnosticada por endoscopia. Tinha sido operada com gastrectomia à Billroth II e foi realizada degastrectomia com reconstrução em Y-de-Roux e enterectomia do segmento invaginado.

No caso descrito por Ramos et al.<sup>5</sup> de forma contrária à conduta relatada nesse caso, observou-se que os autores não optaram pelo tratamento cirúrgico. Todavia, a reabordagem realizada no caso aqui descrito seguiu o exemplo demonstrado por Pereira et al.<sup>6</sup> que também optaram pela reabordagem cirúrgica. De forma semelhante, corroborando nossa conduta, Takano et al.<sup>7</sup> também optaram pela reabordagem cirúrgica.

Degastrectomia é opção cirúrgica de boa eficiência para a ulceração perfurante de coto gástrico com deiscência da anastomose, e deve ser realizada com urgência visando melhor prognóstico.

#### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba PR, Brasil

#### Correspondência:

Jurandir Marcondes Ribas-Filho

Email: ribas6015@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Marcelo Fiusa Antunes Silva

Supervisão: Jurandir Marcondes Ribas-Filho

Análise formal: Cássio Zini

Investigação: Ronise Martins Santiago Sato

Metodologia: Bruno Perotta

## REFERÊNCIAS

1. Ilias EJ. What is the role of gastrectomy in the treatment of peptic ulcer? *Rev Assoc Med Bras.* fevereiro de 2011;57:9–9.
2. Cheng M, Li WH, Cheung MT. Early outcome after emergency gastrectomy for complicated peptic ulcer disease. *Hong Kong Med J.* agosto de 2012;18(4):291–8.
3. Volpe P, Domene CE, Santana AV, Mira WG, Santo MA. Complications and late follow-up of scopinaro's surgery with gastric preservation: 1570 patients operated in 20 years. *Arq Bras Cir Dig.* 35:e1646.
4. Rabben HL, Zhao CM, Hayakawa Y, Wang TC, Chen D. Vagotomy and Gastric Tumorigenesis. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(8):967–72.
5. Ramos MFKP, Martins B da C, Alves AM, Maluf-Filho F, Ribeiro-Júnior U, Zilberstein B, et al. Endoscopic stent for treatment of esophagojejunostomy fistula. *ABCD, arq bras cir dig.* setembro de 2015;28:216–7.
6. Pereira GA, Féres O, Andrade JI de, Ceneviva R. Síndrome da alça aferente com necrose simulando pseudocisto de pâncreas. *Rev Col Bras Cir.* abril de 1998;25:138–40.
7. Takano CK, Souza F de, Okawa M. Invaginação jejunogástrica como causa de hemorragia digestiva. *GED gastroenterol endosc dig.* 1997;35–6.

## Expulsão espontânea de projétil pela uretra após ferimento glúteo por arma de fogo com violação abdominal

*Spontaneous projectile expulsion through the urethra after gluteus injury by gun with abdominal violation*

Leonardo de Mello **RODRIGUEZ**<sup>1</sup>, Paulo de Oliveira **SILVEIRA**<sup>1</sup>, Maria Cristina Defáveri **FIGUEIRA**<sup>1</sup>, Luiz Henrique Mineiro da **CUNHA**<sup>1</sup>, Pablo Daniel Mejia **MERCADO**<sup>1</sup>, Fernanda Marcondes **RIBAS**<sup>2</sup>, Maria Luiza De Medeiros **AMARO**<sup>2</sup>, Guilherme Gubert **MULLER**<sup>2</sup>, Jurandir Marcondes **RIBAS-FILHO**<sup>1</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Ferimento por arma de fogo. Corpo estranho intravesical. Eliminação peniana de projétil  
**KEYWORDS:** Firearm injury. Intravesical foreign body. Penile projectile elimination.

### INTRODUÇÃO

A lesão penetrante da bexiga é responsável por até 25% das lesões desta víscera, a maioria devida a ferimentos por arma de fogo (PAF).<sup>1,2</sup> Apesar do avanço da propedêutica do politraumatizado e mesmo da exploração cirúrgica sistematizada, o desfecho final de PAF pode ser surpreendente.

O relato a seguir mostra caso raro de um rapaz com PAF em região glútea com violação da cavidade abdominal e expulsão espontânea do projétil pela uretra peniana distal.

### RELATO DO CASO

Homem jovem deu entrada no Centro de Trauma do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes, vítima de PAF em região glútea direita tendo sido atendido conforme protocolo do ATLS. Ele encontrava-se eupneico, hemodinamicamente estável, abdome flácido e doloroso difusamente sem sinais de peritonite, sem déficits neurológicos, e pulsos distais presentes. Tinha orifício de entrada de ferimento em região glútea direita, sem orifício de saída. O toque retal foi negativo para sangue ou crepitações. Tomografia de abdome e pelve evidenciou líquido livre cavitário e projétil em posição retrovesical (Figura 1).

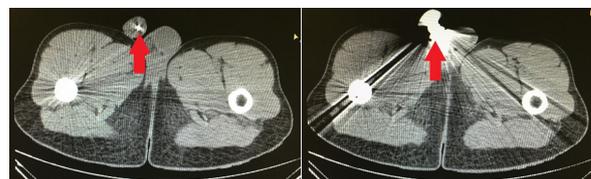


**FIGURA 1** - Líquido livre cavitário e projétil em posição retrovesical

O paciente foi submetido à laparotomia exploradora, com realização de enterorrafias e hemostasia de sangramentos do mesodelgado. O projétil não foi

encontrado. Evoluiu favoravelmente, tendo recebido alta hospitalar no 6º dia de pós-operatório.

Retornou à emergência no 10º dia pós-operatório com quadro de dor abdominal, febre, disúria, esforço urinário e hematúria macroscópica, com leucograma de 21.000/mm<sup>3</sup>. Nova tomografia mostrou líquido livre cavitário, volumoso hematoma retroperitoneal e projétil localizado na uretra peniana, próximo à extremidade do pênis (Figura 2).



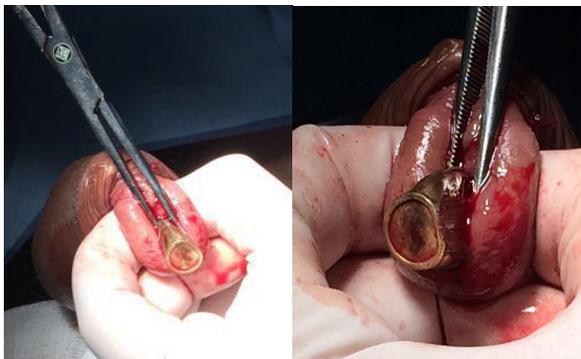
**FIGURA 2** - Projétil localizado na uretra peniana distal

Inspeção da fossa navicular peniana identificou e confirmou a presença do projétil (Figura 3).

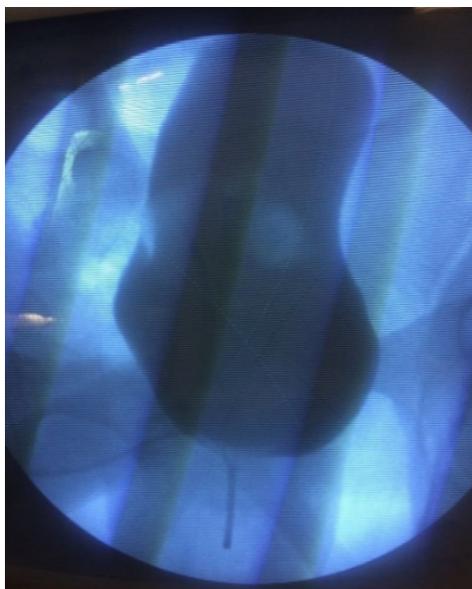


**FIGURA 3** - Projétil presente na fossa navicular peniana

O paciente foi reinternado e novamente levado ao centro cirúrgico no 11º dia de pós-operatório. Após indução anestésica, foi realizada meatotomia uretral e retirada do projétil antes da laparotomia, seguido de passagem de cateter vesical (Figuras 4).

**FIGURA 4** - Meatotomia uretral e retirada do projétil da uretra peniana distal

Após a passagem do cateter vesical, seguiu-se a laparotomia, que mostrou grande quantidade de urina livre na cavidade abdominal, perfuração na parede posterior da bexiga e abaulamento do retroperitônio à direita. Foi realizada aspiração da urina, drenagem do retroperitônio e rafia da perfuração vesical. Cistografia intraoperatória confirmou fechamento vesical adequado, sem extravasamentos de contraste (Figura 5).

**FIGURA 5** - Cistografia intraoperatória

Paciente evoluiu favoravelmente, tendo recebido alta hospitalar no 10º dia de pós-operatório (D21 PO da abordagem inicial).

## DISCUSSÃO

Este é um caso raro de projétil retido após PAF glúteo sem sinais aparentes de lesão genitourinária na apresentação. Sinais clínicos de trauma genitourinário como uretorragia e hematúria (presente em até 95%

das lesões penetrantes de bexiga<sup>1</sup>) estavam ausentes. Revisão dos relatos de caso disponíveis sugerem que esta apresentação não é extraordinária e hematúria é presente em apenas 50% dos casos.<sup>3-10</sup> Como no caso apresentado, a exploração cirúrgica foi negativa para lesão intraperitoneal de bexiga. A questão de como o projétil entrou no sistema geniturinário deste paciente permanece intrigante. Suspeita-se que ele possa ter se alojado na parede posterior da bexiga abaixo da reflexão peritoneal, explicando assim a ausência de lesão vesical aparente na laparotomia. O projétil pode ter então migrado para a bexiga ("fagocitado" pela mesma?), e a lesão pode ter selado espontaneamente. Relatos deste tipo são raros, com menos de 20 nos últimos anos. O tempo até a apresentação após o trauma é variável, e pode variar de imediata até quase uma década depois.<sup>11</sup> A migração do projétil da bexiga para a uretra parece levar a um de dois desfechos, a retenção<sup>7,9,11,12,13</sup> ou a eliminação espontânea do projétil retido.<sup>3,4-6,8,10</sup>

Em todos os casos de apresentação aguda, os projéteis são de pequeno calibre e minimamente deformados. Munição de maior calibre ou com deformidades maiores resultam em maior dano tecidual, levando a lesões que provavelmente serão diagnosticadas e tratadas no momento do trauma. Os pacientes que apresentavam retenção urinária necessitaram de retirada do projétil via cistoscópica ou laparotômica, mas nenhum que expeliu espontaneamente necessitou de qualquer intervenção cirúrgica para esta indicação.

Takeway message deste caso é que a ausência de sinais clínicos e a laparotomia aparentemente negativa para lesão do trato urinário nem sempre conseguem descartar lesão de bexiga, e um alto índice de suspeita se faz necessário para fazer o diagnóstico.

### Trabalho realizado no

<sup>1</sup>Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, São Paulo, SP, Brasil; <sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba PR, Brasil

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

### Correspondência

Jurandir Marcondes Ribas-Filho

Email: ribas6015@gmail.com

### Contribuição dos autores

Conceituação: Leonardo de Mello Rodriguez

Supervisão: Jurandir Marcondes Ribas-Filho

Análise formal: Paulo de Oliveira Silveira, Maria Cristina Defaveri Figueira

Investigação: Luiz Henrique Mineiro da Cunha, Pablo Daniel Mejia Mercado

Metodologia: Fernanda Marcondes Ribas, Maria Luiza De Medeiros

Revisão [esboço original]: Guilherme Gubert Muller

## REFERÊNCIAS

1. Doucet J, Hoyt D. Penetrating genitourinary trauma. In: Mahoney PF, Ryan JM, Brooks AJ, Schwab CW, editors. Ryan's Ballistic Trauma. London: Springer; 2011. p.461-81.
2. Sensenig RL, Tolstoy NS, Holena DN. A spontaneously expelled bullet from the urethra: A case of undetected bladder injury after abdominal gunshot wound. *Injury Extra* 2013;44:58-59
3. Abdelsayed MA, Bissada NK, Finkbeiner AE, Redman JF. Spontaneous passage of bullet during voiding. *Southern Medical Journal* 1978;71:83-4.
4. Caliskan M, Evren I, Kabak I, Atak I, Gökcan R. Masked urinary bladder injury with a bullet expelled spontaneously during voiding. *Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi-Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* 2011;17:455-7.

- 
5. Cohen SP, Varma KR, Goldman SM. Spontaneous expulsion of intravesical bullet. *Urology* 1975;5:387–9.
  6. DiDomenico D, Guinan P, Sharifi R. Spontaneous expulsion of an intravesical
  7. bullet. *Journal of the American Osteopathic Association* 1997;97:415–6.
  8. Illoreta A, Schutte H, Fernandez R, Patel J, Choudhury M, Sonkin B. Unusual cause of acute urinary retention. *Urology* 1979;14:291.
  9. Kiliç D, Kilinc F, Ezer A, Guvel S. Spontaneous expulsion of a bullet via the urethra. *International Journal of Urology* 2004;11:576–7.
  10. Michaels J, Burkhard V. Unusual presentation of urinary retention due to a retained bullet with immediate management. *Journal of Urology* 2011;185:1910–1.
  11. Sankari BR, Parra RO. Spontaneous voiding of a bullet after a gunshot wound to the bladder: case report. *Journal of Trauma* 1993;35:813–4.
  12. Bozeman WP, Mesri J. Acute urinary retention from urethral migration of a retained bullet. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2002;53:790–92.
  13. Shiver SA, Reynolds BZ. Urethral obstruction due to the passage of a retained projectile into the genitourinary system. *American Journal of Emergency Medicine* 2008;26:842.e1–.e2.
  14. [Simon S. Rifle bullet impacted in the anterior urethra. *The Journal of Urology* 1949;61:785–89.