

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



*Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)*

 **Atena**
Editora
Ano 2021

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

 **Atena**
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes editoriais

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

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

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federac do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-472-3

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.723210109>

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

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A interdisciplinaridade é fruto da tradição grega, onde os programas de ensino recebiam nome de *enkúklios Paidéia* e com objetivo de trabalhar a formação da personalidade integral do indivíduo, acumulando e justapondo conhecimentos e articulação entre as disciplinas. A partir da década de 70 esse conceito se tornou muito enfático em todos os campos do conhecimento, inclusive nas ciências médicas.

Sabemos que a saúde apresenta-se como campo totalmente interdisciplinar e também com alta complexidade, já que requer conhecimentos e práticas de diferentes áreas tais como as ambientais, clínicas, epidemiológicas, comportamentais, sociais, culturais etc. Deste modo, o trabalho em equipe de saúde, de forma interdisciplinar, compreende ações planejadas em função das necessidades do grupo populacional a ser atendido não se limitando às definições exclusivistas de cada profissional.

Tendo em vista a importância deste conceito, a Atena Editora nas suas atribuições de agente propagador de informação científica apresenta a nova obra no campo das Ciências Médicas intitulada “Medicina: Ciências da Saúde e Pesquisa Interdisciplinar” em seis volumes, fomentando a forma interdisciplinar de se pensar na medicina e mais especificadamente nas ciências da saúde. É um fundamento extremamente relevante direcionarmos ao nosso leitor uma produção científica com conhecimento de causa do seu título proposto, portanto, esta obra compreende uma comunicação de dados desenvolvidos em seus campos e categorizados em volumes de forma que ampliem a visão interdisciplinar do leitor.

Finalmente reforçamos que a divulgação científica é fundamental para romper com as limitações ainda existentes em nosso país, assim, mais uma vez parabenizamos a estrutura da Atena Editora por oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.


Desejo a todos uma proveitosa leitura!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A ABORDAGEM E O CUIDADO DA APARÊNCIA DA CICATRIZ PELO CIRURGIÃO


Mariana Castro de Medeiros
Mayra Nathália Pinheiro Lopes
Sasha Vilasboas Moura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101091>

CAPÍTULO 2..... 14

A CIRURGIA BARIÁTRICA ASSOCIADA À REMISSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2


Antônio Ribeiro da Costa Neto
Rubem Alves de Brito Ramos
Gabriel Moraes de Carvalho
Fabio Bueno Neves
Samuel David Oliveira Vieira
Gabrielly Fávaro Costa Amorim
Nicolle Bueno Garcia
Weberton Dorásio Sobrinho
Luciano Souza Magalhães Júnior
Juliana Hertel Cardoso de Vasconcelos
Ana Cecília Johas Marques da Silveira Leão Vaz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101092>

CAPÍTULO 3..... 21

A HISTÓRIA DA CATARATA E A EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS CIRÚRGICOS AO LONGO DO TEMPO


Isabela Sales Oliveira Magalhães
Daniela Abreu Casselhas
Eglys de Souza Fedel

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101093>

CAPÍTULO 4..... 29

A RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE MELATONINA E A PRÉ-ECLÂMPSIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Laiane de Oliveira Almeida
Carolina Sena Peron
Márcio Andraus Silva Araújo
Jonas de Lara Fracalozzi


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101094>

CAPÍTULO 5..... 40

A UTILIZAÇÃO DA PELE DE TILÁPIA NO TRATAMENTO DE QUEIMADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Letícia Góes Pereira
Açucena de Oliveira Borges
Fellipe Siqueira de Souza


Brenda da Silveira Santos
Rafaela de Moraes Fernandes
Gustavo Lúcio Monteiro de França
Léa Cristina Gouveia

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101095>

CAPÍTULO 6..... 51

ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA EM PACIENTES INTOLERANTES AO USO DE ESTATINA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Sofia d'Anjos Rodrigues
Cristina Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa
Diúle Nunes Sales
Maria Clara Lopes Rezende
Mariana Schmidt Cheaitou
Vitor de Paula Boechat Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101096>

CAPÍTULO 7..... 59

ANÁLISE GENÉTICA DA ESTENOSE AÓRTICA SUPRAVALVULAR NA SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN E SUA INTERVENÇÃO CIRÚRGICA


Júlia Dourado Silva dos Santos
Cecília Mendonça Miranda
Natalia Rincon Arruda Daguer Damasceno
Paloma Gonçalves Pimenta da Veiga Neves
Rebecca Maria Esteves Barbosa Siqueira
Valter Kuymijan

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101097>

CAPÍTULO 8..... 62

ANEURISMA INFECTADO SECUNDÁRIO À ENDOCARDITE INFECCIOSA: UM RELATO DE CASO

Thayná Barbosa de Oliveira
Natasha Kelly de Souza
Marina Teixeira de Sousa
Gabriel Debortoli Fernandes
Filipe Evangelista Silva Santos
Amanda de Castro Villela
Fabianny de Lima Pereira
Luiz Henrique Ferreira da Mata
Bárbara Letícia Andrade Vieira
Bárbara de Lourdes Gurgel
Yalle Dulce de Almeida Torres
Lineu de Campos Cordeiro Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101098>


CAPÍTULO 9..... 68

ARTIGO DE REVISÃO SOBRE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: O DIAGNÓSTICO E

MANEJO PRECOSES SÃO DETERMINANTES PARA UM BOM PROGNÓSTICO

Elisa Gutman Gouvea

Karina Lebeis Pires

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101099>

CAPÍTULO 10..... 82


ATRESIAS INTESTINAIS: CONTRIBUIÇÃO DA EMBRIOLOGIA PARA O MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO

André Bastazini Lopes de Oliveira

Marcella Gomes de Oliveira

Leila Grisa Telles

Mariana Schenato Araujo Pereira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010910>


CAPÍTULO 11 86

AVANÇOS FARMACÊUTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Matheus de Oliveira Favaretto

Eduarda Zimmermann Ribas

Sandra Cristina Catelan-Mainardes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010911>

CAPÍTULO 12..... 101

COMPATIBILIDADE DIAGNOSTICA ENTRE O NT-proBNP E A ECOCARDIOGRAFIA EM PACIENTES IDOSOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ASSINTOMÁTICA

Mário Augusto Cray da Costa

Ricardo Zanetti Gomes

Elise Souza dos Santos Reis

Marcelo Derbly Schafranski

Alceu de Oliveira Toledo Junior

Anderson Ghiretti Brega

Nickolas Nóbrega Nadal

Luciana Freitas Wenzel


Andressa de Lima Godoi

Aurélio Vicente Stangue de Lara

Amanda Roderjan Cray da Costa Filha

Leandra Schneider

Felipe Bracovescz Mordhost


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010912>

CAPÍTULO 13..... 115

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC): UM OLHAR METICULOSO

Wilhan Wiznieski Munari

Pâmella Thayse de Quadros Kassies

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010913>


CAPÍTULO 14..... 117

DUPLICAÇÃO DE VEIA CAVA INFERIOR ENCONTRADA EM UMA CIRURGIA PARA CAPTAÇÃO DE ÓRGÃOS: UM RELATO DE CASO

Norton Nunes de Lima

Antônio Alves Júnior

Leandro Cavalcanti de Albuquerque Leite Barros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010914>

CAPÍTULO 15..... 125

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PARADA CARDÍACA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UMA REVISÃO

Giovana da Rocha Leal Dias

Ana Carolina Mendes Lustosa de Carvalho

Ariela Karollyny Santos Silva

Francisco Pereira de Miranda Júnior

Nilsa Araújo Tajra

Silmara Ferreira de Oliveira

Felipe Veiga de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010915>

CAPÍTULO 16..... 132

LESÕES CEREBRAIS TRAUMÁTICAS EM RECÉM-NASCIDOS

Ghaspar Gomes de Oliveira Alves Francisco

João Marcos Alcântara de Souza

Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

Rafaela Luiza Vilela de Souza

Mateus Gonçalves de Sena Barbosa

Nícollas Nunes Rabelo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010916>

CAPÍTULO 17..... 145

OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA ESTÁGIO INICIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Giovanna Giacomini

Ana Luísa Hümmelgen

Carolina dos Anjos Bastos

Rafael Granemann da Silva Piola

Ana Fátima Volkmann

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010917>

CAPÍTULO 18..... 150

PARTO NORMAL OU CESÁRIA? PERFIL DA PARTURIENTE BRASILEIRA

Taiany Flaviany Lucia de Sousa

Fernando Augusto Horikawa Leonardi

Tayná Vilela Lima Gonçalves

Bruna Eduarda Costa Cavalari

Marcelo Benetti da Silva Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010918>

CAPÍTULO 19..... 162


PLANTAS MEDICINAIS COMO TERAPIA ALTERNATIVA NO ENVENENAMENTO POR SERPENTES

Dwight Assis Chaves

Benedito Matheus dos Santos

Mirian Machado Mendes

Nelson Jorge da Silva Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010919>

CAPÍTULO 20..... 198


PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA E CRÔNICA DO TRANSPLANTES CARDÍACOS

Marco Antônio Camardella da Silveira Júnior

Lucas de Carvalho Freires

Taicy Ribeiro Fideles Rocha

Daniela Machado Bezerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010920>

CAPÍTULO 21..... 208

RELAÇÃO DA INFECÇÃO POR *Clostridium difficile* E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS ASSOCIADA A FATORES DE RISCO E TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

Camila Santos Goddard Borges

Maria Paula Amaral

Mariana Miranda Garcia

Mariana Moraes Pacheco

Sabrina Sthefany Meireles Araujo

Michelle Verliane Chaves

Isabela Marques Drumond


Thaissa Caroline Oliveira Martins

Amanda Piazarolo Fernandes

Isabela Hermont Duarte

Luiza Costa Ribeiro

Aline Santos Amichi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010921>

CAPÍTULO 22..... 217

REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS DO USO DE CLONIDINA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE MEMBROS INFERIORES


Mariana Roso de Andrade


Anna Glória Fonseca Teodoro

Fernando Pimenta de Paula

Ariele Patrícia da Silva

Luciano Alves Matias da Silveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010922>

CAPÍTULO 23.....	229
O PAPEL DAS CITOCINAS NA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA	
Andressa Rossi Junkes	
André Luiz Fonseca Dias Paes	
Bruna Magalhães Ibañez	
Camila Moraes Marques	
Isadora Fernandes Gilson Sena	
Alexander Birbrair	
Rogério Saad Vaz	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010923	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	243
ÍNDICE REMISSIVO.....	244

CAPÍTULO 1

A ABORDAGEM E O CUIDADO DA APARÊNCIA DA CICATRIZ PELO CIRURGIÃO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 02/06/2021

Mariana Castro de Medeiros

Centro Universitário São Francisco de Barreiras
Barreiras - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2077481494012735>

Mayra Nathália Pinheiro Lopes

Centro Universitário São Francisco de Barreiras
Barreiras - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/9838027242181562>

Sasha Vilasboas Moura

Centro Universitário São Francisco de Barreiras
Barreiras - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/5173159830293295>

RESUMO: O reparo tissular é um processo complexo, que envolve a interação entre células estromais e circulatórias que são ativadas por uma plêiade de mediadores, fragmentos de células e matriz extracelular, microorganismos e por alterações físico-químicas no microambiente da lesão. As cicatrizes são diferenciadas por seu tamanho, desvios de contorno, tensão, cor, textura, padrão e direção, e também pelo modo como se mistura ao tecido adjacente. É fundamental uma completa anamnese para avaliação de todos os fatores que podem interferir na cicatrização. O estudo objetiva verificar aspectos relevantes da abordagem e do cuidado da cicatriz pelo cirurgião geral, e ressalta a importância da atuação multidisciplinar na abordagem das cicatrizes, bem como a

percepção do paciente como um todo. Trata-se de um estudo descritivo com abordagem qualitativa, do tipo revisão de literatura, realizado nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico e outras fontes de dados governamentais. Entre os artigos, foram escolhidos os 14 mais pertinentes para compor a amostra a partir dos critérios de inclusão e Ficha de Elegibilidade. A discussão sobre os resultados visou abordar as condições da cicatriz, as principais intervenções contidas neles e os cuidados no pós-operatório. Assim, conclui-se que uma história clínica bem colhida e a ação conjunta do médico e do paciente são essenciais como melhores medidas de prevenção ou resolução de uma cicatriz de estética ruim.

PALAVRAS-CHAVE: Cicatriz; cirurgia; ferida cirúrgica; cirurgia de cicatriz.

THE APPROACH AND CARE OF SCAR APPEARANCE BY THE SURGEON

ABSTRACT: Tissue repair is a complex process, which involves the interaction between stromal and circulatory cells that are activated by a pleiad of mediators, cell fragments and extracellular matrix, by microorganisms and physical-chemical modifications in the injury microenvironment. Scars are differentiated by their size, contour deviations, tension, color, texture, pattern and direction, and also by how they mix to the adjacent tissue. A complete anamnesis is essential to evaluate all factors that may interfere in the healing process. This study aims to verify relevant aspects of the scar approach and care by the general surgeon, and highlights the importance of multidisciplinary action in scars approach, as well

as the perception of the patient as a whole. It is a descriptive study with a qualitative approach, a sort of literature review, realized in the databases PubMed, SciELO, Google Scholar and other sources of government data. Among all the articles, the 14 most pertinent were chosen to compose the sample based on the inclusion criteria and the Eligibility Form. The discussion about the results aimed to approach the scar condition, the main interventions contained therein and the postoperative period care. Thereby, it concludes that a well-collected clinical history and the conjunct action of doctor and patient are essential as the best preventive measures or resolution of a bad aesthetic scar.

KEYWORDS: Scar tissue; surgery; surgical wound; scar surgery.

1 | INTRODUÇÃO

O processo cicatricial compreende uma sequência de eventos moleculares e celulares que interagem para que ocorra a restauração do tecido lesado. Desde o extravasamento de plasma, com a coagulação e agregação plaquetária até a reepitelização e remodelagem do tecido lesado, o organismo age tentando restaurar a funcionalidade tecidual. (MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009).

O reparo tissular é um processo complexo, que envolve a interação entre células estromais e circulatórias que são ativadas por uma plêiade de mediadores de natureza química diversificada, fragmentos de células e matriz extracelular, microorganismos e por alterações físico-químicas no microambiente da lesão e das áreas a ela circunjacentes. Embora didaticamente o processo esteja dividido em três fases, na realidade elas não são estanques e sim interdependentes e sobrepostas dinamicamente no tempo. Para a evolução de cada uma das fases, ocorrem eventos celulares (como migração e transmigração celular), tissulares (como vasoconstrição, vasodilatação, angiogênese e formação de tecido de granulação) e metabólicos (como coagulação e deposição de matriz extracelular). Estes eventos também são interdependentes e possuem uma cronologia pré-definida. Dependendo da etapa, determinadas células e mediadores possuem relevância mais destacada. (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

As cicatrizes são diferenciadas por seu tamanho, desvios de contorno, tensão, cor, textura, padrão e direção, e também pelo modo como se mistura ao tecido adjacente. Entre os termos descritivos úteis para a análise clínica de cicatrizes, estão incluídos: localização, direção em relação às linhas de tensão, nível (elevada, deprimida ou atrófica), maturação (madura, hipertrófica ou queloidiana), coloração (hipo ou hiperpigmentada), textura, formato (alçapão, rede, estrelar ou linear), comprimento e largura. (MUSTOE et al, 2002).

Devido ao remodelamento de colágeno contínuo, são necessários cerca de 12 a 18 meses para que a cicatriz se torne madura e ganhe entre 70 e 80% de elasticidade. Cicatrizes imaturas são propensas a hipertrofia e têm resultados ruins após revisão cirúrgica. Todavia, se uma intervenção precoce for necessária, o mais aconselhável é que se faça após período de oito a 12 semanas em adultos e de seis meses em crianças com

menos de sete anos de idade. (GARG; DAHIYA; GUPTA, 2014).

Uma cicatrização normal tem aproximadamente 80% da força de tensão da pele normal, não é volumosa e é plana. Muitas variáveis tanto de ordem geral como de ordem local influenciam esse longo e complexo processo. É fundamental uma completa e minuciosa anamnese, para avaliação de todos os fatores que podem interferir na cicatrização. Dos fatores gerais, interferem a idade, o estado nutricional do paciente, a existência de doenças de base, como diabetes, alterações cardiocirculatórias e de coagulação, aterosclerose, disfunção renal, quadros infecciosos sistêmicos e uso de drogas sistêmicas. Dos fatores locais, interferem a técnica cirúrgica, formação de hematomas, infecção, reação de corpo estranho, uso de drogas tópicas, ressecamento durante a cicatrização. (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003).

Um meio ambiente úmido para o processo de cicatrização ocorrer já é conhecido há muito tempo, sendo este o princípio que fundamenta o uso de curativos comercializados pelas indústrias como hidrocolóides, carvão ativado, alginatos porém, em nossa realidade brasileira poucos podem ter acesso à esta tecnologia tornando-se, assim, necessário investigar outras formas de cuidar, na procura de um embasamento científico para práticas alternativas que são de uso popular. (HADDAD; BRUSCHI; MARTINS, 2000).

Os fenômenos supra-descritos referem-se ao processo de cicatrização fisiológica, porém há situações em que ocorre diminuição da resposta do organismo, como no diabetes melito e/ou na exposição excessiva à radiação, formando-se, assim, úlceras que traduzem a falta de cicatrização. Pode, também, ocorrer aumento dessa resposta, como nos casos de cicatriz queloidiana ou cicatriz hipertrófica que se apresentam como cicatrizes exuberantes. (GURTNER et al, 2008).

O tema principal desse artigo se fez sobre abordagem da cicatriz e sua delimitação é a Abordagem e o cuidado da aparência da cicatriz pelo cirurgião. Dissertar sobre a abordagem e o cuidado com a aparência da cicatriz pelo cirurgião é relevante nos dias de hoje no que tange à assistência ao paciente e ao cuidado mais humanizado. Dito isso, percebem-se falhas nesses processos de olhar o paciente além do centro cirúrgico e na falta de investimento nesse assunto visando à evolução da Medicina e do trabalho em saúde.

A hipótese inicial em que se baseava as pesquisadoras era que a preocupação do cirurgião de qualquer especialidade pode estar focada no procedimento de resolução que a cirurgia propõe, em detrimento dos aspectos da cicatrização e de sua aparência, o que pode afetar a funcionalidade ou trazer problemas estéticos ao paciente.

Essa pesquisa justifica-se pelo fato de ser necessário compreender os motivos de ainda haver numerosas queixas de indivíduos operados sobre suas cicatrizes de cirurgia, visando entender onde o cirurgião pode se adequar para otimizar esse resultado. O entendimento dessa questão poderá facilitar tanto o trabalho médico como a manutenção de cuidados pós-operatório mais aprimorados pelos pacientes, diminuindo também o risco

de infecções que possam danificar a aparência da incisão quando fechada. Por fim, precisa-se observar se pode haver uma diminuição de cirurgias específicas para corrigir aparência de cicatrizes de operações anteriores.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo com abordagem qualitativa, do tipo revisão de literatura, com o objetivo de conseguir novos resultados a partir desse método. A revisão é um método de pesquisa que permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis do tema investigado, sendo o seu produto final o estado atual do conhecimento do tema investigado, a implementação de intervenções efetivas na assistência à saúde e a redução de custos, bem como a identificação de lacunas que direcionam para o desenvolvimento de futuras pesquisas. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão integrativa permite que o leitor reconheça os profissionais que mais investigam determinado assunto, separar o achado científico de opiniões e ideias, além de descrever o conhecimento no seu estado atual, promovendo impacto sobre a prática clínica. Este método de pesquisa proporciona aos profissionais de saúde dados relevantes de um determinado assunto, em diferentes lugares e momentos, mantendo-os atualizados e facilitando as mudanças na prática clínica como consequência da pesquisa. (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998).

O objetivo maior dessa pesquisa foi verificar aspectos relevantes da abordagem e do cuidado da cicatriz pelo cirurgião-geral. Entre objetivos mais delimitados e específicos, tem-se: identificar as principais intervenções do cirurgião envolvendo a cicatriz para manter uma estética visualmente satisfatória e descrever a condição da cicatriz e seus cuidados em pós-operatório para garantir um aspecto interessante ao cirurgião e ao paciente.

A pesquisa bibliográfica realizada em diferentes fontes foi essencial para basear o entendimento sob variadas interpretações e de como a evolução das pesquisas que envolvem a abordagem da cicatriz e o trabalho do Cirurgião em conjunto são entendidas por pesquisadores, profissionais e por pacientes cirúrgicos em geral. A abrangência do assunto pesquisado foi adquirida através da internet, por sites renomados e confiáveis para a segurança do estudo.

A busca foi iniciada pelo PubMed, que se trata de um motor de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE de citações e resumos de artigos na área da saúde, assim seguida em outras bases como a biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library On-line (SciELO). O Google Acadêmico também foi utilizado, sendo um instrumento de busca do Google especializado em pesquisa de trabalhos acadêmicos, literatura escolar, jornais de universidades e artigos de qualquer área possível, além da saúde. Uma página oficial do Ministério de Saúde do Brasil também foi utilizada.

Os descritores em português utilizados foram: cicatriz; cirurgia; ferida cirúrgica;

cirurgia de cicatriz. Salienta-se que os descritores supracitados se encontram nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A coleta dos dados foi realizada no mês de junho de 2020.

A elaboração completa foi realizada no período de abril de 2020 a junho de 2020, desde a escolha do tema à elaboração do artigo. Durante esse período, foi realizado um apanhado de variados artigos que tratarão direta ou indiretamente sobre o assunto, os quais posteriormente passaram por critérios de exclusão e inclusão. Nessa forma de aprofundamento, o pesquisador é estimulado a buscar melhorias para o próprio assunto e para futuras análises desse conteúdo.

Os critérios para inclusão utilizados para seleção foram artigos e publicações que discorram estudos sobre o processo de cicatrização de diferentes cirurgias e as publicações que abordassem o trabalho do cirurgião no que tange às suturas, à cicatrização e seus conceitos sobre o que é melhor para a estética e saúde do paciente. Depois de identificados os artigos, estes foram analisados, atendendo aos objetivos do estudo e estando no idioma português, (inglês e espanhol, se pesquisa internacional). Não houve pré-definição para data de publicação entre os artigos. Além disso, passaram por um filtro através dos seus descritores. A população da amostra também não foi pré-estabelecida, visto que o objetivo da pesquisa não requer delimitações entre grupos e sim um apanhado geral.

Foram excluídos artigos de revisão da literatura, dissertações, teses ou capítulos de livros e artigos que não abordem os temas principais relacionados ao assunto.

Após serem encontrados os artigos considerados necessários ao estudo nas fontes de busca supracitadas, foram avaliados os títulos e os conteúdos, realizando uma seleção de acordo com os devidos critérios afim de filtrar os mais úteis. As pesquisas foram focadas nos estudos mais delimitados possíveis sobre o tema em questão e, desde então, observadas sobre a aplicação da Ficha de Elegibilidade e Ficha Clínica em seus textos acerca do assunto.

Foram escolhidos os artigos mais pertinentes para compor a amostra. Eles foram registrados e comparados de acordo com sua fonte, base de dados, idioma, objetivos, resultados e conclusões.

Procedimentos foram executados para a elaboração desse projeto de acordo com a Lei sancionada pelo que discorre sobre plágio ser crime, assim estando ciente sobre a defesa dos direitos de cada autor referenciado como trata a Lei de Direitos Autorais 9.610/98. Nesse caso, trata-se melhor sobre o Artigo 5º inciso I, que considera o oferecimento de obra literária, artística ou científica ao conhecimento do público, com o consentimento do autor, ou de qualquer outro titular de direito de autor, por qualquer forma ou processo.

3 | RESULTADOS

A coleta de dados foi realizada nos dias 15, 16 e 17 de junho. As plataformas utilizadas

são: PubMed, SciELO e Google Acadêmico. A preferência por determinadas plataformas de base de dados e descritores são particulares de cada pesquisadora, cabendo a ambas cessar quaisquer desavenças nos estágios da coleta. As pesquisadoras também utilizaram da página oficial do Instituto Nacional do Câncer (INCA) do Ministério da Saúde para inserção de dados pertinentes, bem como dados de artigos interrelacionados ao tema deste trabalho, ambos posteriormente identificados nas referências. Os descritores escolhidos são: cicatriz; cirurgia; ferida cirúrgica; cirurgia de cicatriz. Cabe a cada pesquisadora atuar de forma independente na leitura e resumo dos artigos selecionados, recorrendo à ferramenta Ficha de Elegibilidade, que aqui funciona como mediador, para estabelecer um consenso na inserção dos artigos pré-selecionados para composição do trabalho.

Na base de dados PubMed, foi-se inserido “cirurgia de cicatriz” como descritor, resultando em 28 artigos. Com a leitura dinâmica do título e resumo, 02 artigos foram eleitos para aplicação da Ficha de Elegibilidade. Ao final, 02 artigos foram selecionados. Os artigos excluídos não atendiam a critérios de inclusão suficientes para serem inseridos no projeto.

Com a base de dados Google Acadêmico, as pesquisadoras usaram “cicatriz” como descritor, resultando em 61.600 artigos. Em seguida, “cicatriz; cura”, originando 21.700 artigos. Então, “cicatriz; cura; feridas”, tendo 11.600 resultados. Por fim, os descritores eram “cicatrização; cura; feridas; fisiológica”, com 6.890 artigos. Com a aplicação da Ficha de Elegibilidade, 07 artigos avançaram na filtragem e assim 02 artigos pré-selecionados foram excluídos do todo por repetição. No total, 05 artigos foram selecionados. Nova pesquisa de caráter complementar foi feita nesta base de dados com “alimentação” como descritor, originando 1.450.000 artigos, acrescentou-se “lesão”, com 97.700 resultados. Com “alimentação; lesão; nutrientes”, filtrou-se 25.200 artigos. Somando “regeneração celular”, 5.830 resultados. Com a aplicação da Ficha de Elegibilidade, 01 artigo avançou para compor o trabalho.

Ainda na base de dados Google Acadêmico, uma terceira pesquisa foi necessária. Dentre os descritores “dermato-funcional; lipoaspiração; abdominoplastia”, com 145 resultados, 01 artigo mostrou-se promissor para a temática do trabalho, atendendo aos critérios da Ficha de Elegibilidade.

Utilizando o descritor “cicatriz” na base de dados SciELO, os resultados somaram 1.087 artigos. Incluído “cirurgia”, originou-se 269 resultados. Com os descritores “cicatriz; cirurgia; ferida”, 61 artigos foram encontrados. Com aplicação da Ficha de Elegibilidade, 04 artigos foram selecionados. No processo, as pesquisadoras optaram por excluir 01 artigo por este apenas contornar a temática do trabalho. Portanto, findaram 03 artigos.

Recorrendo à Biblioteca Virtual da Universidade do Vale do Itajaí, o descritor “cicatriz” foi usado, originando 11 artigos dos quais apenas 01 avançou pós-aplicação da Ficha de Elegibilidade.

Com as pesquisas feitas de modo autônomo por cada pesquisadora, pode-se

synthetizar a busca da seguinte forma: PubMed (primeira pesquisa): 28 artigos, PubMed (segunda pesquisa): 401 artigos, Google Acadêmico (primeira pesquisa): 6.890 artigos, Google Acadêmico (segunda pesquisa): 5.830 artigos. Biblioteca Virtual da Universidade do Vale do Itajaí: 11 artigos, SciELO: 61 artigos. Não foram utilizadas ferramentas adicionais nos bancos de dados para realização de buscas. Provenientes da plataforma PubMed, 03 artigos foram retirados para composição do trabalho. Um total de 07 artigos pertencem ao Google Acadêmico e 03 artigos foram selecionados no banco de dados SciELO, 01 artigo deriva da Biblioteca Virtual (UNIVALI). Em suma, somente 14 artigos superaram de modo idôneo os critérios exigidos pela Ficha de Elegibilidade e progrediram para a próxima etapa da pesquisa.

4 | DISCUSSÃO

Condições da cicatriz

Conhecer as etapas de cicatrização nos oferece uma visão detalhada para o manejo mais seguro e adequado do caso clínico. Portanto, com uma breve síntese, citaremos os estágios de reparação tissular: elas se dividem em coagulação, inflamação, proliferação, contração da ferida e remodelamento. A última fase normalmente é a mais longa, podendo durar de meses até mesmo anos. A proliferação pode ainda ser subdividida em epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno.

A classificação mais completa da cicatriz se divide em quatro aspectos básicos: maturação, coloração, nível e formato. Na maturação, podemos avaliar a cicatriz em madura, imatura, hipertrófica linear ou alargada, quelóide minor ou major. Na coloração: hipo ou hiperpigmentação. Os níveis da cicatriz podem ser elevados, deprimido ou atrófico. São quatro formatos possíveis para a cicatriz: em alçapão, rede, estrelar ou linear. Por fim, o cirurgião examinador deve questionar se o paciente sente dor, aperto, prurido ou qualquer outro incômodo na região traumatizada.

Principais intervenções

Antes de considerar as intervenções mais adequadas para melhora estética da cicatriz, o cirurgião precisa de transparência quanto aos possíveis resultados a fim de que o paciente esteja conscientizado e informado sobre o procedimento ao qual irá se submeter. Ressalta-se que a funcionalidade deve ser tão visada quanto a aparência da cicatriz. Com isso, é necessário não só o conhecimento do histórico da ferida como também do próprio paciente, visando minimizar ou anular todo e qualquer fator de risco existente para que cicatrizes anormais sejam evitadas.

É interessante conhecer as características da região almejada para escolha das intervenções mais apropriadas, principalmente a sua composição e o local anatômico em si. Os locais mais favoráveis a uma cicatrização satisfatória são as pálpebras, região de

fron­te e pré-auri­cu­lar, en­quan­to as me­nos fa­vorá­veis en­vol­vem a re­gião do men­to, pei­to­ral, dor­so, om­bros, mem­bros in­fe­rio­res e pon­ta na­sal. De a­cor­do com Ro­bin­son et al (2010), a ci­ca­triz ideal de­ve o­be­de­cer às li­nhas de ten­ção e do­bras da pe­le, pos­uir a mes­ma co­lo­ra­ção e ní­vel da pe­le que a cir­cun­da e não cau­sar dis­tor­ções e in­cô­mo­dos co­mo prurido, aperto ou dor.

Co­mo di­to an­te­rior­men­te, é im­pres­cin­dível a in­ves­ti­ga­ção da exis­tên­cia ou não de fa­to­res de ri­sko pa­ra ci­ca­trizes anor­mais no mo­men­to da anam­nese e exa­me fí­si­co. Des­sa for­ma, des­ta­cam­-se co­mo fa­to­res de ri­sko mais co­nhe­ci­dos: ida­de avan­çada, qui­mio e ra­dio­te­ra­pia, fá­rma­cos (an­ti-in­fla­ma­tó­rios, es­te­ro­ides e im­no­so­pres­so­res), do­en­ças crô­ni­cas, ta­ba­gi­smo, in­fec­ções (mais ex­plo­ra­do abai­xo), cân­cer e dis­túr­bios me­ta­bó­licos (Sí­ndro­me de Ehlers-Dan­los). A­cre­scen­ta­-se ou­tro­ fa­to­res me­nos co­muns co­mo do­en­ça reu­ma­toide se­ve­ra, de­fi­ciên­cia de vi­ta­mi­nas, su­tu­ra sob ten­ção ex­ces­si­va e des­nu­tri­ção (THAMISELVAM; VINO­THKUMAR; SAR­MUKH, 2017). In­ter­es­san­te des­ta­car que, na in­fân­cia, a re­ação de cu­ra é no­tável, em­bora as chances de ci­ca­triz hi­per­tró­fica se­rem co­nsi­de­rá­veis. En­quan­to isso, os i­do­so­so apes­ar de ap­re­sen­ta­rem uma ci­ca­trização mais de­mo­ra­da, esta ten­de a se­guir um cu­rso e­fi­cien­te (BOR­GES, 2000).

O ta­ba­gi­smo se­mpre de­ve se­r lem­bra­do no mo­men­to da in­ves­ti­ga­ção tan­to por se­r um fa­to­r de ri­sko quan­to por se­r um há­bi­to co­mum en­tre os bra­si­leiros. Se­gun­do a pe­su­isa Vi­gi­tel (INCA), em 2019 o per­cen­tu­al de fu­man­tes crô­ni­cos ma­io­res de ida­de era de 9,8%. Se co­nsi­de­ra­mos os fu­man­tes oca­si­o­nais e os pas­si­vos, o per­cen­tu­al cres­ce as­sus­ta­do­ra­men­te. Os e­fei­tos do ta­ba­gi­smo só re­for­çam co­mo sua in­ves­ti­ga­ção é es­sen­cial, se­n­do os prin­ci­pais: re­tar­do na ci­ca­trização, hi­pó­xia, va­so­con­stric­ção, trom­bo­gê­nese e fun­ção ce­lu­lar ab­er­ran­te. Por­tan­to, orien­tar o pa­cien­te a in­ter­rom­per o ta­ba­gi­smo qua­tro se­ma­nas an­tes e qua­tro de­pois da ci­ru­gia é man­da­tó­rio pa­ra se ob­ter uma ci­ca­triz de ap­arên­cia sa­tis­fa­tó­ria.

Se­gun­do as co­nsi­de­ra­ções a­ci­ma, o ci­ru­gião po­de se­le­c­io­nar o mel­hor pro­ce­di­men­to ci­ru­rgi­co ao pa­cien­te em fo­co. Os mé­to­dos mais co­muns são a Z-Plas­ti­a, W-Plas­ti­a e der­mo­ab­ra­ção. Este ar­ti­go tam­bém irá ex­plo­rar ou­tras in­ter­ven­ções.

O mé­to­do mais co­nhe­ci­do é a Z-Plas­ti­a, mu­i­to uti­li­za­do pa­ra o alon­ga­men­to de ci­ca­trizes co­m con­tra­tu­ras. In­di­ca­do pa­ra ci­ca­trizes co­m gra­u de li­nha de ten­ção ma­ior que trin­ta, em for­ma­to de teia ou co­m re­tra­ção, es­se mo­de­lo co­nsi­ste em um re­tal­ho de du­pla trans­po­si­ção. A ci­ca­triz a se­r ex­ci­sa­da a­com­pa­nha o eixo ce­n­tral do Z co­m dois eixos pe­ri­fé­ri­cos pa­ra­le­los ao eixo. Co­mo van­ta­gem, são cri­a­dos di­ver­so­ ve­to­res de ten­ção e me­nos eixos pe­ri­fé­ri­cos são pre­ci­so­so. Logo, a pe­le co­rre me­nos ri­sko de alar­ga­men­to e con­tra­tu­ra. Co­mo des­van­ta­gem, a ci­ca­triz pro­lon­ga­-se e po­de­mos ter mais duas adicio­nais. Re­comen­da­-se vá­rias re­pe­ti­ções des­se mé­to­do ao invés de uma ses­ção ú­ni­ca. Há vá­ria­ções des­se mo­de­lo, co­mo a as­si­mé­trica, em qua­tro re­tal­hos, a pla­ni­mé­trica e a me­ia Z-Plas­ti­a.

Se­n­do as ci­ca­trizes li­neares ir­re­gu­la­res seu al­vo, a W-Plas­ti­a se tra­ta de re­tal­hos di­mi­nu­to­so de avan­ço tri­an­gu­lar nos dois la­dos da ci­ca­triz pa­ra pre­ve­nir a for­ma­ção de

orelhas, considerando que o fechamento ocorre no formato de interposição. É um método indicado para cicatrizes côncavas ou em superfícies curvas e para cicatrizes curtas perpendiculares às linhas de tensão. Embora seja uma intervenção simples e ágil, ela necessita de sobra do tecido adjacente e pode alongar a cicatriz além de torná-la mais visível. Lembrar que esse modelo deve ser realizado em locais onde não há frouxidão lateral de tecidos.

A dermoabrasão pode ser idealmente realizada entre seis a doze semanas após injúria. Ela consiste na retirada da epiderme e derme superficial a fim de reorientar as fibras colágenas paralelas às linhas de tensão, melhorando o contorno da cicatriz. Após pintar a área alvo com violeta de genciana. A primeira passagem com o dermoabrasor é realizada a 45 graus do eixo da cicatriz e as passagens seguintes são realizadas de modo perpendicular à primeira. Conforme adentra-se nos tecidos, um ou mais fenômenos ocorrem, caracterizando cada região. Nota-se que a presença de filamentos desgastados caracteriza a entrada na derme profunda, um grave erro para a boa cicatrização. É necessário suspender a Isotretinoína entre seis a doze meses antes do procedimento.

A conversão de uma cicatriz linear longa em uma cicatriz irregular aleatória é o objetivo do método das Linhas Geométricas Quebradas. Essa intervenção desenha vários formatos geométricos interdigitantes nos dois lados da cicatriz, não seguindo qualquer padrão. Após a excisão, os retalhos de avanço se interdigitam, criando uma cicatriz irregular. As extremidades são fechadas numa angulação de trinta graus. Embora esse modelo torne a cicatriz menos visível que em outros métodos, é de difícil execução e deve ser realizada em locais de flacidez exacerbada dos tecidos periféricos.

O reparo V-Y consiste numa incisão no formato V ao longo da cicatriz contraída, então é feita uma ampla dissecação para liberar a cicatriz e auxiliar a contração de sua base. O retalho é puxado na direção aberta do V e o defeito é fechado lado a lado no formato de Y. É indicado para alongar cicatrizes pequenas e contraídas, na elevação ou depressão da margem livre (cicatrizes que causem ectrópio ou eclabio), fechamento de ferida após excisão oval ou circular do defeito. Interessante lembrar que cicatrizes contraídas ovais podem ser tratadas com S-Plastia.

Por fim, cicatrizes onde ocorre grande perda de tecido subcutâneo ou fibroso podem se tornar deprimidas em comparação à pele circundante. Nesse caso, os septos fibrosos podem ser rompidos utilizando uma agulha tamanho 16 ou 18 ou a agulha de Nokor. Preencher a região afetada com ácido hialurônico ou gordura autóloga são outra opção.

Cuidados no pós-operatório

O primeiro passo para uma aparência satisfatória da cicatriz é ter em mente que as conclusões como cirurgião examinador são menos satisfatórias que as do paciente e, dessa forma, critérios subjetivos e objetivos são necessários para a avaliação mais precisa da cicatriz. Alguns cirurgiões iniciam a avaliação pela análise comparativa fotográfica, um

método que facilita o julgamento do paciente por ser puramente visual. Trimbos et al (1993) sugeriu um sistema com alterações hipertróficas, marcas transversais e coloração (método semi-quantitativo). A Escala de Vancouver não é expansivamente usada, embora seja a mais criteriosa e precisa entre as supracitadas.

O tempo ideal para avaliação da cicatriz é entre seis e doze meses, sendo a média ideal se se considerado a maturação e estado elástico da cicatriz. Contudo, o paciente deve ser orientado sobre possíveis anormalidades no processo de cicatrização para ter consciência de quando procurar ou não suporte médico, tendo como exemplo o retardo na fase de epitelização que multiplica as chances de incidência de cicatriz hipertrófica (METSAVAHT, 2016). O controle precoce deve ser prioridade pois quanto mais tardio, mais chances de cicatrizes anormais e até mesmo patológicas.

Certos cuidados podem ser feitos pelo próprio paciente, como massagens rotineiras com óleo mineral que estimulam o alinhamento da rede de colágeno e a hidratação da cicatriz. Soma-se o uso de protetores solares para prevenir alterações desagradáveis à região traumatizada, como cicatrizes hiperocrômicas (RADWANSKI et al, 2010). A aplicação de silicone por um período mínimo de três meses vem apresentando bons resultados em estudos clínicos e apresentam diversos formatos (gel, fita e placa). O uso de silicone pode prevenir cicatrizes hipertróficas e deve cobrir toda a cicatriz durante 12 a 24 horas por dia. Emolientes à base de petróleo e pomadas inertes são outras opções. Ácido retinoico e hidroquinona são capazes de prevenir a hiperpigmentação pós-inflamatória e corticoide sistêmico ou local pode atenuar eritemas (CHILDS; MURTHY, 2017).

A ferida cirúrgica deve ser mantida úmida e protegida do ambiente externo por curativos oclusivos ou semiocclusivos por em média 48 horas (tempo de epitelização) pois quando expostas e ressecadas propendem a uma reepitelização mais demorada. Caso ocorra prurido, pode-se administrar anti-histamínicos como fexofenadina. Em situações onde se apresentam feridas com atributos especiais, podemos empregar a padronização de diferentes curativos proposta por Smaniotto et al (2012). As suturas devem ser removidas no período recomendado para o local traumatizado.

Está estabelecido que a nutrição se relaciona intimamente com a restauração tissular pela maior demanda metabólica que uma cicatriz exige para ser formada. Logo, a alimentação do paciente deve sempre ser questionada já que formatos menos adequados podem interferir de forma negativa no processo de cicatrização, a exemplo de dietas precárias e regimes veganos (MENDES et al, 2018). Além disso, em cada fase do processo são utilizados mais certo nutrientes que outros. O cirurgião pode também indicar métodos dermatofuncionais visando alterações funcionais mínimas ou mesmo nulas, fortalecimento de estruturas da região traumatizada (como vasos sanguíneos) e prevenção de edemas e congestão. Há indicações específicas para cada técnica disponível. Massoterapia, Terapia de Liberação Tecidual Funcional, crioterapia, Terapia com Ultrassom e aplicação de calor estão entre as técnicas mais utilizadas (COSTA; MEJIA, 2014). Com isso, caso

o paciente apresente condições que dificultem a boa condução de seu caso clínico, o cirurgião responsável pode complementar os cuidados pós-operatórios, com profissionais como nutricionistas e fisioterapeutas, para formar um esquema terapêutico que otimize as chances de o paciente obter uma cicatrização segura e satisfatória.

Outro ponto que demanda atenção imediata é a existência de infecção na cicatriz que compromete seriamente a recuperação do tecido lesado. Promissora e vantajosa em vários outros aspectos fora a destruição de patógenos, o tratamento com equipamento de alta frequência liberador de ozônio possui efeitos bactericida e descongestionante. O maior fluxo sanguíneo proporcionado pelo equipamento melhora o trofismo celular na epiderme e aumenta sua oxigenação e metabolismo, além de auxiliar a formação do tecido de granulação. A aceleração na produção de fibroblastos e na organização de colágeno é outro efeito notável (LACERDA; STEINER; SILVA, 2011). É importante ressaltar que não substitui o manejo clássico (terapia medicamentosa, debridamento cirúrgico, TPN, Terapia com Oxigênio Hiperbárico etc.). A título de curiosidade, a Terapia com Pressão Negativa (método por vácuo) melhora as condições locais da ferida e consegue mantê-las enquanto o paciente estabiliza seu estado clínico, além de favorecer a formação do tecido de granulação (WADA et al, 2006).

5 | CONCLUSÃO

A prevenção de cicatrizes anormais é de responsabilidade do médico cirurgião e do paciente, cabendo a cada um tomar as medidas adequadas ao caso clínico. A anamnese e exame físico jamais devem ser negligenciados. O conhecimento prévio da história pessoal e familiar orienta o médico para a melhor conduta clínica, visando eliminar quaisquer fatores de risco e adotar tratamentos e técnicas mais indicadas para cada situação em particular. O trabalho conclui que as diversas opções terapêuticas tanto no âmbito cirúrgico quanto no clínico apresentam vantagens e desvantagens as quais o médico pode analisar e aderir à mais apropriada ao paciente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L.M.; CURTI, R. **Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão.** SciELO. Rev. Bras. Cienc. Farm. Março, 2005; 41(1):27-51. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&HYPERLINK=http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000100004&lng=en. Acesso em: 03 de abril de 2020.

BORGES, E.L. **Tratamento de feridas: avaliação de um protocolo.** Google Acadêmico. 2000. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Enfermagem, Belo Horizonte. Disponível em: <http://www.enf.ufmg.br/pos/defesas/92M.PDF>. Acesso em: 15 de junho de 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Dados e números da prevalência do tabagismo.**] Disponível em: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>. Acesso em: 15 de junho de 2020.

CHILDS, DR; MURTHY, AS. **Overview of Wound Healing and Management.** PubMed. Surg Clin North Am. 2017;97(1):189-207. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894427/>. Acesso em: 15 de junho de 2020.

COTA, E. C; MEJIA, D. P. M. **Métodos terapêuticos dermato-funcionais no pós-operatório de abdominoplastia e lipoaspiração.** Google Acadêmico. 2014. Disponível em: [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:Ql-7iKwnIYYJ:scholar.google.com/&hl=pt-BR&as_sdt=0,5"as_sdt=0,5](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:Ql-7iKwnIYYJ:scholar.google.com/&hl=pt-BR&as_sdt=0,5). Acesso em: 17 de junho de 2020.

GARG, S; DAHIYA, N; GUPTA, S. **Surgical scar revision: An overview.** J Cutan Aesthet Surg. PubMed. Abril, 2014; 7:3-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24761092/>. Acesso em: 03 de abril de 2020.

GURTNER G.C., WERNER S., BARRANDON Y., LONGAKER M.T. **Wound repair and regeneration.** Nature, 2008; 453:314-21. Acesso em 03 de abril de 2020.

HADDAD, MCL; BRUSCHI, LC; MARTINS, EAP. **Influência do açúcar no processo de cicatrização de incisões cirúrgicas infectadas.** SciELO. Rev. Latino-Am. Enfermagem. Janeiro, 2000; 8(1): 57-65. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttextHYPERLINK "http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-1169200000100009&lng=en". Acesso em: 03 de abril de 2020.

LACERDA, F; STEINER, T; SILVA, E.F. **A alta frequência no estímulo da cicatrização: revisão de literatura.** 2011. Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Emanuelle%20da%20Silva,%20Taliane%20Steiner.pdf>. Acesso em: 17 de junho de 2020.

MANDELBAUM, S.H; DI SANTIS, EP; MANDELBAUM, MHS. **Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I.** SciELO. An. Bras. Dermatol. Agosto, 2003; 78(4): 393-408. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttextHYPERLINK "http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962003000400002&lng=en". Acesso em: 10 de abril de 2020.

MENDES, DC et al. **A importância da nutrição no processo de cicatrização de feridas.** Google Acadêmico. ANAIS SIMPAC, v. 9, n. 1, 2018. Disponível em: <https://academico.univicoso.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/view/814>. Acesso em: 17 de junho de 2020.

MENDES, K.D.S; SILVEIRA, R.C.C.P; GALVÃO, C.M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** SciELO. Texto contexto - enferm. Dezembro, 2008; 17(4): 758-764. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttextHYPERLINK "http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en". Acesso em: 03 de abril de 2020.

MENDONÇA, R.J; COUTINHO-NETTO, J. **Aspectos celulares da cicatrização**. An. Bras. Dermatol. SciELO. Julho, 2009; 84 (3): 257-262. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000300007&Ing=en. Acesso em: 03 de abril de 2020.

METSAVAHT, L.O. **Abordagem cirúrgica de cicatrizes**. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 8, n. 1, p. 11-19, 2016. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/459/Abordagem-cirurgica-de-cicatrizes>. Acesso em: 16 de junho de 2020.

MUSTOE, T.A et al. **International Clinical Recommendations on Scar Management**. PubMed. Plastic and Reconstructive Surgery. Agosto, 2002 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142678>. Acesso em: 03 de abril de 2020.

RADWANSKI, H.N et al. **Silicone gel em cicatrizes de cirurgia plástica: estudo clínico prospectivo**. SciELO. Rev. Bras. Cir. Plást. (Impr.), São Paulo, Setembro, 2010; v. 25, n. 3, p. 428-433. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbcp/v25n3/v25n3a05.pdf>. Acesso em: 16 de junho de 2020.

ROBINSON J.K, HANKE W.C, SIEGEL D.M, FRATILAA. **Surgery of the Skin**. Philadelphia: Elsevier; 2010. Acesso em 10 de abril de 2020.

ROMAN, A.R; FRIEDLANDER, M.R. **REVISÃO INTEGRATIVA DE PESQUISA APLICADA À ENFERMAGEM**. Cogitare Enfermagem (Curitiba). Dezembro, 1998 Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/44358>. Acesso em: 03 de abril de 2020.

SMANIOTTO, P.H.S et al. **Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas**. SciELO. Rev. Bras. Cir. Plást., São Paulo, Dezembro, 2012; v. 27, n. 4, p. 623-626. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbcp/v27n4/26.pdf>. Acesso em: 16 de junho de 2020.

THAMILSELVAM, P; VINOTHKUMAR, R; SARMUKH, S. **Surgical Wound Care**. JOJ Nurse Health Care. Juniper Publishers. 2017; 2(3): 555586. Disponível em: <https://juniperpublishers.com/jojnhc/pdf/JOJNHC.MS.ID.555586.pdf>. Acesso em: 15 de junho de 2020.

TRIMBOS J.B, SMEETS M., VERDEL M., HERMANS J. **Cosmetic result of lower midline laparotomy wounds: polibutester and nylon skin suture in a randomized clinical trial**. Obstet Gynecol. 1993; 82(3):390-3. Acesso em: 15 de junho de 2020.

WADA, A. et al. **Experience with local negative pressure (vacuum method) in the treatment of complex wounds**. SciELO. Sao Paulo Med. J., São Paulo, v. 124, n. 3, p. 150-153, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-31802006000300008script=sci_arttext. Acesso em: 17 de junho de 2020.

CAPÍTULO 2

A CIRURGIA BARIÁTRICA ASSOCIADA À REMISSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 25/05/2021

Antônio Ribeiro da Costa Neto

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/9516579337998438>

Rubem Alves de Brito Ramos

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5524955842963030>

Gabriel Moraes de Carvalho

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/028447795169043>

Fabio Bueno Neves

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6421257624116926>

Samuel David Oliveira Vieira

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6037514758494593>

Gabrielly Fávoro Costa Amorim

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4875841859339835>

Nycolle Bueno Garcia

Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Grande Dourado
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7166947150666936>

Weberton Dorásio Sobrinho

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Goianésia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0299761019117203>

Luciano Souza Magalhães Júnior

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/1418648639143044>

Juliana Hertel Cardoso de Vasconcelos

Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde
Rio Verde – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/2679689424711525>

Ana Cecília Johas Marques da Silveira Leão Vaz

Universidade de Rio Verde-UNIRV
Rio Verde-Goiás
<http://lattes.cnpq.br/9468277417065974>

RESUMO: O presente trabalho aplicou a metodologia de revisão integrativa de literatura no qual, foi coletado diferentes dados, com a temática voltada a cirurgia bariátrica associada à remissão da diabetes mellitus tipo 2. A discussão teve como análise pacientes que realizaram a cirurgia bariátrica, havendo a relação com a diminuição da hemoglobina glicada, IMC, LDL,

circunferência abdominal e glicose sanguínea basal. Conclui-se que a cirurgia bariátrica realizada por profissionais competentes e em pacientes com recomendações cirúrgicas proporciona resultados no controle do DM2 e, até mesmo, a sua remissão.

PALAVRAS-CHAVE: Cirurgia Bariátrica; Diabetes mellitus tipo 2; Remissão.

BARIATRIC SURGERY ASSOCIATED WITH THE REMISSION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT: The present study applied the methodology of integrative literature review in which different data were collected, with the theme of bariatric surgery associated with the remission of type 2 diabetes mellitus. The discussion had as analysis patients who underwent bariatric surgery, with the relationship with a decrease in glycated hemoglobin, BMI, LDL, waist circumference and basal blood glucose. It is concluded that the bariatric surgery performed by competent professionals and in patients with surgical recommendations provides results in the control of DM2 and, even, its remission.

KEYWORDS: Bariatric surgery; Type 2 diabetes mellitus; Remission.

1 | INTRODUÇÃO

Definição

A Diabetes Mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da mesma de exercer adequadamente seus efeitos, resultando em resistência insulínica. Caracteriza-se pela presença de hiperglicemia crônica, frequentemente dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial.¹ A diabetes tipo 2 (DM2) é caracterizada pela incapacidade das células do corpo em responder ao estímulo da insulina. Enquanto a diabetes mellitus tipo 1 é relacionada com a não produção ou produção não suficiente de insulina.²

Epidemiologia e fatores de risco

A DM2 é mais prevalente em adultos mais velhos, mas está crescendo entre jovens adultos e crianças devido ao aumento dos índices de obesidade, sedentarismo e dieta inapropriada.² Entre os fatores de risco estão: história familiar, obesidade visceral, sobrepeso, obesidade, sedentarismo, dieta não saudável, hipertensão arterial e dislipidemia.⁵

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DM2 envolve fatores de diversos órgãos, por isso é uma doença heterogênea. Dentre esses fatores conhecidos destaca-se a resistência insulínica nos tecidos periféricos que reduz a entrada de glicose nas células, a deficiência pancreática que diminui a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, o aumento da glucagonina pelas células α e a redução do efeito das incretinas, as quais estimulam a liberação de insulina após as refeições.

Cirurgia bariátrica: uma nova esperança para o controle da DM2

A cirurgia bariátrica foi inicialmente criada para promover a redução de peso, mas ganhou o título de cirurgia metabólica, o qual está relacionado com o controle da DM2.⁶ Essa cirurgia provou-se eficaz para o controle glicêmico, perda ponderal, melhora da dislipidemia, menor necessidade de medicação e a longo prazo na redução da mortalidade por causas cardiovasculares e câncer.³

2 | OBJETIVOS

Avaliar a ação da cirurgia bariátrica no controle glicêmico e, conseqüentemente, na remissão da DM2.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de natureza qualitativa, por meio de coleta de dados eletrônicos nas bases de dados: PubMed, Lilacs e UpToDate, nas quais foram utilizados os descritores “Diabetes Mellitus Tipo 2”, “Cirurgia Bariátrica” e “Remissão”. Assim, os critérios de inclusão foram artigos com recorte temporal dos últimos 10 anos, nos idiomas português, espanhol e inglês. Os critérios de exclusão foram artigos que não apresentavam metodologia, linguagem adequada e não abordavam a área de interesse. Após o levantamento dos dados, fez-se interpretação e análise das informações.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Prognóstico

A DM2 é a principal causa de doença renal crônica nos Estados Unidos e a segunda maior causa no Brasil, perdendo somente para a hipertensão. Além disso, pessoas com DM2 estão mais sujeitas a desenvolver doença coronariana, perda visual e sofrer amputações. Portanto, é evidente a importância da comunidade científica em desenvolver pesquisas para embasar estratégias no tratamento da DM2.²

Modificações no estilo de vida têm se mostrado eficazes em pacientes com DM2.³ Seus efeitos são, no entanto, modestos e pouco sustentável, particularmente em pacientes com diabetes gravemente obesos.⁴ Os medicamentos anti-diabetes são usados quando a modificação do estilo de vida se torna falha em controlar a glicose no sangue.⁵ Mesmo assim, a adesão aumentada aos medicamentos e o potencial ganho de peso comprometeu o uso eficaz desses tratamentos em pacientes.⁶ Devido às sérias limitações dessas intervenções, a cirurgia bariátrica tem ganhado crescente interesse e adesão em pacientes diabéticos, principalmente os obesos. Em comparação com o tratamento não cirúrgico, cirurgia bariátrica alcançou maior e mais sustentada perda de peso e maiores taxas de

remissão do DM2 em um curto prazo.^{7,8}

De acordo com a American Diabetes Association⁹ e International Diabetes Federation¹⁰ recomenda-se que a cirurgia bariátrica deve ser considerado em pacientes com DM2 e índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 35 kg/m²; a cirurgia pode também ser considerada como uma opção alternativa naqueles pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m² quando apresentarem DM2 ou co-morbidades que não podem ser adequadamente controladas com estilo de vida e terapia medicamentosa, especialmente para pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Tratamento

A partir da compreensão da fisiopatologia da DM2 e sua relação com a obesidade, destaca-se a importância de integrar os planos terapêuticos com ênfase nos hábitos de vida, promovendo a perda de peso a partir de novos hábitos alimentares e exercício físico.¹¹ Ademais, é fundamental o tratamento farmacológico de controle glicêmico através dos antidiabéticos como as biguanidas, sulfonilureias e inibidores da DDP4. Entretanto, não são todos os pacientes que obtêm sucesso com essas opções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas por conta de diversos fatores sociais, psicológicos e biológicos. A dificuldade no controle da DM2 leva à necessidade de novas opções terapêuticas.^{11,7}

Tipos de cirurgia bariátrica

As cirurgias bariátricas podem ser divididas em três tipos: os procedimentos de restrição de volume gástrico, os procedimentos com by-pass intestinal e os procedimentos mistos. Os procedimentos de restrição de volume gástrico provocam uma sensação de saciedade com uma menor quantidade de alimentos ingeridos. Já os procedimentos de by-pass diminuem a área de mucosa intestinal disponível para a absorção de alimentos. O terceiro tipo, misto combina os dois anteriores.¹²

Segundo Ferdous Madadi (2019), durante os estudos foram comparados métodos empregados na remissão do DM2, com destaque para a gastrectomia vertical (GV) e para o by-pass gástrico pela técnica de Y de Roux (RYGB). Assim pode-se observar que o método (GV) apresentou relevância significativa para a remissão do DM2. Porém, o (RYGB) apresentou taxas mais elevadas de remissão e, portanto, pode ser considerado o padrão ouro para alcançar esse objetivo.

Ademais, de acordo com Lin Qi (2017) também foram comparados os efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica em jovens. Desse modo, foram analisado o método de Bypass gástrico em Y de ROUX (RYGB). Em ambos os métodos foram observados melhoras significativas nos níveis glicêmico, insulina sérica em jejum, glicose no sangue em jejum, colesterol total, triglicerídeos. Entretanto, o (RYGB) apresentou os melhores resultados do que os outros procedimentos cirúrgicos.

Diante o exposto é de fundamental importância avaliar a possibilidade terapêutica da cirurgia bariátrica em pacientes com DM2, comparando seus riscos e benefícios.

Resultados da cirurgia metabólica em pacientes com IMC de <35

Segundo John Dixon (2008), uma análise aleatória e controlada de comparação de 60 pacientes com um IMC de 30-40 kg / m² atribuído para tratamento médico /estilo de vida ou banda gástrica ajustável laparoscópica (LAGB) e convencional terapia médica. Após 24 meses, 73% dos pacientes no grupo LAGB alcançou remissão, definida como glicose plasmática de jejum (fasting plasma glucose -FPG) de <126 mg / dL e uma HbA1c de <6,2% sem medicação para diabetes, enquanto 13% dos pacientes no grupo de tratamento convencional alcançou remissão. Como esperado após a operação cirúrgica, a remissão estava intimamente associada com maior perda de peso.

5 | CONCLUSÃO

De acordo com os resultados dos estudos, pode-se concluir que a cirurgia bariátrica alterou significativamente o peso corporal, a glicemia de jejum, a hemoglobina glicada, os triglicerídeos e o colesterol em pessoas levemente obesas com diabetes mellitus tipo 2. Logo, a cirurgia bariátrica é eficaz e segura no tratamento de pacientes com DM2 não gravemente obesos (IMC <35 kg / m²). Além disso, os benefícios metabólicos adquiridos com os procedimentos podem ser sustentados por muito tempo após a cirurgia.

Por fim, em 2016, 49 associações médicas de diferentes países revisaram as recomendações para o tratamento da diabetes e reconheceram a cirurgia metabólica como opção para o tratamento de diabetes e inadequado controle glicêmico após tratamento clínico.

REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. Diabetes Care, [s.l.], jan. 2013. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11. Acesso em: 21 maio 2021.

BENNETT, W. L *et al.* **Comparative effective-ness and safety of medications for type 2 diabetes: an update includ-ing new drugs and 2-drug combinations.** Ann Intern Med, [s.l.], v.154, maio 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403054/> . Acesso em: 21 maio 2021.

CAROLINO, I. D. R *et al.* **Fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, Ribeirão Preto, v.16, n.2, abr. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692008000200011&lng=en&tling=en. Acesso em: 19 maio 2021.

COLBERG, S. R *et al.* **Exercise and type 2 diabetes:the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement.** Diabetes Care, [s.l.], v.33, n.12, dez. 2010. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/33/12/e147.long>. Acesso em: 21 maio 2021

COSTA, J. A *et al.* **Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde.** *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, [s.l.], v.16, n.3, mar. 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000300034&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 23 maio 2021.

Cramer J. A. **A systematic review of adherence with medications for diabetes.** *Diabetes Care*, [s.l.], v.25, n.5, maio 2004. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1218>. Acesso em: 21 maio 2021.

DIXON, J. B *et al.* **Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial.** *JAMA*, [s.l.], v. 299, n. 3, jan. 2008. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1149302>. Acesso em: 21 maio 2021.

DIXON J. B *et al.* **Bariatric surgery: an IDFstatement for obese type 2 diabetes.** *Diabet Med*, [s.l.], v.28, n.6, abr. 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x>. Acesso em: 21 maio 2021.

GLOY, V. L *et al.* **Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysisof randomised controlled trials.** *BMJ*, [s.l.], 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164630/>. Acesso em: 21 maio 2021.

MADADI, F. *et al.* **Remissão do diabetes tipo 2 e gastrectomia vertical na obesidade mórbida: uma revisão sistemática comparativa e meta-análise.** *Obes Surg* 2019, [s.l.], v.29, n.12, dez. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11695-019-04199-3>. Acesso em: 17 maio 2021.

QI, L. *et al.* **Efeitos da cirurgia bariátrica no metabolismo glicêmico e lipídico, complicações cirúrgicas e qualidade de vida em adolescentes com obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise.** *Surg Obes Relat Dis*, [s.l.], v.13, n.12, dez. 2017. Disponível em: [https://www.soard.org/article/S1550-7289\(17\)30924-3/fulltext](https://www.soard.org/article/S1550-7289(17)30924-3/fulltext). Acesso em: 17 maio 2021.

RESNICK, H. E *et al.* **Achievement ofAmerican Diabetes Association clinical practice recommendationsamong U.S. adults with diabetes, 1999–2002: the National Healthand Nutrition Examination Survey.** *Diabetes Care*, [s.l.], v.29, n.3, mar. 2006. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/29/3/531.long>. Acesso em: 21 maio 2021.

RIBARIC, G; BUCHWALD, J. N; MCGLENNON T. W. **Diabetes and weight incomparative studies of bariatric surgery vs conventional medicaltherapy: a systematic review and meta-analysis.** *Obes Surg*, [s.l.], v. 24, n. 3, dez. 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-013-1160-3>. Acesso em: 21 maio 2021.

MATTOS, F. C. C *et al.* **Adesão e eficácia do acompanhamento nutricional no pré-operatório de pacientes submetidos a gastroplastia redutora em Y de Roux em um Hospital Federal Militar do Rio de Janeiro**, [s.l.], v. 11, n. 1, jan. 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/286930152_Adesao_e_eficacia_do_acompanhamento_nutricional_no_pre-operatorio_de_pacientes_submetidos_a_gastroplastia_redutora_em_Y_de_Roux_em_um_Hospital_Federal_Militar_do_Rio_de_Janeiro. Acesso em: 23 maio 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002- Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2.** São Paulo, Maio 2003. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/consenso_bras_diabetes.pdf. Acesso em: 23 maio 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tipos de Diabetes**. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/tipos-de-diabetes>. Acesso em: 23 maio 2021.

ZEVE, J. L. M; TOMAZ, C. A. B. **Cirurgia metabólica: cura para diabetes tipo 2**. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, São Paulo, v. 24, n. 4, out. 2011. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202011000400012&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 23 maio 2021.

A HISTÓRIA DA CATARATA E A EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS CIRÚRGICOS AO LONGO DO TEMPO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 02/06/2021

Isabela Sales Oliveira Magalhães

Faculdade de Medicina de Itajubá
Itajubá – MG
<http://lattes.cnpq.br/9901589933554192>

Daniela Abreu Casselhas

Faculdade de Medicina de Itajubá
Itajubá – MG
<http://lattes.cnpq.br/2695474970054732>

Eglys de Souza Fedel

Faculdade de Medicina de Itajubá- MG
Itajubá – MG
<http://lattes.cnpq.br/4361284529894609>

RESUMO: A primeira menção de catarata foi de Hipócrates, o qual a descrevia como uma doença que acometia os idosos e gerava distúrbios visuais que ele denominava de *glaukoses*. Foi descrita como a sendo a opacificação do cristalino somente em 1650, por Rolfinck. Hoje é sabido que a extração da lente é a única medida efetiva para o tratamento da catarata. A cirurgia por *couching* (depressão de lentes) foi um dos mais antigos procedimentos cirúrgicos. Esse método era realizado em cataratas maduras, onde ela não era removida do olho, mas desalojada do eixo visual. No pós-operatório muito imediato o *couching* foi considerado um sucesso, mas a catarata retida e a falta de técnica asséptica logo tiveram efeitos deletérios no olho. O primeiro médico a extrair com sucesso as cataratas de

um olho foi Jacques Daviel, em 1747, através do método de extração extracapsular. Em 1967 Charles Kelman revolucionou a cirurgia de catarata ao introduzir a facoemulsificação como abordagem alternativa à extração extracapsular. Atualmente ela é considerada o método de escolha mais seguro no tratamento de catarata. O presente trabalho tem como principal objetivo discorrer sobre a evolução da cirurgia de catarata ao longo do tempo, explorando os principais métodos, benefícios e complicações. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura utilizando-se as bases de dados do “Google acadêmico”, PubMed ou Lilacs, sem restrição de línguas, consideradas relevantes ao tema. Pode-se concluir que ao longo dos anos a cirurgia de catarata foi um dos procedimentos que mais evoluiu no mundo, sendo que a busca pela perfeição das técnicas continua se expandindo.

PALAVRAS-CHAVE: História da Medicina; História da Cirurgia Catarata; Extração de Catarata; Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos.

THE HISTORY OF CATARACT AND THE EVOLUTION OF SURGICAL METHODS OVER TIME

ABSTRACT: The first mention of cataract was by Hippocrates, who described it as a disease that affected the elderly and caused visual disturbances that he called glaukoses. It was described as the opacification of the lens only in 1650, by Rolfinck. It is now known that lens extraction is the only effective measure for treating cataracts. *Couching* surgery (lens depression) was one of the oldest surgical procedures. This

method was performed on mature cataracts and they were not removed from the eye but dislodged from the visual axis. In the very immediate postoperative period, *couching* was considered a success, but the retained cataract and the lack of aseptic technique soon had deleterious effects on the eye. The first physician to successfully extract cataracts from one eye was Jacques Daviel, in 1747, using the extracapsular extraction method. In 1967 Charles Kelman revolutionized cataract surgery by introducing phacoemulsification as an alternative approach to extracapsular extraction. It is currently considered the safest method of choice for treating cataracts. The main objective of this paper is to discuss the evolution of cataract surgery over time, exploring the main methods, benefits and complications. For this, a literature review was carried out using the databases of “Academic Google”, PubMed or Lilacs, without restriction of languages, considered relevant to the topic. It can be concluded that over the years, cataract surgery has been one of the procedures that has evolved the most in the world, and the search for technical perfection continues to grow.

KEYWORDS: History of Medicine; History of Cataract Surgery; Cataract Extraction; Ophthalmologic Surgical Procedures.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho busca informações por meio da pesquisa bibliográfica. É de natureza básica, pois se propõe a agrupar informações com o intuito de complementar algum tipo de conhecimento. É descritivo, buscando descrever um fenômeno relacionado ao tema proposto. É também exploratório, porque visa explorar, descrever e ainda observar, sem interferências, fatos e fenômenos acerca do tema (GIL, 2010; PRODANOV, 2009).

Foram, então, considerados como instrumentos de apoio à pesquisa, materiais como: livros, artigos, revistas, trabalhos acadêmicos, periódicos ou relatórios que estivessem inseridos no “Google acadêmico” ou “Google scholar”, PubMed ou Lilacs, que apresentassem como descritores, ou seja, palavras-chave, os seguintes termos: “história da medicina”; “história da cirurgia catarata”; “extração de catarata”; “procedimentos cirúrgicos oftalmológicos”, tanto em português quanto em inglês.

Importante ressaltar que outros materiais também serviram de apoio à pesquisa, uma vez que possuem dados de importante relevância ao estudo, que são: notícias, relatórios, boletins e guias de cunho governamental, bem como diários oficiais e legislações pertinentes, publicados em qualquer ano.

INTRODUÇÃO

A catarata foi, sem dúvida, muito comum na antiguidade. A palavra atual catarata significa tanto uma opacidade do cristalino quanto queda d’água, e vem da palavra grega *kataraktes* (ASCASO; HUERVA, 2013; FARIA, 2017).

O cristalino ou lente é uma estrutura altamente organizada que se localiza entre a pupila e o humor vítreo. O seu formato pode ser ajustado para focar objetos em diferentes

distâncias, em um mecanismo chamado acomodação (FARIA, 2017).

Quando uma catarata se torna visualmente significativa a cirurgia é o único método estabelecido de tratamento. Graças aos avanços surpreendentes em técnicas cirúrgicas, as indicações para cirurgia mudaram e a remoção de catarata pode ser feita atualmente em uma fase bem mais inicial de desenvolvimento, garantindo muito mais segurança (DAVIS, 2016; SOUZA; RODRIGUES; SOUZA, 2006).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A história não é o inútil e desnecessário registro do passado. Ela é a explicação do presente e o sustentáculo da formação do futuro. Compreender as cirurgias oftalmológicas da forma que conhecemos hoje significa entender a evolução do conhecimento da anatomia e fisiologia do olho. Dentre os registros mais antigos, estão as descrições feitas por Hipócrates (400 a.C.) e por Aristóteles (350 a.C.), que descreveram, por exemplo, que o cristalino correspondia ao acúmulo de substâncias no *post-mortem*. Para os árabes o cristalino tinha função sensorial e, portanto, era o responsável pela visão, conceito compartilhado também pelo famoso anatomista Leonardo da Vinci.^{1,3} A ideia de que a visão era dada pela retina, e não pelo cristalino, só foi aceita em 1515, quando Vesalius confirmou a função da retina e Francisco Manrolycus estabeleceu a função óptica do cristalino (ASCASO; HUERVA, 2013; LEFFLER, 2020; SCHWARTZ, 2017).

A catarata foi, sem dúvida, muito comum na antiguidade. A primeira menção de catarata foi de Hipócrates, na obra *Aphorisms*, na qual a descrevia como uma doença que acometia os idosos, gerando distúrbios visuais que ele denominava de *glaukoses* (coloração azulada da pupila).¹ A ideia da catarata como sendo a opacificação do cristalino foi descrita somente em 1650, por Rolfinck, sendo inteiramente aceita somente um século depois. (ABCCR; SOUZA; RODRIGUES; SOUZA, 2006).

A palavra atual vem do grego *katarakte*, que significa “descida, queda”, formada por *kata* (para baixo) e *arhattein* (golpear forte), descrevendo assim a força das águas quando se precipitam do alto de um rochedo (FARIA, 2017).

O caso mais antigo de catarata que se tem documentado ao longo da história foi relatado na famosa estátua de Kaaper, da época do Antigo Império do Egito, exposta no Museu Egípcio do Cairo. Ela foi descoberta em 1860 e representa uma figura masculina (Figura 1A). Observa-se um reflexo pupilar branco no olho esquerdo (Figura 1B). Esse achado, em um homem idoso, provavelmente indica uma catarata madura (ASCASO; HUERVA, 2013; SOUZA; RODRIGUES; SOUZA, 2006).



Figura 1. A. Estátua de Kaaper. B. Detalhe do reflexo pupilar branco no olho esquerdo, indicando uma catarata madura (ASCASO; HUERVA, 2013).

Ainda não se sabe exatamente onde se deu a primeira cirurgia de catarata. Alguns cientistas acreditam que ocorreu primeiro no Egito Antigo. Esta hipótese é levantada diante da pintura na parede do túmulo do mestre construtor Ipwy, em Tebas (1200 a.C.). Esta imagem, por causa do comprimento do instrumento, pode ser interpretada como uma cirurgia de catarata por meio do acoplamento da lente na cavidade vítrea (Figura 2) (ASCASO; HUERVA, 2013; LEFFLER, 2020; SCHWARTZ, 2017).



Figura 2. Uma pintura de parede na tumba do mestre construtor Ipwy em Tebas (cerca de 1200 a.C.). Um oculista trata o olho de um operário. (Cópia moderna da pintura na entrada do Banco Cornea no Hospital Universitário de Ain Sham, Cairo, Egito) (ASCASO; HUERVA, 2013).

O primeiro manuscrito conhecido da cirurgia de catarata encontra-se no livro *Samhita Uttara-Tantra*, no qual o cirurgião Susruta, em 600 a.C., demonstra a declinação do cristalino para o vítreo, removendo-se assim o obstáculo à passagem dos raios luminosos. O relato mais antigo dessa técnica cirúrgica pertence ao médico romano Aulus Cornelius Celso. Segundo ele, o paciente ficava sentado de frente para o sol e era introduzida uma agulha pelo limbo corneoescleral, empurrando o cristalino cataratoso em direção à margem inferior da pupila. (FARIA, 2017; MARTIN; SUTTON; HODGE, 2013).

A cirurgia de catarata por *couching* também foi um dos mais antigos procedimentos cirúrgicos (Figura 3). A palavra *couching* vem do francês verbo *coucher*, que significa “para colocar na cama”. Esse procedimento era realizado em cataratas maduras, onde ela não era removida do olho, mas, em vez disso, era desalojada do eixo visual com uma agulha, desbloqueando a luz e produzindo instantânea melhora na visão (DAVIS, 2016; LEFFLER, 2020). Contudo, a catarata retida e a falta de técnica asséptica logo tiveram efeitos deletérios no olho (ASCASO; HUERVA, 2013).



Figura 3. *Couching*, o método mais antigo conhecido de tratamento de catarata (DAVIS, 2016).

O primeiro médico a extrair com sucesso cataratas foi o oftalmologista francês Jacques Daviel (figura 4), em 1747, através do método de extração extracapsular. Este foi o primeiro avanço significativo desde o *couching* (JAFFE, 2018; GRZYBOWSKI; ASCASO, 2014). O cristalino seria removido por meio da abertura da cápsula anterior e ampla incisão na córnea (SOUZA; RODRIGUES; SOUZA, 2006). Assim, iniciou-se uma nova era no tratamento da catarata, com cirurgias que abriam o olho para remover o cristalino.



Figura 4. O oftalmologista francês Jacques Daviel (1696–1762) realizou a primeira extração de catarata extracapsular em 8 de abril de 1747 (ASCASO; HUERVA, 2013).

Este procedimento de extração extracapsular se tornou preferível em relação ao *couching*, mas começou a demonstrar numerosas complicações pós-operatórias, como má cicatrização de feridas, lentes retidas remanescentes e infecção. Apesar dos riscos, essa abordagem de extração de catarata permaneceu aceita por mais de 100 anos, até o século XIX, quando a extração de catarata intracapsular se tornou então, o método mais utilizado (DAVIS, 2016; SOUZA; RODRIGUES; SOUZA, 2006).

O procedimento de extração intracapsular ganhou força devido ao aprimoramento de anestésicos oftalmológicos locais e ao avanço na abordagem de abertura do olho, feita com incisão timbar periférica, experimentado pela primeira vez por Albrecht von Graefe, em 1864. Esta nova técnica proporcionou uma incisão menor e mais eficiente, ganhando destaque entre a primeira e a segunda guerra mundial, superando a extracapsular (SOUZA; RODRIGUES; SOUZA, 2006).

Dois fatores levaram ao favoritismo da técnica intracapsular em relação à extracapsular. Em primeiro lugar, na técnica extracapsular, era muito difícil remover todo o córtex. Esse córtex residual acarretava grave reação inflamatória resultando na perda total ou parcial da visão, e era comum a opacificação da cápsula posterior. Em contrapartida, a técnica intracapsular não era susceptível a estas complicações, por remover todo o cristalino juntamente com sua cápsula. Em segundo lugar, a técnica extracapsular exigia do cirurgião muita habilidade e treinamento, pois a perda vítrea era considerada uma complicação grave (GRZYBOWSKI; ASCASO, 2014; SOUZA; RODRIGUES; SOUZA, 2006).

Contudo, a partir de 1960, devido a melhorias na técnica e instrumental cirúrgico, a cirurgia extracapsular voltou a ganhar força, deixando a intracapsular em segundo plano, haja vista as altas taxas de complicações que esta última estava trazendo, como cegueira

(SOUZA; RODRIGUES; SOUZA, 2006). Um passo muito importante para essa mudança foi dado em 1949, pelo inglês Harold Ridley, ao desenvolver e implantar a primeira lente intraocular. As primeiras lentes provocaram algumas complicações, mas cerca de 10 anos após Cornelius Birkhorst conseguiu desenvolver uma lente mais bem adaptada ao olho humano, estabelecendo, ainda, que a melhor técnica cirúrgica para seu implante seria a extracapsular, por preservar a cápsula posterior (ABCCR; ASCASO; HUERVA, 2013).

Em 1967, um oftalmologista americano, Charles Kelman revolucionou a cirurgia de catarata quando introduziu a facoemulsificação como abordagem alternativa à extração extracapsular. No método extracapsular convencional, todo o núcleo da lente é removido do olho através de uma grande incisão (10mm). Na facoemulsificação é feita uma abertura na cápsula anterior, o cristalino é fragmentado por ultrassom e aspirado pela cânula do próprio equipamento, através de uma incisão consideravelmente menor (3 a 4 mm) (GRZYBOWSKI; ASCASO, 2014; LEFFLER, 2020).

A facoemulsificação foi inicialmente aceita com resistência, mas este procedimento agora é considerado o mais seguro e o preferido pelos pacientes ao redor do mundo. Esse novo método diminuiu a internação hospitalar prolongada e propiciou cirurgias menos dolorosas, sendo considerado um marco significativo na história da cirurgia de catarata (ABCCR; ASCASO; HUERVA, 2013).

CONCLUSÃO

Ao longo dos anos a cirurgia de catarata foi um dos procedimentos que mais evoluiu no mundo. Os dois passos mais significativos nesse contexto são considerados o desenvolvimento das lentes intraoculares e a cirurgia de facoemulsificação. A cirurgia moderna de catarata melhorou significativamente a vida de muitas pessoas em todo o mundo. O futuro da cirurgia de catarata promete ser incrível diante de todos os avanços e evoluções que continuam a ocorrer em busca da perfeição nas técnicas.

REFERÊNCIAS

ABCCR. **Associação Brasileira de Catarata e Cirurgia Refrativa. O que é catarata.** Disponível em: <https://brascrs.com.br/publico/ Catarata/o-que-e-catarata/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

ASCASO, F. J.; HUERVA, V. **The History of Cataract Surgery.** University of Zaragoza, University of Lleida, Spain. Cataract Surgery, Farhan Husain Zaidi, IntechOpen; February 7th 2013. Disponível em: https://cdn.intechopen.com/pdfs/42710/InTech-The_history_of_cataract_surgery.pdf. Acesso em: 10/12/2020

DAVIS, G. **The Evolution of Cataract Surgery.** Missouri medicine; vol.113,1 (2016):58-62. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139750/>. Acesso em: 12 dez. 2020.

FARIA, M. A. R. *et al.* **Avaliação da Eficácia de um Marcador para Capsulorrexe Anterior.** Revista Brasileira de Oftalmologia, volume 76, número 1, pagina 6-11, janeiro-fevereiro 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbof/v76n1/0034-7280-rbof-76-01-0011.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2020.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GRZYBOWSKI, A; ASCASO, F.J. **Indirect evidence of cataract surgery in ancient Egypt.** Journal of Cataract & Refractive Surgery: November 2014 - Volume 40 - Issue 11 - p 1944-1945. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25442904/>. Acesso em: 15 dez. 2020.

JAFFE N. S. **History of cataract surgery.** Ophthalmology. 1996 Aug;103 (8 Suppl): S5-16. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30760-4. Erratum in: Ophthalmology. 2018 Oct;125(10):1664. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8764763/>. Acesso em: 13 dez. 2020.

LEFFLER, C. T. *et al.* **The history of cataract surgery: from couching to phacoemulsification.** Annals of Translational Medicine 2020;8(22):1551. Disponível em: doi: 10.21037/atm-2019-racs-04. Acesso em: 02 fev. 2021.

MARTIN A. I.; SUTTON, G.; HODGE, C. **The Evolution of Cataract Surgery: Controversies Through the Ages.** The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology: July/August 2013 - Volume 2 - Issue 4 - p 213–216; 2013. Disponível em: doi: 10.1097/APO.0b013e31829df4bf. PMID: 26106914. Acesso em: 29 jan. 2021.

SCHWARTZ S. G.; *et al.* **Ophthalmology in North America: Early Stories (1491-1801).** Ophthalmology Eye Disease. 2017 Jul 26; 9:1179172117721902. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533269/>. Acesso em: 13 dez. 2020.

SOUZA, E. V.; RODRIGUES, M. de L. V.; SOUZA, N. V. **História da cirurgia da catarata.** Medicina (Ribeirão Preto), [S. l.], v. 39, n. 4, p. 587-590, 2006. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v39i4p587-590. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/410>. Acesso em: 20 jan. 2021.

CAPÍTULO 4

A RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE MELATONINA E A PRÉ-ECLÂMPSIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 03/08/2021

Laiane de Oliveira Almeida

Centro Universitário Municipal de Franca
(Uni-FACEF)
Franca-SP

Carolina Sena Peron

Centro Universitário Municipal de Franca
(Uni-FACEF)
Franca-SP

Márcio Andraus Silva Araújo

Centro Universitário Municipal de Franca
(Uni-FACEF)
Franca-SP

Jonas de Lara Fracalozzi

Centro Universitário Municipal de Franca
(Uni-FACEF)
Franca-SP

RESUMO: Os autores realizaram uma revisão bibliográfica a fim de demonstrarem o envolvimento de baixos níveis plasmáticos e placentários da melatonina e aspectos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia. A melatonina é um hormônio sintetizado pela glândula pineal e possui diversas funções regulatórias e antioxidantes; dentre elas, a mais conhecida é a relação com o ritmo circadiano. No entanto, estudos apontam uma atividade antioxidante crucial da melatonina que pode estar envolvida em diversos processos patológicos no

organismo, como a pré-eclâmpsia. Essa doença gestacional tem sua etiologia baseada na placentação inadequada do sincitiotrofoblasto, uma vez que não ocorre o remodelamento das artérias espiraladas na segunda onda de invasão trofoblástica, gerando estresse oxidativo e inflamatório local, com liberação de substâncias inflamatórias e vasoativas na circulação da gestante, resultando em hipertensão e lesões de órgãos-alvo. Ressalta-se a relevância dos estudos realizados sobre essa temática e a importância da realização de novos, além de se deixar evidente o potencial que a melatonina possui na terapia adjuvante dessa patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Melatonina e pré-eclâmpsia, melatonina, melatonina e gestação.

THE CORRELATION BETWEEN SERUM MELATONIN LEVELS AND PRE ECLAMPSIA: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

ABSTRACT: The authors made a literature review in order to demonstrate the involvement between low plasma and placental levels of melatonin and the pathophysiological aspects of pre eclampsia. Melatonin is a hormone synthesized by the pineal gland with several regulatory and antioxidant functions, the best known being its involvement in the circadian rhythm. However, studies indicate a crucial antioxidant activity of melatonin that may be involved in several pathological processes in the body, such as, pre eclampsia. This gestational disease has the etiology based on inadequate placentation of the syncytiotrophoblast, since the remodeling of spiral arteries does not occur in the second wave of trophoblastic invasion, generating

local oxidative and inflammatory stress, with the release of inflammatory and vasoactive substances in circulation, resulting in hypertension and organ damage. Its importante to emphasize the relevance of the studies carried out on this topic and the importance of new ones, as well as making evident the potential that melatonin has in the adjuvant therapy of this pathology.

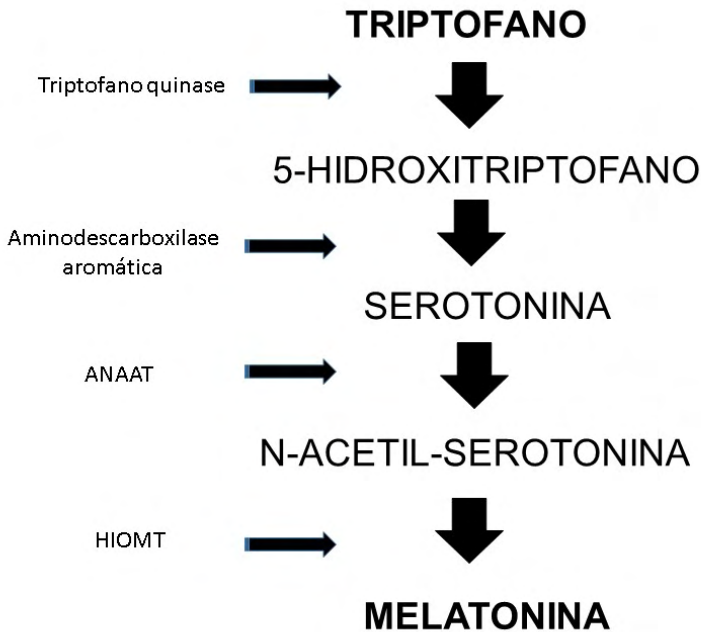
KEYWORDS: Melatonin and pre eclampsia, melatonin, melatonin and pragnancy.

INTRODUÇÃO

A melatonina é um importante hormônio lipossolúvel sintetizado pela glândula pineal envolvido, especialmente, no ritmo circadiano e em diversas funções orgânicas, como antioxidante, anti-tumoral, modulação do sistema imunológico e anti-inflamatório. A secreção pineal ocorre no período noturno, por meio da regulação dos receptores de melatonina, que fazem um *loop* de *feedbacks* negativos, regulando os ritmos circadianos e iniciando duas horas antes do horário rotineiro de dormir e alcança os níveis plasmáticos máximos entre três a quatro horas da madrugada, cessando ao amanhecer, já que a luz tem efeito inibitório, logo a sua concentração sérica é muito inferior durante o dia (NETO e DO AMARAL, 2018), (NETO e DE CASTRO, 2008).

A luminosidade estimula os neurônios da retina que se conectam ao núcleo supraquiasmático por meio de fibras glutamaérgicas do trato retino-hipotalâmico, e esse núcleo atua como sincronizador dos ciclos claro e escuro. Do núcleo supraquiasmático, saem fibras inibitórias gabaérgicas para o núcleo paraventricular, de onde partem duas vias principais. A primeira é na região subparaventricular, em que há a interligação com o núcleo dorsomedial do hipotálamo, o qual influencia o ciclo sono-vigília, a alimentação e a síntese de corticosteróides. A segunda é a conexão com neurônios pré-ganglionares simpáticos na medula espinhal, os quais se comunicam com o gânglio cervical superior, onde estão os neurônios pós-ganglionares simpáticos que se dirigem à glândula pineal por meio de fibras noradrenérgicas (NETO e DE CASTRO, 2008), (MCCARTHY, JUNGHEIM, *et al.*, 2019), (CARLOMAGNO, MININI, *et al.*, 2018).

A melatonina, conforme figura a seguir, é sintetizada a partir do precursor triptofano que é convertido em 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano quinase, e este sofre ação da aminod Descarboxilase aromática, transformando-se em serotonina, que é convertida em n-acetil-serotonina por meio da enzima arilaquilquilamina n-acetil-transferase (ANAAT) e, posteriormente, em melatonina, sendo essa última reação catalisada pela enzima hidroxidol metil-transferase (HIOMT) (MCCARTHY, JUNGHEIM, *et al.*, 2019), (SOLIMAN, LACASSE, *et al.*, 2015).



Representação do mecanismo de síntese da melatonina.

O mecanismo de ação da melatonina acontece tanto diretamente, sem influência de mediadores, como em relação à eliminação e à estabilização de radicais livres de oxigênio e nitrogênio, quanto por meio de receptores específicos, como os MT1 e MT2, distribuídos em diversos tecidos corporais, como no sistema nervoso central (SNC), pele, artérias, retina, pâncreas, córtex adrenal, células do sistema imunológico, rins, útero, ovário e até na placenta.

Essas partículas estão ligadas às proteínas Gi e Go e, com a ativação, ocorre a redução de síntese de adenosina monofosfato cíclico (AMPC). Existe, ainda, um terceiro tipo de receptor, o MT3, que é bem semelhante à enzima quinona redutase, cuja funcionalidade ainda não é bem elucidada. Existe também um receptor nuclear para a melatonina, que é dos receptores de ácido retinoico do tipo RZR/ROR, cujas funções fisiológicas estão ligadas à síntese da enzima lipo-oxigenase, de enzimas antioxidantes, de interleucina 2 e o próprio receptor e do receptor de estrógeno E2 alfa. A melatonina, também, exerce uma função regulatória do cálcio intracelular, por meio da calmodulina, que é uma proteína que se liga ao cálcio. Todas essas amplas funções evidenciam o enorme potencial regulatório da melatonina, inclusive durante a gestação, especialmente, por meio dos efeitos antioxidantes (TARACCO, CAROCCIA, *et al.*, 2019), (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA), (TAMURA, NAKAMURA, *et al.*, 2009).

MÉTODOS

Foram analisados artigos sobre a temática do trabalho nas bases de dados PubMed, Scielo e Plos One, bem como nos anais de publicações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Os descritores usados foram “melatonina”, “melatonina e gestação” e “melatonina e pré-eclâmpsia”.

Trata-se de uma revisão bibliográfica com o objetivo de esclarecer os mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia associados aos níveis de melatonina gestacionais e os seus possíveis benefícios no desenvolvimento placentário.

Esse estudo foi desenvolvido no âmbito acadêmico, cujos redatores foram alunos do curso de Medicina e orientados por professor especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

DISCUSSÃO

Melatonina e gestação

Na gestação, há alterações fisiológicas no ciclo circadiano, como aumento nos níveis plasmáticos de cortisol, progesterona, estrogênio e a produção de melatonina. Os níveis de melatonina diminuem no primeiro e no segundo trimestres e volta a aumentar após a 24^a semana, atingindo o pico ao final da gestação e, após o parto, ocorre a normalização dos níveis séricos, voltando ao estado pré-gestacional. Os mecanismos exatos que levam a essa flutuação são ainda desconhecidos, porém sabe-se que há uma grande produção de melatonina pela placenta e ovários, sendo esse aumento benéfico, tanto para a gestante quanto para o feto. Além disso, atua na fertilidade da mulher, por ter função na qualidade dos ovócitos e crescimento folicular e, com a ação em conjunto com a noradrenalina e ocitocina, a melatonina age como sinalizadora para contrações, regulando, assim, o parto (REITER, ROSALES-CORRAL, *et al.*, 2013), (CARLOMAGNO, MININI, *et al.*, 2018), (CARLOMAGNO, MININI, *et al.*, 2018), (CHUFFA, LUPI, *et al.*, 2020).

A melatonina é um antioxidante com grande efetividade, com função de eliminar radicais livres diretamente e aumentar a síntese de enzimas antioxidantes, neutralizando mais agentes tóxicos que os próprios antioxidantes vitamínicos. Além disso, melhora a vascularização, a atividade mitocondrial, a função endotelial e demonstrou reduzir a pressão sanguínea. Esses achados foram comprovados em modelos animais, em que foi administrada melatonina exógena, e obtiveram efeito positivo com redução do dano oxidativo induzido previamente e desempenhou melhora do desenvolvimento fetal e placentário (O'KEEFFE e ST-ONGE, 2013), (IRELAND, MALOYAN e MYATT, 2018), (OKATANI, WAKATSUKI, *et al.*, 2001).

Ademais, a melatonina influencia as mudanças rítmicas da pressão sanguínea, demonstrando queda noturna da pressão arterial tanto em normotensos quanto em quem apresenta hipertensão essencial. Seu efeito hipotensor pode ser parcialmente explicado

pela sua função vasodilatadora e ação central por meio dos receptores encefálicos tipo 1 e da área hipotalâmica anterior. Os receptores de melatonina estão distribuídos no sistema nervoso central, principalmente no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e daí se obtém o estímulo cardiovascular. Além do efeito central, a própria ação antioxidante pode contribuir para a redução da pressão arterial. Esse ritmo circadiano da pressão arterial tem sido alvo de estudos e foi observado que existe uma diminuição no período noturno e, quando isso não ocorre, pode ser um sinal precoce de hipertensão (REITER, TAN, *et al.*, 2013), (TRANKUILLI, TURI, *et al.*, 2004), (UZUM, GENCER, *et al.*, 2018).

Melatonina e placenta

A melatonina, além de ser produzida pela glândula pineal, é também produzida em outros órgãos como a pele, trato gastrointestinal, fígado, rim, cérebro, retina e, na gestante, o principal local de produção passa ser a placenta, que tem grande capacidade de síntese progressiva do hormônio durante a gestação, atingindo seu pico de concentração sérica no período perinatal. Foi reportado, inclusive, que essa produção supera a liberação pela glândula pineal e que a placenta não segue o ritmo circadiano. Os fatores que corroboram para esse fato são o aumento da expressão de receptores MT1 e MT2 de melatonina – que são acoplados a proteínas G presentes na placenta – e o encontro, no isolamento de citotrofoblastos vilosos, de enzimas que metabolizam serotonina em melatonina (ANAAT e HIOMT), sendo elas produzidas na placenta desde a 7ª semana de gestação até o parto, com o pico de expressão no terceiro trimestre, coincidindo com o período em que os níveis séricos de melatonina estão mais elevados (CHUFFA, LUPI, *et al.*, 2020), (LANOIX, GUERIN e VAILLANCOURT, 2012), (SOLIMAN, LACASSE, *et al.*, 2015).

Além da placenta elevar os níveis séricos de melatonina com o aumento da expressão dos receptores e da atividade de enzimas sintetizadoras, esta liga-se aos receptores placentários MT1 e MT2, promovendo o desenvolvimento placentário e ajudam a impedir o desenvolvimento de hipertensão materna. Ademais, a melatonina materna atravessa livremente a placenta, colaborando para a sobrevivência de trofoblastos, impedindo destruição molecular e disfunção celular decorrente do estresse oxidativo, além de beneficiar o controle de produção hormonal pela placenta e o desenvolvimento fetal e placentário (HOBSON, LIM, *et al.*, 2013), (DOU, LIN, *et al.*, 2019), (CARLOMAGNO, MININI, *et al.*, 2018).

A melatonina também serve como um eficaz antioxidante, capaz de reduzir o estresse oxidativo, tanto na placenta quanto na vasculatura materna, diminuindo a liberação placentária de fatores antiangiogênicos, de forma direta e indiretamente e inibe a peroxidação lipídica e o dano oxidativo na mitocôndria placentária, além de aumentar sua capacidade antioxidante e vasodilatadora do leito vascular. Acredita-se que, quando há falha da melatonina em proteger a placenta do estresse oxidativo, pode-se contribuir para o desenvolvimento de complicações na gestação, entre elas a pré-eclâmpsia (HANNAN,

BINDER, *et al.*, 2018), (MCCARTHY, JUNGHEIM, *et al.*, 2019), (CARLOMAGNO, MININI, *et al.*, 2018).

Melatonina e pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é um distúrbio multifatorial específico da gestação, sendo uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal. Apresenta-se com hipertensão arterial (pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual 90 mmHg) e proteinúria (perda de 300 mg ou mais em urina de 24 horas ou proteinúria com pelo menos 1+ em fita reagente), devido ao dano endotelial glomerular. Esses achados somente são considerados como pré-eclâmpsia, se identificadas pela primeira vez após a 20ª semana de gestação (ZENG, GAO, *et al.*, 2016), (FEBRASGO, 2017), (THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2013).

A patogenia da pré-eclâmpsia envolve o sistema imunológico da gestante, que compromete o funcionamento da perfusão dos trofoblastos e consequentemente hipóxia, que acarreta fenômenos locais, como formação de espécies reativas de oxigênio pela ação mitocondrial. Quando o equilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante é perdido, há a aceleração da apoptose celular, que compromete o processo de placentação e desequilibra o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF), que são os fatores angiogênicos, e os antiangiogênicos, que são representados pelo receptor tirosina quinase-1 solúvel (sFLT-1) e a endoglina solúvel (SENG), culminando com a ativação do sistema inflamatório, liberação de citocinas, principalmente TNF-alfa e IL-6, e disfunção endotelial generalizada e multissistêmica. Acredita-se que o fator inicial seja a falha na remodelação e invasão das artérias espirais durante o processo de placentação, com isso ocorre isquemia e reperfusão, aumento do estresse oxidativo placentário, com liberação desses fatores na circulação materna (FEBRASGO, 2017), (HANNAN, BINDER, *et al.*, 2018).

Diante das características fisiopatológicas da pré-eclâmpsia e das funcionalidades da melatonina já apresentadas, foram realizados estudos com o objetivo de correlacionar os eventos desencadeadores e agravadores da pré-eclâmpsia e os níveis séricos de melatonina apresentados nas gestantes que desenvolveram a doença e, com isso, corroborar com a elucidação da patogenia e a aplicabilidade da melatonina em um possível tratamento ou até profilaxia dessa patologia.

A pré-eclâmpsia tem sido relacionada a níveis plasmáticos e placentários de melatonina significativamente reduzidos em gestantes, principalmente nas que apresentam quadro grave da doença. Para explicar com mais especificidade a baixa melatonina circulante nessas gestantes, foram realizadas análises de placentas e observou-se que as enzimas ANAAT e HIOMT são inibidas e têm suas atividades reduzidas, o que é evidenciado pelo aumento da quantidade dos precursores da melatonina, como a serotonina, nessas placentas. Além disso, a expressão proteica e do RNAm dos receptores MT1 e MT2 também

se apresentou diminuída. Portanto, esse achado se deve parcialmente pela redução na atividade das enzimas sintetizantes do hormônio e sua ação propriamente dita na placenta em questão (HOBSON, LIM, *et al.*, 2013), (LANOIX, GUERIN e VAILLANCOURT, 2012), (SOLIMAN, LACASSE, *et al.*, 2015).

A melatonina ainda tem a capacidade de restaurar a integridade da camada endotelial, diminuir a adesão celular induzida por citocinas inflamatórias, reduzir a expressão de sFLT-1 e SENG – que é significativamente aumentada na pré-eclâmpsia –, potencializar a resposta antioxidante por aumento da expressão de tioredoxina, glutamato-cisteína ligase e NADPH. Esse hormônio ainda suprime o aumento de moléculas de adesão, como o VCAM1, induzido por TNF-alfa, diminui a permeabilidade de TNF-alfa, aumenta a translocação de fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) e regula positivamente enzimas antioxidantes. Além disso, foi identificado que a adição de melatonina ao tecido placentário causou aumento da expressão do RNA mensageiro de genes antioxidantes (HANNAN, BINDER, *et al.*, 2018), (DOU, LIN, *et al.*, 2019).

Em contrapartida, alguns estudos que trataram explantes placentários com melatonina não obtiveram alterações significativas ou na produção de sflt-1 e SENG, ou na supressão de moléculas de adesão induzidas por substâncias inflamatórias. Entretanto, acredita-se que a falha da melatonina em atuar em algumas moléculas não se deva à falta de sua capacidade e sim à diminuição dos receptores placentários MT1 e MT2 (HOBSON, GURUSINGHE, *et al.*), (HANNAN, BINDER, *et al.*, 2018).

Outra característica importante é a presença de anticorpos antifosfolípidios (aPL), que são autoanticorpos internalizados pelo sincitiotrofoblasto onde são ligados com as mitocôndrias placentárias, causando produção de detritos trofoblásticos tóxicos (que ativam células endoteliais e causam estresse oxidativo) e são deportados da placenta pela corrente sanguínea materna, podendo impactar nos pulmões maternos pelo seu grande tamanho. Além disso, aumentam o risco de desenvolvimento da pré-eclâmpsia em até 10 vezes e interrompem o funcionamento placentário, porém foi demonstrado que seu efeito é revertido pela atuação da melatonina administrada em explantes placentários (ZHAO, LI, *et al.*, 2017).

Foi relatado que há associação entre a incidência de pré-eclâmpsia e a variação sazonal, em que se observou maior incidência de pré-eclâmpsia no inverno, relação não muito conhecida, porém acredita-se ter influência do ciclo circadiano. Além disso, a pressão arterial segue um padrão circadiano com declínio noturno, inclusive pelo fato de a melatonina ter secreção maior durante a noite. Esse padrão é perdido em 70% das gestantes com pré-eclâmpsia, evidenciado pela pressão arterial elevada durante o sono. Com isso, alguns estudos em roedores evidenciaram que a melatonina bloqueia substâncias que causam hipertensão e, em humanos, a administração desse hormônio diminuiu a pressão arterial em pacientes normotensos e com hipertensão essencial (ZENG, GAO, *et al.*, 2016), (TRANQUILI, TURI, *et al.*, 2004), (UZUM, GENCER, *et al.*, 2018).

Segundo BOUHLARIOTOU (2014), a pré-eclâmpsia é considerada uma consequência da falha da invasão e remodelação das artérias espirais durante o processo de placentação e consequente isquemia e reperfusão, aumentando o estresse oxidativo placentário, com liberação de fatores que prejudicam a vascularização placentária. Acredita-se que a pré-eclâmpsia também seja um estado de hiperatividade simpática. Além disso, esse estudo sugeriu que o comprometimento da secreção de melatonina é consequência da pré-eclâmpsia e não o contrário (BOUHLARIOTOU, LIAKOPOULOS, *et al.*, 2014).

A melatonina exógena utilizada em modelos animais e placentários humanos impediu a má perfusão placentária decorrente do estresse oxidativo, preveniu a insuficiência da artéria uterina e umbilical, a hipercoagulação placentária e o estresse oxidativo e inflamatório. Essa proteção do tecido placentário ocorreu pela diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como TNF alfa, interleucinas e a ciclo oxigenase 2 e reduziu a produção de vesículas extracelulares, que são toxinas placentárias que alteram o endotélio materno na pré-eclâmpsia e reverte os efeitos do aPL. Assim, a eficácia da melatonina, no tratamento de pré-eclâmpsia, seria pela redução do estresse oxidativo, por aumento da capacidade de respiração mitocondrial, proteção em eventos de hipóxia e reoxigenação com regulação de autofagia e inflamação, e até aumento da apoptose de células alteradas. Além disso, ajuda no controle da pressão arterial por diferentes mecanismos, como vasodilatação induzida pela melatonina e por meio da restauração da via de produção de óxido nítrico, sendo esse efeito comprovado pela sua redução noturna quando administrada a melatonina (CHUFFA, LUPI, *et al.*, 2020), (UZUM, GENCER, *et al.*, 2018), (YAMAMOTO, YAMAMOTO, *et al.*, 2013).

A administração oral de melatonina em mulheres não esteve associada a eventos adversos e não houve casos de hipersonolência, eclâmpsia, síndrome HELLP, morte materna ou perinatal. Ademais, não se observaram intercorrências no parto ou qualquer anormalidade fetal, inclusive não alterou o tempo de permanência dos recém-nascidos no ambiente hospitalar, entretanto prolongou-se, em alguns dias, o tempo de gestação, o que é clinicamente positivo em gestações prematuras por pré-eclâmpsia. E, no que se diz respeito à pressão arterial, mulheres que receberam melatonina necessitaram de menor quantidade de medicações anti-hipertensivas e seus níveis séricos de melatonina elevaram-se significativamente. Portanto, acredita-se que o uso de melatonina exógena pode ter utilidade na terapia adjuvante da pré-eclâmpsia, tendo em vista que foi demonstrado segurança materna e fetal na maioria dos estudos, tornando esse hormônio uma promessa terapêutica para a obstetrícia. Entretanto, estudos clínicos são necessários para determinar indicações, dosagens, segurança e real eficácia (SPENCER, CARR e DAVID, 2014), (MARSEGLIA, D'ANGELO, *et al.*, 2015), (OKATANI, WAKATSUKI, *et al.*, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância de se estabelecer a relação entre melatonina e pré-eclâmpsia é notória, tendo em vista todas as suas formas de atuação tanto no organismo humano de maneira geral quanto no da gestante. Acredita-se na possibilidade de uso desses benefícios como terapêutica e até prevenção de patologias em que ocorram processos oxidativos passivos de serem atenuados ou resolvidos pelo uso de melatonina exógena. Além disso, nota-se que a quantidade de estudos que buscam mostrar a relação entre os níveis séricos de melatonina e pré-eclâmpsia é escassa, ao mesmo tempo em que o conhecimento sobre o papel da melatonina na atenuação do estresse oxidativo e controle de pressão arterial seja antigo. Portanto, é imperioso o empenho de instituições de pesquisa, bem como o estímulo governamental na busca de comprovações científicas robustas e inovadoras acerca do tema, uma vez que a pré-eclâmpsia possui uma importante morbimortalidade nas pacientes obstétricas.

REFERÊNCIAS

BOUCHARIOTOU, S. *et al.* **Melatonin secretion is impaired in woman with preeclampsia and an abnormal circadian blood pressure rhythm.** *Renal failure*, 2014. 1001-1007.

CARLOMAGNO, G. *et al.* **Fron Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions.** *International Journal of Molecular Sciences*, Roma, v. 19, p. 1-19, Setembro 2018.

CHUFFA, L. G. A. *et al.* **Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms.** *International of Molecular Science*, v. 21, n. 300, Dezembro 2020.

CHUFFA, L. G. D. A. *et al.* **Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms.** *International Journal of molecular sciences*, 31 Dezembro 2020.

DOU, Y. *et al.* **The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis.** *Taylor and Francis*, Fevereiro 2019.

FEBRASGO. *Pré-eclâmpsia*, 2017.

HANNAN, N. J. *et al.* **Melatonin enhances antioxidant molecules in the placenta, reduces secretion of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT) from primary trophoblast but does not rescue endothelial dysfunction: An evaluation of its potential to treat preeclampsia.** *Plus One*, Abril 2018.

HOBSON, S. R. *et al.* **Phase I pilot clinical trial of antenatal maternally administered melatonin to decrease the level of oxidative stress in human pregnancies affected by pre-eclampsia (PAMPR): study protocol.** *BMJ open*, Setembro 2013.

HOBSON, S. R. *et al.* **Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in woman with early-onset preeclampsia.**

IRELAND, K. E.; MALOYAN, A.; MYATT, L. **Melatonin Improves Mitochondrial Respiration in Syncytiotrophoblasts From Placentas of Obese Women.** Reproductive Sciences, Santo Antonio, v. 25, n. 1, p. 120-130, 2018.

LANOIX, D.; GUERIN, P.; VAILLANCOURT, C. **Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy.** Journal of Pineal Research, Maio 2012.

MARSEGLIA, L. *et al.* **Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia,** San Diego, Dezembro 2015.

MCCARTHY, R. *et al.* **Riding the Rhythm of Melatonin Through Pregnancy to Deliver on Time.** Frontiers in Endocrinology, 13 Setembro 2019. 1-11.

NETO, ; DO AMARAL, F. **Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights.** Endocrine reviews, Dezembro 2018. 990-1028.

NETO, A. S.; DE CASTRO, B. F. **Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura.** Rev. brasileira de neurologia, Belo Horizonte, v. 44, n. 1, p. 5-11, março 2008.

OKATANI, Y. *et al.* **Melatonin protects against oxidative mitochondrial damage induced in rat placenta by ischemia and reperfusion.** Journal of Pineal Research, Munksgaard, v. 31, p. 173-178, 2001. ISSN 07423098.

O'KEEFE, M.; ST-ONGE, M. P. **Sleep duration and disorders in pregnancy: implications from glucose metabolism and pregnancy outcomes.** National Institute of Health, Nova York, v. 37, n. 6, p. 1-14, Junho 2013.

REITER, R. J. *et al.* **Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology.** Human Reproduction Update, v. 0, n. 0, p. 1-15, Julho 2013.

REITER, R. J. *et al.* **Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for prime time.** International Journal of molecular Sciences, v. 14, p. 7231-7273, Abril 2013. ISSN 14220067.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Possicionamento da SBEM sobre a melatonina,** Rio de Janeiro.

SOLIMAN, A. *et al.* **Placental Melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation.** Instituto Armand, Quebec, 27 Março 2015.

SPENCER, R. N.; CARR, D. J.; DAVID, A. L. **Treatment of poor placentation and the prevention of associated adverse outcomes - what does the future hold?** Prenatal Diagnosis, Londres, 2014. 677-684.

TAMURA, H. *et al.* **Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications.** Fertility and Sterility, v. 92, n. 1, Julho 2009.

TARACCO, A. *et al.* **Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care.** Cell Death and Disease, v. 10, n. 317, Abril 2019.

THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. **Hypertension in Pregnancy**. *Womans Health Care Physicians*, Novembro 2013. 1122-1131.

TRANQUILI, A. L. *et al.* **Circadian melatonin concentration rhythm is lost in pregnant women with altered blood pressure rhythm**. *Gynecol Endocrinol*, Março 2004. 124-129.

UZUM, M. *et al.* **Efects if melatonin on blood pressure, oxidative stress and placental expressions of TNF alfa, IL-6, VEGF and sFit-1 in RUPP rat model of preeclampsia**. *Archives of Medical Research*, 2018.

YAMAMOTO, D. D. R. *et al.* **Increase of placental sensitivity to melatonin and the alteraton to its local synthesis in hypertensive syndromes in pregnancy**. *Informa Healthcare, Uberaba*, 2013. 120-128.

ZENG, K. *et al.* **The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia**. *Journal of Human Hypertesion*, p. 1-6, Abril 2016.

ZHAO, M. *et al.* **Melatonin prevents preeclamptic sera and antiphospholipid antibodies inducing the production of reactive nitrogen species andextrusion of toxic thophoblastic debris from first trimester placentae**. *Placenta, Shanghai*, 1 Agosto 2017. 17-24.

A UTILIZAÇÃO DA PELE DE TILÁPIA NO TRATAMENTO DE QUEIMADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 10/08/2021

Letícia Góes Pereira

Faculdade Morgana Potrich
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7228214795437320>

Açucena de Oliveira Borges

Faculdade Morgana Potrich
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0404349241727195>

Fellipe Siqueira de Souza

Faculdade Morgana Potrich
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0588705565341867>

Brenda da Silveira Santos

Faculdade Morgana Potrich
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/3233786010690239>

Rafaela de Moraes Fernandes

Faculdade Morgana Potrich
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/8214791056817977>

Gustavo Lúcio Monteiro de França

Faculdade Morgana Potrich
Mineiros – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/8832921185045556>

Léa Cristina Gouveia

Faculdade Morgana Potrich
Mineiros - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/8496376472989211>

RESUMO: A pele é o maior órgão do corpo humano e as queimaduras de pele representam um grande transtorno para a saúde pública a nível mundial, essas ocupam o quarto lugar no ranking global. São classificadas conforme a origem etiológica (térmica, elétrica, química ou radioativa), a extensão corporal e a profundidade em que os tecidos são afetados (1º, 2º, 3º ou 4º graus). Essa revisão tem como objetivo principal avaliar o efeito da pele de tilápia como xenoenxerto para o tratamento de queimaduras. O método utilizado foi uma revisão de literatura narrativa nas bases de dados em ciências da saúde *sciELO*, *pubmed* e capítulos de livros. É válido ressaltar que o uso de curativos biológicos vem ganhando espaço quando se refere às queimaduras e potenciais benefícios foram encontrados na utilização de pele da Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como biomaterial na medicina regenerativa. O xenoenxerto de pele é um procedimento realizado através do enxerto de pele transplantado entre espécies diferentes. Conclui-se que apesar de toda evolução no tratamento das queimaduras e dos estudos quanto aos xenoenxertos com pele de tilápia, ainda é imprescindível a execução de novos estudos para otimização e aplicação do tratamento de forma mais abrangente às vítimas de queimaduras.

PALAVRAS-CHAVE: Sistema tegumentar. Queimaduras. Xenoenxerto. Tilápia do Nilo.

THE USE OF TILAPIA SKIN IN THE TREATMENT OF BURNS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The skin is the largest organ in the human body and skin burns represent a major public health problem worldwide, occupying fourth place in the global ranking. They are classified according to the etiological origin (thermal, electrical, chemical or radioactive), the body extension and the depth at which the tissues are affected (1st, 2nd, 3rd or 4th degrees). The main objective of this review is to evaluate the efficacy of tilapia skin as a xenograft for the treatment of partial-thickness burns. The methodology used was a narrative literature review in the sciELO health sciences databases, published and book chapters. It is worth noting that the use of biological dressings has been gaining ground when it comes to burns and potential benefits were found in the use of Nile Tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) as a biomaterial in regenerative medicine. Skin xenograft is a procedure performed through a skin graft transplanted between different species. It is concluded that despite all the evolution in the treatment of burns and the studies on tilapia skin xenografts, it is still essential to carry out further studies to optimize and apply the treatment more extensively to burn victims.

KEYWORDS: Integumentary system. Burns. Xenograft. Nile Tilapia.

1 | INTRODUÇÃO

As queimaduras representam um grande transtorno para a saúde pública a nível mundial, uma vez que ocorre em todas as faixas etárias e em distintos cenários. Após os traumas de acidentes de trânsito, quedas e violência interpessoal, as queimaduras ocupam o quarto lugar no ranking global (MALTA et al., 2020; PADUA et al., 2017).

A Organização Mundial da Saúde estima um número superior a sete milhões de queimaduras por ano no mundo, relacionadas ao fogo, equivalente a uma taxa de 110 casos por cem mil habitantes. A grande maioria dos casos ocorrem em países de baixa e média renda e nas classes sociais menos favorecidas (PADUA et al., 2017).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde há cerca de um milhão de novos casos de queimaduras ao ano, destes cerca de 10% procuram atendimento hospitalar e 0,25% do total vão à óbito em função das lesões (HERNÁNDEZ et al., 2020).

As queimaduras são classificadas para uma adequada terapêutica, sendo que os aspectos avaliados levam em consideração a origem etiológica (térmica, elétrica, química ou radioativa), a extensão corporal (utiliza-se a regra de Wallace para calcular a área queimada) e a profundidade em que os tecidos são afetados (1º, 2º, 3º ou 4º graus) (ALVES et al., 2015).

O tratamento cirúrgico vai desde a escarotomia e passa pela fasciotomia, desbridamentos, amputações, enxertos, retalhos fasciocutâneos, retalhos livres, até os curativos. Na procura por curativos que se aproximem do ideal, inúmeras pesquisas têm sido executadas, os objetivos para a qualificação são, disponibilidade do material, acessibilidade, baixo custo, fácil armazenamento, estabilidade prolongada, resistência ao estiramento, aderência ao leito da lesão, boa adaptação as margens das feridas e

facilitação dos movimentos articulares naturais. Ademais, o material deve ter aplicação em único tempo cirúrgico, ser de fácil manipulação, surtir efeito analgésico, acompanhar o crescimento corpóreo e se manter termicamente estável (LIMA et al., 2017).

Além disso, o uso de curativo oclusivo de origem biológica deve prevenir a desidratação, evitar infecções por microrganismos, promover a reepitelização ou facilitar a formação do tecido de granulação para enxertia (MIRANDA, 2018; ALVES et al., 2015).

Pesquisas recentes têm demonstrado potenciais benefícios na utilização de pele da Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como biomaterial na medicina regenerativa, com aspectos condizentes aos objetivos de curativos ideal direcionado ao paciente queimado, como menos tempo para reepitelização, necessidade inferior de troca de curativos e de analgesia, além de redução no custo final médio relacionado ao tratamento por pacientes (MIRANDA, 2018; LIMA et al., 2021).

2 | OBJETIVOS

- Avaliar o efeito da pele de tilápia como xenoenxerto para o tratamento de queimaduras;
- Conferir as classificações mais atuais para as queimaduras;
- Revisar as principais técnicas terapêuticas para os diferentes graus de queimaduras.

3 | MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa nas bases de dados em ciências da saúde – *SciELO* (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (Public Medline). Os descritores utilizados para a busca foram “Pele de Tilápia”, “Queimaduras de 1º, 2º e 3º Graus”, “Anatomia e Fisiologia da Pele”, “Xenoenxerto”, “Fases da cicatrização”, “Incidência de Queimaduras no Brasil e no mundo”. Somando-se os bancos de dados mencionados foram encontrados 50 artigos.

Os critérios de inclusão foram artigos de jornais, capítulos de livros e revisões bibliográficas compreendidos entre 2015 a 2021 de linguagem inglesa, portuguesa e espanhola. Por fim, foram selecionados 29 artigos, 4 livros sendo eles ATLS, Azulay, Cirurgia da pele e Sampaio para compor a revisão de literatura desta pesquisa.

4 | DESENVOLVIMENTO

4.1 Anatomia e fisiologia da pele

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano. Possui funções na qual o corpo humano não poderia viver sem como proteção, termorregulação e resposta

imunológica. É a principal entrave entre o meio fisiológico e ao meio externo, uma vez que é recheado de agentes agressores, tais como: bactérias, fungos, traumas e radiação ultravioleta (SAMPAIO; RIVITTI, 2018; PENCLE; MOWERY; ZULFIQAR, 2021).

Além disso, a pele permite a interação entre os seres humanos e o meio ambiente, transpondo sensações e estímulos, também possui uma relação fundamental entre o meio social com outros humanos e na impressão da própria imagem (SAMPAIO; RIVITTI, 2018).

A mesma, é dividida em três camadas a epiderme (superficial), derme ou cório (média) e hipoderme ou tecido subcutâneo (profunda). A epiderme é a camada mais externa, não há vascularização e é composta de células epiteliais achatadas uma sobre a outra. Essas compreendem uma organização de camadas de mais profunda para superficial, respectivamente: camada basal ou germinativa, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. Na camada mais profunda existem os queratinócitos, com a função de sintetizar queratina e sofrem uma intensa atividade mitótica, desgrudando-se da camada basal até a superfície para formação da camada córnea. Ademais, os melanócitos, são células produtores de melanina, também têm as células de *Langerhans*, que estimulam o sistema imunológico agindo como macrófagos e por fim, as células ou disco de Merkel com papel de receptores de tato e pressão (BERNARDO; SANTOS; SILA, 2019; YOUSEF; ALHAJJ; SHARMA, 2020).

A derme está localizada entre a epiderme e a hipoderme, é matizada por fibroblastos, que produzem colágeno tipo I e III, fibras elásticas e matriz extracelular. Essa tem a responsabilidade de firmeza, elasticidade e tonicidade da pele. Além disso, é subdividida em camada papilar mais superficial, delgada e com íntimo contato com a epiderme e também a camada reticular mais interna, de maior espessura, que se constitui de tecido conjuntivo denso. Sendo esta vascularizada e disposta de terminações nervosas, na qual ganham impulsos elétricos que são reproduzidos em sensibilidade como: prurido, dor, pressão, temperatura e tato. Ainda, há os folículos pilosos, nervos sensitivos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas (LOSQUADRO, 2017; EÇA et al., 2015).

A hipoderme ou tela subcutânea, é a camada mais profunda da pele, une a epiderme e a derme aos tecidos e órgãos adjacentes. Constituída por células adiposas, sendo assim de espessura totalmente diferente, variando de cada indivíduo. Age como isolante térmico, reserva de energia e protege contra traumas (WONG et al., 2016; SBD, 2020; YOUSEF; ALHAJJ; SHARMA, 2020).

4.2 Classificação das queimaduras

As queimaduras são lesões em que a pele entra em contato com algum agente externo, dos quais se pode citar os produtos químicos (substâncias químicas em contato com a pele), a corrente elétrica (descargas elétricas) e os agentes térmicos (fogo, líquidos quentes, vapores, objetos quentes e excesso de exposição aos raios ultravioletas). Assim, são subdivididas em queimaduras por profundidade ou grau (GIRETZLEHNER; GANITZER;

HALLER, 2021; PANMILLA et al, 2018).

As de 1º grau, na qual acometem apenas a epiderme, com aspecto róseo a avermelhado, de dor suportável, não há presença de flictenas e é uma lesão seca, sua cicatrização é rápida em torno de 5 a 10 dias (GIRETZLEHNER; GANITZER; HALLER, 2021; WARBY; MAANI, 2021).

Agora, as de 2º grau são classificadas em superficial e profunda. A primeira envolve a epiderme e a derme superficial, de característica avermelhada, com flictenas, úmida e de dor intensa, o eritema embranquece durante a palpação, e os pelos ficam fixos, a cura acontece em 3 semanas e há presença de pequenas cicatrizes. Já a segunda afeta a epiderme e a derme profunda, com aparência amarelo ou branco, é seca e a dor é reduzida, pois os receptores de dor foram parcialmente destruídos e os pelos são removidos de maneira simples, a cura dá-se em 3 a 8 semanas com presença de cicatrizes (WARBY; MAANI, 2021; SCHAEFER; TANNAN, 2021).

As queimaduras de 3º grau abrangem todas as camadas da pele (epiderme, derme e hipoderme), sem presença de pelos, uma base seca e dura, sem dor, cicatrizam por contratura e levam mais de 8 semanas, além de necessitarem de enxerto de pele. Por último, as de 4º grau, em que ocorrem a carbonização, destruindo epiderme, derme, hipoderme, músculos, tendões, ossos e articulações (PENCLE; MOWERY; ZULFIQAR, 2021; STONE et al., 2018).

4.3 Fases da cicatrização

A cicatrização de feridas é um processo fisiológico importante para manter a integridade da pele. Nesse sentido, o reparo tecidual é um processo que visa restabelecer a integridade morfológica e funcional dos tecidos através de duas formas: por meio da regeneração caracterizada pela recomposição da sua atividade funcional e a partir da cicatrização com a formação da cicatriz fibrótica (HUI et al., 2018).

De acordo com Ridiandries, Tan e Bursill (2018), a cicatrização de feridas requer a coordenação estrita de vários tipos de células e moléculas de sinalização molecular no local da ferida e que, além disso, é um processo que possui várias etapas. Essas etapas são divididas em: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação.

A hemostasia, primeiro estágio da cicatrização, se dá por meio de um coágulo formado a fim de evitar a perda de sangue. O segundo estágio é a inflamação, na qual neutrófilos e macrófagos são recrutados com o intuito remover detritos do local da ferida para prevenir a infecção. O terceiro estágio mais conhecido como proliferação, é descrito como a reepitelização e granulação pelo recrutamento de várias células para que a ferida se feche. Esse terceiro estágio conta ainda com a angiogênese, definida como a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes. A remodelação, estágio final no processo de cicatrização da ferida, acontece quando os fibroblastos reorganizam a matriz de colágeno formando um selamento resistente da ferida. Sendo assim, para que a

ferida feche com eficiência, esses eventos devem ocorrer em sequência (RIDIANDRIES; TAN; BURSILL, 2018).

4.4 Xenoenxerto

O enxerto de pele faz parte da terapia para feridas agudas e crônicas há milênios, data de 1500 aC na Índia, onde as práticas de mutilação aconteciam como forma de punição e exigiam o desenvolvimento de técnicas para reconstrução de tecidos (HERSKOVITZ et al., 2016). Em 1869, Jacques-Louis Reverdin, da Suíça, considerado o pai do transplante de pele, foi a primeira pessoa a usar pequenos pedaços de pele como enxertos para cicatrização de feridas (HERSKOVITZ et al., 2016). Vale destacar que, os materiais transplantados são classificados de acordo com sua origem, sendo esses: autólogos (autoenxertos), homólogos (aloenxertos), heterólogos (xenoenxertos) e aloplásticos (que consistem de material inorgânico ou sintético) (HERSKOVITZ et al., 2016).

Nesse sentido, um xenoenxerto é o procedimento realizado através do enxerto de pele transplantado entre espécies diferentes, ou seja, os fragmentos de pele são obtidos de uma espécie diferente da do receptor (GREENWOOD, 2017).

4.5 Tratamentos

É importante ressaltar, que o tratamento das queimaduras varia conforme os graus e visam a evitar os riscos de infecções, promovendo reepitelização das lesões. Nas queimaduras térmicas é essencial remover, primeiramente a fonte de calor, após deve-se retirar acessórios e roupas (não remover as roupas aderentes), antes que a área afetada comece a edemaciarse (Albert Einstein, 2020; ACS, 2018).

As feridas de 1º grau necessitam apenas de cuidados locais e tratamento sintomático com cremes hidratantes e analgésicos como hidrogéis, o paciente deve ser orientado quanto à lavagem diária da área atingida com sabonete neutro e uso de filtro solar na região depois da descamação da epiderme. Nas feridas de 2º grau podem ser tratadas com curativos oclusivos não aderentes com vaselina estéril, pomada com neomicina, hidrocoloide, em alguns casos desbridamento e em regiões de períneo e pés usar sulfadiazina de prata (AZULAY; AZULAY; ABULAFIA, 2015).

A extensão e a determinação de reposição hídrica das queimaduras de 2º e 3º graus podem ser estimadas com a regra de Wallace, também conhecida como “Regra dos Nove”. Essa é baseada na atribuição de porcentagens a diferentes áreas do corpo. Para adultos a cabeça inteira é estimada em 9% (4,5% para anterior e posterior). O tronco inteiro é estimado em 36% e pode ser subdividido em 18% para os componentes anteriores e 18% para as costas. A face anterior do tronco pode ser dividida em tórax (9%) e abdome (9%). As extremidades superiores totalizam 18% e, portanto, 9% para cada extremidade superior. Cada extremidade superior pode ser dividida em anterior (4,5%) e posterior (4,5%). As extremidades inferiores são estimadas em 36%, 18% para cada extremidade inferior.

Novamente, isso pode ser dividido em 9% para o aspecto anterior e 9% para o aspecto posterior. A virilha é estimada em 1% (GIRETZLEHNER; GANITZER; HALLER, 2021; MOORE; WAHEED; BURNS, 2021).

O tratamento das lesões de 2º e 3º grau consiste, inicialmente na proteção das vias aéreas e na reposição volêmica do queimado baseada na regra de Parkland: 2 a 4ml de Ringer Lactato por kg de peso corporal por porcentagem de área da superfície corporal queimada. O volume é ofertado em duas etapas sendo a primeira metade nas 8 horas logo após a queimadura e o restante administrado nas 16 horas seguintes. Não deve ser utilizado antibióticos sistêmicos como profilaxia, somente no ato cirúrgico de enxertos ou desbridamentos, uma vez que o tecido queimado é considerado infectado para efeitos operatórios, sendo indicados cefalosporinas de 1ª geração (VIEWEG; JÄREMO; STEINVALL, 2020; ACS, 2018; AZULAY; ABULAFIA, 2015).

4.6 Pele de tilápia no tratamento de queimaduras

O desenvolvimento no tratamento com peixes em feridas cutâneas tem-se mostrado um grande desafio na área da Medicina. Recentemente, descobriu-se que nanofibras feitas de colágeno de pele de tilápia tipo I apresentaram boa bioatividade com queratinócitos humanos, o que possibilitou a confecção de curativos com colágeno de peixe. Para um curativo ser eficaz nas lesões devem ter resistência à tração adequada, um certo grau de atividade antibacteriana, assim como a capacidade de promover a regeneração da pele precocemente (angiongênese). Além disso, vários genes participam na cicatrização da pele, com a utilização do colágeno da tilápia foi comprovado que é possível regular positivamente a expressão dos mesmos, induzir rápida angiogênese, bem como a adesão e proliferação de queratinócitos (ZHOU et al., 2017).

A morfologia da pele de tilápia do Nilo apresenta semelhanças com a pele humana, também apresentou maior composição de colágeno tipo I, em comparação a pele humana e alta resistência e extensão à tração na ruptura. Foram relatados casos de pacientes que tratados com xenoenxerto de tilápia em queimaduras apresentaram boa evolução e aderência à área queimada com ausência de antigenicidade e toxicidade. Sendo assim, xenoenxertos podem ser uma escolha superior por sua maior segurança e preço reduzido (COSTA et al., 2019).

Ademais, um ensaio clínico randomizado conduzido no Brasil de 2017 a 2018, incluía 115 pacientes ambulatoriais afetando 15% ou menos da área de superfície corporal queimada sem nenhum tratamento mostrou que aqueles tratados com pele de peixe necessitaram de menos dias para reepitelização e menos curativos, como também redução do uso de analgésicos. Dessa forma, o tratamento com pele de tilápia traz benefícios quanto ao tempo de recuperação e diminuição dos custos ao sistema de saúde (LIMA et al., 2021).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de toda evolução no tratamento das queimaduras e dos estudos quanto aos xenoinxertos com pele de tilápia, ainda há muito que se entender para que a qualidade de vida desses pacientes seja o mínimo possível afetada e os efeitos adversos das queimaduras sejam minimizados uma vez que a pele desempenha várias funções orgânicas e psicológicas.

A pele de Tilápia do Nilo tem demonstrado várias características benéficas na cicatrização e recuperação das queimaduras, no entanto tendo em vista sua grande disponibilidade e baixo custo é imprescindível a execução de novos estudos para otimização e aplicação do tratamento de forma mais abrangente às vítimas de queimaduras e, se constatado benefícios, também em outras lesões de pele.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. P. N. N.; VERDE, M. E. Q. L.; FERREIRA, J. A. E. C.; SILVA, P. G. B.; FEITOSA, V. P.; JÚNIOR, E. M. L.; MIRANDA, M. J. B.; FILHO, M. O. M. **Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo.** Rev Bras Queimaduras. V. 14, n. 3, p. 203-210, Dez, 2015. Disponível em: <http://rbqueimaduras.org.br/details/263/pt-BR/avaliacao-microscopica--estudo-histoquimico-e-analise-de-propriedades-tensioetricas-da-pele-de-tilapia-do-nilo>. Acesso em 30 julho 2021.

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; ABULAFIA, L. A. **Dermatologia.** 6. ed., rev. E atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K.; SILVA, D. P. **Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade.** Revista Saúde em Foco. n. 11, p. 1221- 1233, 2019. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTERA%C3%87%C3%95ES-ANAT%C3%94MICAS-E-FISIOLOGICAS-DO-NASCIMENTO-%C3%80-MATURIDADE-1.pdf>. Acesso em 29 julho 2021.

COMITÉ DE TRAUMA DO COLÉGIO AMERICANO DE CIRURGIÕES; **Advanced Trauma Life Support (ATLS).** 10ª Ed, 2018.

COSTA, B. A.; JÚNIOR, E. M. L.; MORAES, M. O.; FECHINE, F. V.; MORAES, M. E. A.; JÚNIOR, F. R. S.; SOARES, M. F. A. N.; ROCHA, M. B. S. **Use of Tilapia Skin as a Xenograft for Pediatric Burn Treatment: A Case Report.** Journal of Burn Care & Research. V. 40, n. 5, Oct, p. 741-717, 2019. DOI <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz085>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jbcr/article/40/5/714/5492723?searchresult=1>. Acesso em 30 julho 2021.

EÇA, L. P. M.; PEREIRA, I. S. O.; PINHO, A. M. S.; ODO, M. E. Y. **Comparative histological controlled study of human skin collagen fibers after cell therapy with fibroblasts.** Surg Cosmet Dermatol. V. 7, n. 3, p. 206-210, Jul, 2015. DOI <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20157302>. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265542585002.pdf>. Acesso em 31 julho 2021.

GIRETZLEHNER, M.; GANITZER, I.; HALLER, H. **Technical and Medical Aspects of Burn Size Assessment and Documentation.** Medicina (Kaunas). V. 57, n. 3, p. 1-16, 2021. DOI 10.3390 / medicina57030242. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999209/pdf/medicina-57-00242.pdf>. Acesso em 31 julho 2021.

GREENWOOD, J. E. **The evolution of acute burn care – retiring the split skin graft.** *Ann R Coll Surg Engl.* V. 99, P. 432–438, May, 2017. Disponível em: https://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/rcsann.2017.0110?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em 30 julho 2021.

HERNÁNDEZ, C. M. C.; NÚÑEZ, V. P.; BANQUERIS, R. F.; GIL, S. R. L.; SUÁREZ, F. A. P.; GARCÍA, M. S. **Four-year epidemiological characterization of large burn patients at Celia Sánchez Manduley Surgical Hospital, 2015–2018.** *Rev. Bras. Cir. Plást.* v. 35, n. 1, p. 78-82, Oct, 2020. DOI <http://www.dx.doi.org/10.5935/2177-1235.2020RBCP0012>. Disponível em: file:///C:/Users/assuc/Downloads/en_v35n1a12.pdf. Acesso em 28 julho 2021.

HERSKOVITZ, I.; HUGHES, O. B.; MACQUHAE, F.; KIRSNER, A. R. R. **Epidermal skin grafting.** *International Wound Journal.* V. 13, p. 52-56, Aug, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12631>. Acesso em 30 julho 2021.

HUI, W. P.; BEN-SHIAN, H. B.; CHENG, H. H.; CHING, S. C.; JEN, C. Y. **Cicatrização de feridas.** *Jornal da Associação Médica Chinesa.* V. 81, N. 2, P. 94-101, Fev, 2018. DOI 10.1016/j.jcma.2017.11.002. Disponível em: https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2018/02000/Wound_healing.3.aspx). Acesso em 28 julho 2021.

LIMA, J. E. M.; MORAES, F. M. O.; COSTA, B. A.; FECHINE, F. V.; VALE, M. L.; DIÓGENES, A. K. L.; NEVES, K. R. T.; UCHÔA, A. M. N.; SOARES, M. F. A. N.; MORAES, M. E. A. **Nile Tilapia Fish Skin-Based Wound Dressing Improves Pain and Treatment-Related Costs of Superficial Partial-Thickness Burns: A Phase III Randomized Controlled Trial.** *Plast Reconstr Surg.* V. 147, n. 5, p. 1189-1198, May, 2021. DOI 10.1097/PRS.0000000000007895. PMID: 33890902. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33890902/>. Acesso em 29 julho 2021.

LIMA, J. E. M.; PICOLLO, N. S.; MIRANDA, M. J. B.; RIBEIRO, W. L. C.; ALVES, A. P. N. N.; FERREIRA, G. E.; PARENTE, E. A.; FILHO, M. O. M. **Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras.** *Rev Bras Queimaduras.* V. 16, n. 1, p. 10-17, Jun, 2017. Disponível em: <http://rbqueimaduras.org.br/details/341/pt-BR/uso-da-pele-de-tilapia--oreochromis-niloticus---como-curativo-biologico-oclusivo--no-tratamento-de-queimaduras>. Acesso em 30 julho 2021.

LOSQUADRO, W. D. **Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer.** *Facial Plast Surg Clin North Am.* V. 25, n. 3, p. 283-289, May, 2017. DOI 10.1016/j.fsc.2017.03.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676156/>. Acesso em 29 julho 2021.

MALTA, D. C.; BERNAL, R. T. I.; LIMA, C. M.; CARDOSO, L. S. M.; ANDRADE, F. M. D.; MARCATTO, J. O.; GAWRYSZEWSKI, V. P. **Profile of cases due to burn attended in emergency care units in Brazilian capitals in 2017.** *Rev. Bras. Epidemiol.* v. 23, n. 1, p. 1-14, Jul., 2020. DOI 10.1590/1980-549720200005.supl.1. Disponível em: <https://www.scielo.br/rbepid/a/kGQ976m5z3wx5PjpTXgvLRR/?format=pdf&lang=en>. Acesso em 31 julho 2021.

MIRANDA, M. J. B. **Viability of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) skin as a biological dressing in the treatment of burns: literature review.** *An Fac Med.* V. 1, n. 1, p. 49-52, Abr, 2018. Disponível em: <https://afmo.emnuvens.com.br/afmo/article/view/19>. Acesso em 29 julho 2021.

MOORE, R. A.; WAHEED, A.; BURNS, B. **Rule of Nines.** *StatPearls.* Jun, P. 1-15, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513287/>. Acesso em 28 julho 2021.

PADUA, G. A. C.; NASCIMENTO, J. M.; QUADRADO, A. L. D.; PERRONE, R. P.; SILVA, J. S. C. **Epidemiology of burn cases hospitalized at the Plastic Surgery and Burns Service of Santa Casa de Misericórdia de Santos, Brazil.** Rev. Bras. Cir. Plást. v. 32, n. 4, p. 550-555, Set, 2017. DOI <http://www.dx.doi.org/10.5935/2177-1235.2017RBCP0089>. Disponível em: file:///C:/Users/assuc/Downloads/en_v32n4a13.pdf. Acesso em 28 julho 2021.

PANMILLA, R.; SILVA, T. R.; FIDELIS, T. L. N.; VILELA, L. S.; MONTEIRO, C. A. S.; NASCIMENTO, L. C. **Knowledge of health professionals concerning in-hospital care for burn victims.** Rev. Gaúcha Enferm. N. 39, p. 1-9, 2018. DOI <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2018.2017-0279>. Disponível em: <https://www.scielo.br/rgenf/a/vmHSrXPDwH6fTpHYCq7sQCD/?format=pdf&lang=en>. Acesso em 28 julho 2021.

PENCLE, F. J.; MOWERY, M. L.; ZULFIQAR, H. **First Degree Burn.** StatPearls Publishing. P. 1-9, Marc, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442021/>. Acesso em 29 julho 2021.

Albert Einstein. **Queimaduras.** 2020. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/queimaduras>. Acesso em 26 julho 2021.

RIDIANDRIES, A.; TAN, J. T. M.; BURSILL, C. A. **The Role of Chemokines in Wound Healing.** Int J Mol Sci. V. 19, n. 10, p. 1-20, 2018. DOI 10.3390/ijms19103217. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6214117/pdf/ijms-19-03217.pdf>. Acesso em 28 julho 2021.

SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. **Dermatologia.** 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2018.

SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Conheça a Pele,** 2020. Disponível em <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/cuidados/conheca-a-pele/>. Acesso em 27 julho 2021.

SCHAEFER, T. J.; TANNAN, S. C.; **Thermal Burns.** StatPearls. Jan, P. 1-13, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430773/>. Acesso em 28 julho 2021.

STONE, L. R.; NATESAN, S.; KOWALCZEWSKI, C. J.; MANGUM, L. H.; CLAY, N. E.; CLOHESSY, R. M.; CARLSSON, A. H.; TASSIN, D. H.; CHAN, R. K.; RIZZO, J. A.; CHRISTY, R. J. **Advancements in Regenerative Strategies Through the Continuum of Burn Care.** Front Pharmacol. V. 9, P. 1-33, Jul, 2018. DOI 10.3389/fphar.2018.00672. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046385/pdf/fphar-09-00672.pdf>. Acesso em 28 julho 2021.

VIEWEG, R.; JÄREMO, M.; STEINVALL, I.; ELMASRY, M.; ABDELRAHMAN, I.; SJÖBERG, F. **Renin signals renal hypoperfusion during Parkland fluid resuscitation of severe burns - a prospective longitudinal cohort study.** International journal of burns and trauma. V.10, n. 6, p. 331-337, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811941/>. Acesso em 28 julho 2021.

WARBY, R.; MAANI, C. V. **Burn Classification.** StatPearls. Jan, P. 1-4, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539773/#article-18714.s1>. Acesso em 28 julho 2021.

WONG, R.; GEYER, S.; WENINGER, W.; GUIMBERTEAU, J. C.; K. WONG, J. K. **The dynamic anatomy and patterning of skin.** Experimental Dermatology. V. 25, P. 92-98, 2016. DOI 10.1111/exd.12832. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/exd.12832>. Acesso em 31 julho 2021.

YOUSEF, H.; ALHAJJ, M.; SHARMA, S. **Anatomy, Skin (Integument), Epidermis**. StatPearls Publishing. P. 1 -14, Jul, 2020. PMID: 29262154. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262154/>. Acesso em 29 julho 2021.

ZHOU, T.; SUI, B.; MO, X.; SUN, J. **Multifunctional and biomimetic fish collagen/bioactive glass nanofibers: fabrication, antibacterial activity and inducing skin regeneration in vitro and in vivo**. International journal of nanomedicine. V.12, p. 3495–3507, 2017. DOI <https://doi.org/10.2147/IJN.S132459>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5422559/>. Acesso em 30 julho 2021.

CAPÍTULO 6

ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA EM PACIENTES INTOLERANTES AO USO DE ESTATINA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Sofia d'Anjos Rodrigues

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
0000-0001-7647-8113

Crístia Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4268654135524261>

Diúle Nunes Sales

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/6148514711210296>

Maria Clara Lopes Rezende

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1267995550439847>

Mariana Schmidt Cheaitou

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8638809072763201>

Vitor de Paula Boechat Soares

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de
Juiz de Fora - Suprema
Juiz de Fora- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9810014506499611>

O presente capítulo é uma versão ampliada do trabalho apresentado com o mesmo nome, no Congresso Online Brasileiro de Medicina (CONBRAMED), realizado entre os dias 22 e 24 de março de 2021.

RESUMO: A administração de estatinas possui considerável eficácia para redução de colesterol. No entanto, 10 a 12% dos pacientes referem efeitos adversos musculares, como desconforto, rigidez, cansaço, aumento de sensibilidade, fadiga, câimbras, embora alguns estudos os minimizem. Os mencionados sintomas têm sido frequentemente associados à baixa adesão ao tratamento. Destarte, torna-se pertinente o estudo de fármacos alternativos.

PALAVRAS-CHAVE: Estatinas, Hipercolesterolemia, Ezetimiba, Evolocumab, Rabdomiólise.

ALTERNATIVES FOR THE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN PATIENTS INTOLERANT TO STATIN USE: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Administration of statins has considerable cholesterol-lowering efficacy. However, 10 to 12% of patients report adverse muscle effects, such as discomfort, stiffness, fatigue, increased sensitivity, cramps, although some studies minimize them. These symptoms have often been associated with poor adherence to treatment. Thus, the study of alternative drugs becomes pertinent.

KEYWORDS: Statins, Hypercholesterolemia, Ezetimibe, Evolocumab, Rhabdomyolysis.

1 | INTRODUÇÃO

O uso de estatinas é reconhecido pela eficácia significativa no tratamento de dislipidemias. Todavia, 10 a 12% dos pacientes referem efeitos adversos musculares, como desconforto, rigidez, cansaço, aumento de sensibilidade, fadiga e câimbras (NISSEN et al., 2016, SUZUKI et al., 2013, CZIRAKY et al., 2013). Tais sintomas configuram-se como preocupantes na medida em que são associados a menor adesão ao tratamento (SUZUKI et al., 2013). Ademais, as dislipidemias constituem os mais importantes fatores de risco da doença cardiovascular aterosclerótica (MARTINS et al., 1996). Dessa forma, torna-se relevante o estudo de fármacos alternativos, tais como ezetimiba e os inibidores da PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina / kexina tipo 9), proteína responsável pela internalização do colesterol nos hepatócitos (NISSEN et al., 2016).

2 | MÉTODOS

Com o objetivo de investigar a tolerância de terapêuticas farmacológicas alternativas ao uso da estatina em doenças ateroscleróticas, durante o mês de março de 2021, foram revisadas publicações, em inglês, tendo como referência a base de dados MedLine via PubMed e SciELO. Foi utilizado MeSH, a fim de obter as variações dos descritores e filtrados artigos publicados nos últimos cinco anos. Um total de onze estudos foram originariamente selecionados para esta revisão, por estarem diretamente relacionados ao tema. As referências para os estudos selecionados foram também analisadas, e os nove mais relevantes trabalhos foram incluídos.

3 | INTOLERÂNCIA À ESTATINA

As estatinas (inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase) são a classe mais importante de drogas hipolipemiantes. Seus efeitos benéficos na doença arterial coronariana foram demonstrados em grandes estudos, além de possuírem um histórico de segurança aceitável e serem, no geral, bem toleradas (MOBHAMMER et al., 2014). Entretanto, muitos pacientes tratados com estatinas relatam sintomas adversos que contribuem para a suspensão da droga e, conseqüentemente, resultados cardiovasculares adversos. A intolerância a este medicamento é definida como a incapacidade de tolerar a dose e a estatina necessárias para atingir as metas de colesterol LDL de acordo com o risco cardiovascular geral (PEDRO-BOTET et al, 2019).

Os efeitos adversos mais graves das estatinas estão relacionados à toxicidade muscular. Outros sintomas, como náuseas, dispepsia e diarreia, embora não sejam incomuns com o seu uso, são geralmente leves e transitórios. Todos os outros efeitos colaterais das estatinas são raros e geralmente desaparecem após a interrupção do medicamento. Em relação à miotoxicidade, suas várias formas incluem miopatia, mialgia,

miosite e rbdomiólise, sendo as manifestações menos graves muito mais comuns (KIORTSIS et al., 2007).

Todavia, dentre os estudos realizados, o número de incidências de queixas musculares varia, principalmente devido às definições contraditórias de miopatia. Isso acontece porque os ensaios clínicos comumente definem a toxicidade induzida por estatinas como mialgia ou fraqueza muscular com níveis de CK maiores que 10 vezes o limite superior do normal (ULN). Mas, em alguns estudos, a elevação da CK não foi significativamente maior em pacientes tratados com estatinas e com queixa de dor muscular (TOMASZEWSKI et al., 2011). A partir disso, abre-se uma discussão acerca da possibilidade de origem psicogênica da mialgia relatada pelos pacientes ou até mesmo a hipótese dela como resultado da administração concomitante a outros medicamentos metabolizados pelo CYP450 3A4, o que diminuiria a metabolização da estatina (PEDRO-BOTET et al., 2019).

Os sintomas de miopatia induzida por estatinas incluem qualquer combinação de mialgias, sensibilidade muscular ou fraqueza. Sua fisiopatologia não é totalmente conhecida. Pesquisas indicam fenômenos como excitabilidade da membrana, função mitocondrial e depleção de ubiquinona, diminuição da homeostase do cálcio, indução de apoptose e determinantes genéticos como responsáveis. Mas a maioria destas pesquisas é baseada em estudos *in vitro* e experimentais em animais. A compreensão do mecanismo é relevante na própria medida em que se tornará mais fácil desenvolver medidas preventivas ou investir em uma nova geração de medicamentos hipolipemiantes (TOMASZEWSKI et al., 2011). Atualmente, pesquisas demonstram que um tratamento alternativo da miopatia induzida por estatinas inclui a administração combinada do fármaco com ezetimiba, o que reduziria os efeitos adversos (SUZUKI et al., 2013).

4 | EVIDÊNCIAS NA LITERATURA ACERCA DO USO DE EZETIMIBA

A ezetimiba faz parte da classe de inibidores da absorção do colesterol altamente seletivos. Por meio de um mecanismo ainda não totalmente elucidado, esse medicamento parece bloquear um transportador da proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), que está localizada na membrana apical dos enterócitos do intestino delgado e é capaz de transportar o colesterol nessas células. Como resultado, há diminuição da absorção do macronutriente dietético e biliar neste órgão e, subsequentemente, redução da liberação de LDL para o fígado (BADARIN et al., 2009).

Ademais, outras hipóteses foram propostas. Foi demonstrado que a ezetimiba interrompe efetivamente o heterocomplexo CAP1– anexina 2 *in vivo* e, portanto, reduz a absorção de esterol por enterócitos, bem como a formação e secreção de quilomícrons. Assim, a ezetimiba esgota os reservatórios hepáticos de colesterol e aumenta a expressão do receptor de LDL na superfície dos hepatócitos, resultando em reduções nos níveis séricos da lipoproteína (PHAN et al., 2012). Ademais, o fármaco atua melhorando a

esteatose hepática, a inflamação e a fibrose por meio da indução de autofagia através da ativação de PRKA e subsequente translocação nuclear de TFEB. A ezetimiba relaciona-se também a um efeito de melhora independente de MTOR e a via de MAPK / ERK. Por fim, a ativação da autofagia pela ezetimiba regula a inflamação mediada pelo inflamassoma de NLRP3 em macrófagos (KIM et al., 2017).

A ezetimiba não parece afetar a absorção de triglicerídeos dietéticos, vitaminas lipossolúveis ou medicamentos. Após sua metabolização no intestino delgado e no fígado, ela é excretada na bile de volta para o lúmen intestinal, onde pode novamente inibir a proteína NPC1L1. Este fármaco é usualmente excretado nas fezes, mas com uma eventual pequena taxa de 10% na urina. Este circuito entero-hepático permite que a ezetimiba tenha meia-vida longa de 22 horas. Ademais, esse fármaco não sofre metabolismo pela via do citocromo P450 e, por isso, não tem interações significativas com outros medicamentos substratos, como estatinas, fibratos, amiodarona e amlodipina. Já medicamentos como fibratos e ciclosporina mostraram aumentar a biodisponibilidade da ezetimiba (PHAN et al., 2012).

Por conseguinte, a ezetimiba é utilizada para três condições: (1) hipercolesterolemia primária: administrada sozinha ou com um inibidor da HMG-CoA redutase (estatina), como terapia adjuvante à dieta; (2) hipercolesterolemia familiar homozigótica, administrada com uma estatina; e (3) sitosterolemia homozigótica (fitosterolemia). Como efeitos adversos mais frequentes, pode-se observar os distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e gastrointestinais. Dentre os sintomas, a mialgia é a condição musculoesquelética predominante (em 42% dos casos), seguida pela artralgia (10%) e espasmos musculares (9%). A náusea é o evento adverso gastrointestinal mais comum (19%), seguida por diarreia (11%) e dor abdominal (10%) (HOLLINGWORTH et al., 2016).

5 | ADMINISTRAÇÃO DE EZETIMIBA COMBINADA À ESTATINA

A terapia com estatinas configura-se como padrão ouro no tratamento da dislipidemia (NIEDZIELSKI et al., 2020). No entanto, apesar de uma grande proporção da população de países desenvolvidos ser elegível para tratamento para redução lipídica, muitos indivíduos com alto risco cardiovascular não são capazes de atingir sua meta de LDL-C somente com estatina de alta intensidade. Como se não bastasse, muitos pacientes se queixam de sintomas atribuídos à intolerância às estatinas (MA et al., 2019). Dessa forma, a ezetimiba combinada com estatinas configura-se como uma alternativa eficaz tanto para redução lipídica quanto para atenuação de efeitos adversos (SUZUKI et al., 2013, YU et al., 2020). A partir do mecanismo de ação da ezetimiba, já abordado na seção anterior, diversos estudos que comparam a monoterapia de estatina à combinação desta com a ezetimiba foram realizados (MA et al., 2019).

Portanto, as opções atuais para os pacientes intolerantes à estatina incluem o uso

de uma dose mais baixa, mas tolerada, de uma estatina e a adição ou troca para ezetimiba ou ainda outras terapias sem estatina (MORIARTY et al., 2015). Constatou-se que a adição de ezetimiba à estatina parece ser mais eficaz na redução das concentrações de LDL-C e TC do que a estratégia de dobrar a dose de estatina. Além da maior eficácia, a terapia conjugada apresentou-se como mais bem tolerada (YU et al., 2020). Alinhadamente, as combinações de dose fixa melhoram a adesão ao medicamento, devendo esta combinação ser útil para pacientes que não conseguem atingir seus alvos lipídicos (MA et al., 2019). A terapia combinada também reduz o risco de eventos cardiovasculares em comparação com a monoterapia com estatina (NUßBAUMER et al., 2016).

Torna-se relevante notar que as doses utilizadas em diversos estudos resultaram da adição de 10 mg de ezetimiba por dia a doses de atorvastatina de 10, 20 ou 40 mg. A despeito da segurança desta combinação não ter sido estabelecida, não há interação medicamentosa adversa entre os dois constituintes. Cabe observar que os benefícios da conjugação, em termos de eficácia clínica, extrapolam os benefícios dos dois medicamentos usados separadamente. Ademais, outra alternativa para a intolerância às estatinas, apresentou-se por meio do uso de inibidores de PCSK9, tais como alirocumab e evolocumab (MA et al., 2019).

6 I INTRODUÇÃO DO EVOLOCUMAB COMO TERAPIA ALTERNATIVA À ESTATINA PARA HIPERCOLESTEROLEMIA

Em 2006, a literatura reportou relatórios iniciais associando variantes genéticas de perda de função, com prejuízo da atividade da PCSK9 e decorrentes reduções de LDL-C e proteção contra doença cardiovascular aterosclerótica ao longo da vida. Em contrapartida, mutações de ganho de função da PCSK9 resultou em um fenótipo semelhante ao da hipercolesterolemia familiar (HF). Tais descobertas impulsionaram o desenvolvimento de anticorpos contra PCSK9, dentre eles alirocumab e evolocumab, atualmente disponíveis no mercado (KARATASAKIS et al., 2017, ALHAJRI et al., 2017, SCHMIDT et al., 2017). Nesse cenário, resultados encorajadores levaram à aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 2015, do uso destas medicações como adjuvantes à dieta e à dosagem máxima tolerada de estatinas em pacientes com HF e doença cardiovascular clínica aterosclerótica (ALHAJRI et al., 2017).

Alinhadamente, em 2016, o *American College of Cardiology* estabeleceu o consenso de que os inibidores da PCSK9 devem ser considerados como terapia de primeira e segunda linha para pacientes com doença cardiovascular clínica aterosclerótica e/ou com níveis de LDL-C ≥ 190 mg / dL devido a causas não modificáveis e/ou que não alcançaram redução ideal de LDL-C (<50% ou <70-100 mg / dL) durante tratamento com dosagem máxima tolerada de estatina (KARATASAKIS et al., 2017). Concomitantemente, Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Europeia de Aterosclerose

(EAS) para o Manejo de Dislipidemias, em 2016, recomendam uso de inibidor de PCSK9 como opção terapêutica farmacológica para hipercolesterolemia em pacientes de risco muito alto ou com LDL-C persistentemente alto mesmo mediante tratamento com dosagem máxima tolerada de estatina em combinação com ezetimiba ou intolerantes à estatina. As mesmas diretrizes sinalizam que o tratamento com anticorpo PCSK9 deve ser considerado em pacientes com HF ou doença cardiovascular (KARATASAKIS et al., 2017).

7 | MECANISMO DE AÇÃO E EFICÁCIA DO EVOLOCUMAB

A PCSK9 é sintetizada e secretada pelos hepatócitos, sendo capaz de ligar-se ao receptor de LDL-C na superfície destas células hepáticas (LDLR), promovendo internalização e degradação da lipoproteína de baixa densidade. Nesse contexto, a redução do LDLR na superfície reduz a absorção de partículas de LDL e aumenta a concentração de LDL-C no sangue. Por isso, inibidores de PCSK9 conseguem diminuir o LDL-C sérico (KARATASAKIS et al., 2017, SCHMIDT et al., 2017). Ademais, os fármacos são administrados por via subcutânea a cada duas ou quatro semanas. Nesse caso, a meia-vida relatada é seis a sete dias, com diferenças mínimas devido ao local de administração (abdômen ou braço), sendo que LDL-C atinge seu nível mais baixo em 15 dias (ALHAJRI et al., 2017).

Acerca da eficácia do fármaco, pode-se observar os resultados encontrados no ensaio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) que foi um estudo que randomizou 27 564 adultos de 40 a 85 anos com doença cardiovascular aterosclerótica clínica e valores de LDL-C >70 mg / dL, em terapia com estatina, para receber evolocumab ou placebo. Tal pesquisa teve o objetivo de analisar desfechos cardiovasculares, obtendo uma redução de 15% de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável ou revascularização coronária (KARATASAKIS et al., 2017).

Torna-se igualmente digno de nota, a revisão sistemática que analisou 15 estudos comparativos dos fármacos aqui abordados. Dentre do conjunto analisado, 8 estudos, compreendendo 4782 participantes, compararam inibidores da PCSK9 e placebo, identificando diminuição do LDL-C em 53,86% dos pacientes que receberam o medicamento (IC 95% de 58,64-49,08). Adicionalmente, dois estudos compararam evolocumab e ezetimiba, encontrando redução do LDL-C em 30,20% (IC 95% 34,18-26,23) para usuários do primeiro fármaco. Outros cinco estudos identificaram redução do LDL-C em 39,20% (IC 95% 56,15- 22,26) ao comparar o uso de inibidor da PCSK9 à administração de ezetimiba combinada a estatina SCHMIDT et al. (2017).

Por fim, um ensaio clínico controlado e randomizado também evidenciou o evolocumab como opção terapêutica promissora para hipercolesterolemia, uma vez que não foram elucidadas as reações adversas relatadas com o uso de estatinas tanto na administração isolada como combinada a outras terapias hipolipemiantes (NISSEN et al., 2016).

8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A combinação da estatina com ezetimiba demonstrou redução dos níveis de LDL e dos efeitos adversos. Ademais, o evolocumab tem se configurado como uma nova alternativa promissora de tratamento hipolipemiante na própria medida em que se apresenta igualmente eficiente e com menos efeitos adversos. Mas, dada a relevância clínica, estudos dentro dessa temática merecem continuidade.

REFERÊNCIAS

- 1- ALHAJRI, Lamia et al. **The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review.** Ther Adv Cardiovasc Dis, Dubai, v. 11, n. 5, p. 155-169, fev. 2017
- 2- BADARIN, Firas et al. **Impact of Ezetimibe on Atherosclerosis: Is the Jury Still Out?** Mayo Clin Proc, Rochester, v. 84, n. 4, p. 353–361, abril. 2009.
- 3- CZIRAKY, Mark et al. **Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting.** J Clin Lipidol, Chicago, v. 7, n. 2, p. 102-108, jun. 2013
- 4- HOLLINGWORTH, Samantha et al. **Ezetimibe: Use, costs, and adverse events in Australia.** Cardiovascular Therapeutics, Woolloongabba, v. 35, p. 40-46, ago. 2016.
- 5- KARATASAKIS, Aris et al. **Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials.** J Am Heart Assoc, Minneapolis, v. 6, n. e006910, p. 1-9, out. 2017.
- 6- KIM, Soo et al. **Ezetimibe ameliorates steatohepatitis via AMP activated protein kinase-TFEB-mediated activation of autophagy and NLRP3 inflammasome inhibition.** Autophagy, Yonsei, v. 13, n. 10, p. 1767–1781, set. 2017.
- 7- KIORTSIS et al. **Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity.** Atherosclerosis, Londres, v. 195, n. 1, p. 7-16, set. 2007.
- 8- MA, Ya-Bin et al. **Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia.** Expert Opin Pharmacother, Tongji, v. 20. n. 8, p. 917-928, jun. 2019.
- 9- MARTINS, Ignez et al. **Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito em população da área metropolitana da região Sudeste do Brasil: II – Dislipidemias.** Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 30, n.1, p. 75-84, out. 1996.
- 10- MOßHAMMER Dirk; SCHAEFFELER Elke; SCHWAB Matthias; MÖRIKE Klaus. **Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects.** British Journal of Clinical Pharmacology, Tübingen, v. 78, n. 3. 2014.
- 11- MORIARTY, Patrick et al. **Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial.** J Clin Lipidol, Kansas City, v. 9. n. 6, p. 758-769, nov-dez. 2015.

- 12- NIEDZIELSKI, Mateusz et al. **New possible pharmacological targets for statins and ezetimibe.** Biomed Pharmacother, Lodz, v. 129, p. 1-7, jun. 2020.
- 13- NISSEN, Steven et al. **Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial.** JAMA, Amsterdam, v. 315, n. 15, p. 1580-90, abril. 2016.
- 14- NUßBAUMER et al. **Ezetimibe-Statin Combination Therapy.** Dtsch Arztebl Int, v. 113, n. 26, p. 445-453.2016.
- 15- PEDRO-BOTET Juan; CLIMENT Elisenda; BENAIGES David. **Muscle and statins: from toxicity to the nocebo effect.** Expert Opinion on Drug Safety, Barcelona, v. 18, n. 7. 2019.
- 16- PHAN, Binh et al. **Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update.** Vasc Health Risk Manag, Sterling, v. 8, p. 415–427, jul. 2012.
- 17- SCHMIDT et al. **PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (Review).** Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 4, p. 1-115. 2017.
- 18- SUZUKI, Hiromichi et al. **Comparative efficacy and adverse effects of the addition of ezetimibe to statin versus statin titration in chronic kidney disease patients.** Ther Adv Cardiovasc Dis, Saitama, v. 7, n. 6, p. 306-315, maio. 2013.
- 19- TOMASZEWSKI Michal; STEPIÉN Karolina M.; TOMASZEWSKA Joanna; CZUCZWAR Stanislaw J. **Statin-induced myopathies.** Pharmacological Reports, Lublin, v. 64, n. 4. 2011.
- 20- YU, Min et al. **Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature.** Lipids Health Dis, Yuanjiagang, v. 4, n. 1, p. 1, jan. 2020.

ANÁLISE GENÉTICA DA ESTENOSE AÓRTICA SUPRAVALVULAR NA SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN E SUA INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 18/06/2021

Júlia Dourado Silva dos Santos

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – UNICEPLAC
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/4505408683962260>

Cecília Mendonça Miranda

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – UNICEPLAC
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3608843636149388>

Natalia Rincon Arruda Daguer Damasceno

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – UNICEPLAC
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/9772346049032873>

Paloma Gonçalves Pimenta da Veiga Neves

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – UNICEPLAC
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/1032683311006303>

Rebecca Maria Esteves Barbosa Siqueira

Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – UNICEPLAC
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/173210855386293>

Valter Kuymijan

Universidade Estadual de Londrina
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/5856090170759996>

RESUMO: A Síndrome de Williams-Beuren (SWB) é um distúrbio genético autossômico dominante caracterizado por dismorfologias faciais típicas e cardiopatias que acometem aproximadamente 1 em 10 mil pessoas; determinada pela deleção gênica contígua hemizigótica de aproximadamente 1,5 a 1,8 Mb no cromossomo 7q11-23, região que abrange 27 genes da elastina. A deficiência da elastina, responsável pela distensibilidade da aorta, acomete o sistema cardiovascular. Com isso, objetivou-se uma revisão literária para analisar a genética da estenose aórtica supra- valvular (EAS) na SWB e sua intervenção cirúrgica, que é necessária em alguns casos. Foi realizada uma revisão literária com buscas no PubMed/MEDLINE e SciELO, utilizando os descritores (“williams syndrome” AND “chromosome 7”) pesquisados no MeSh e no DeCs. Como resultado, os efeitos típicos da SWB são EAS, que acomete cerca de 70% dos pacientes; estenose da artéria pulmonar e coarctação; e prolapso da válvula mitral. A haploinsuficiência e a deleção da elastina são responsáveis pela morbimortalidade mais significativa. Outrossim, os principais acometimentos são explicados pelo crescimento circunferencial anormal das artérias. Dessarte, as intervenções cirúrgicas são indicadas nos casos de EAS por lesão progressiva, caracterizada pelo aumento no gradiente de pressão do ventrículo esquerdo devido à hipoplasia da aorta ascendente, podendo ocorrer risco de morte súbita. Reportou-se que 21 pacientes com EAS na SWB necessitaram de intervenção cirúrgica. A taxa de mortalidade variou entre 0-26% e sobrevida de 95-98% em

5 anos. Como conclusão, a EAS é a má formação mais encontrada na SWB e a cirurgia de reparo apresenta baixa taxa de mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Estenose Aórtica Supravalvular, Síndrome de Williams-Beuren, Cromossomo 7.

GENETIC ANALYSIS OF SUPRAVALVULAR AORTIC STENOSIS IN WILLIAMS-BEUREN SYNDROME AND ITS SURGICAL INTERVENTION

ABSTRACT: Williams-Beuren Syndrome (WBS) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by typical facial dysmorphologies and heart diseases that affect approximately 1 in 10,000 people, determined by contiguous hemizygotic gene deletion of approximately 1.5 to 1.8 Mb at the chromosome 7q11-23, which is a region that covers 27 elastin genes. Elastin deficiency is responsible for aortic distensibility and affects the cardiovascular system. Thus, the purpose of this research is to make a literary review to analyze the genetics of supravalvular aortic stenosis (SVAS) in WBS and its surgical intervention, which is necessary in some cases. A literary review was conducted with searches in PubMed/MEDLINE and SciELO, using the descriptors (“williams syndrome” AND “chromosome 7”) searched in MeSh and DeCs. As a result, the typical effects of WBS are SVAS, which affects about 70% of patients; pulmonary artery stenosis and coarctation; and mitral valve prolapse. Haploinsufficiency and elastin gene deletion are responsible for the most significant morbidity and mortality. Moreover, the main involvements are explained by the abnormal circumferential growth of the arteries. Thusly, surgical interventions are indicated in cases of SVAS by progressive injury characterized by an increase in the pressure gradient of the left ventricle due to hypoplasia of the ascending aorta, and there is a risk of sudden death. It was reported that 21 patients with SVAS in WBS required surgical intervention. The mortality rate ranged from 0 to 26% and the survival rate ranged from 95 to 98% in 5 years. In conclusion, SVAS is the most frequent malformation found in WBS and the repair surgery has a low mortality rate.

KEYWORDS: Supravalvular Aortic Stenosis, Williams-Beuren Syndrome, Chromosome 7.

REFERÊNCIAS

1. ROSSI, N. F.; MORETTI-FERREIRA, D.; GIACHETI, C. M. Genética e linguagem na síndrome de Williams-Beuren: uma condição neuro-cognitiva peculiar. **PróFono Revista de Atualização Científica**. Volume 18, Número 3, p.331-338, São Paulo, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pfono/a/FqhLCb96bL4p8DwsnNPXBd/?lang=pt&format=pdf>>. Acessado em: 23 de fevereiro, 2021.
2. SCHUBERT, C. The Genomic Basis Of The Williams – Beuren Syndrome. **Cellular and Molecular Life Sciences**. Volume 66, p. 1178-1197, abril, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00018-008-8401-y>>. Acessado em: 23 de fevereiro, 2021.
3. SUGAYA, S. M. M.; MOISÉS, R. L.; WAGENFUR, J.; IKARI, N. M.; ABE, K. T.; LEONE, C.; SILVA, C. A. A.; CHAUFFAILLE, M. L. L. F.; KIM, C. A. Síndrome de Williams-Beuren. Anomalias Cardiovasculares em 20 Pacientes Diagnosticados pela Hibridização *In Situ* por Fluorescência. **Arq Bras Cardiol**. Volume 81, Exemplar 5, p. 462-467, São Paulo, 2003. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/2003/8105/81050003.pdf>>. Acessado em: 23 de fevereiro, 2021.

4. TWICE, Mark. Williams Syndrome. **Pediatric Anesthesia**. Volume 29, Exemplar 5, p. 483-490, fevereiro, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/pan.13620>>. Acesso em: 23 de fevereiro, 2021.

5. YUAN, S. Congenital Heart Defects in Williams **Syndrome The Turkish Journal of Pediatrics**. Volume 59, Exemplar 3, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.24953/turkped.2017.03.001>>. Acessado em: 23 de fevereiro, 2021.

CAPÍTULO 8

ANEURISMA INFECTADO SECUNDÁRIO À ENDOCARDITE INFECCIOSA: UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 03/06/2021

Thayná Barbosa de Oliveira

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana -
FASEH
Vespasiano - Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0003-4969-5213>

Natasha Kelly de Souza

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(Faseh)
Belo Horizonte - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1501311719650631>

Marina Teixeira de Sousa

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH)
Vespasiano, MG
<https://orcid.org/0000-0002-5241-6580>

Gabriel Debortoli Fernandes

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH)
Vespasiano, MG
<https://orcid.org/0000-0001-7184-1497>

Filipe Evangelista Silva Santos

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH)
Vespasiano - Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-4042-3003>

Amanda de Castro Villela

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH)
Belo Horizonte - Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-3501-3800>

Fabianny de Lima Pereira

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH)
Nova Lima - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/3031376451925669>

Luiz Henrique Ferreira da Mata

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH)
Vespasiano - Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0003-2863-1368>

Bárbara Letícia Andrade Vieira

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH)
Vespasiano - Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0001-9750-6312>

Bárbara de Lourdes Gurgel

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
(FASEH)
Confins - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4234455763337017>

Yalle Dulce de Almeida Torres

IMES - Instituto metropolitano de ensino
superior
Ipatinga - MG
<http://lattes.cnpq.br/5669975705576414>

Lineu de Campos Cordeiro Neto

Universidade Federal de São João Del Rei
Belo Horizonte - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7226163346439295>

RESUMO: Aneurisma micótico ou infectado é uma dilatação anormal na parede arterial, resultante de um processo tromboembólico,

tendo como etiologia uma infecção bacteriana, fúngica ou viral. Por ser uma complicação secundária a uma infecção, o aneurisma pode ser negligenciado durante o diagnóstico e tratamento da doença, mesmo sendo um quadro clínico de alta morbimortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Aneurisma micótico, endocardite infecciosa.

INFECTED ANEURYSM SECONDARY TO INFECTIOUS ENDOCARDITIS: A CASE REPORT

ABSTRACT: Mycotic or infected aneurysm is an abnormal dilatation of the arterial wall, resulting from a thromboembolic process, and its etiology is a bacterial, fungal or viral infection. As it is a secondary complication of an infection, the aneurysm can be neglected during the diagnosis and treatment of the disease, even though it is a disease with high morbidity and mortality.

KEYWORDS: Mycotic aneurysm, infective endocarditis.

OBJETIVO

Apresentar o relato de uma paciente do sexo feminino com aneurisma micótico como complicação de uma endocardite infecciosa.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de um relato de caso, conduzido no Hospital Odilon Behrens em Belo Horizonte, MG. Foi realizado um estudo de caráter qualitativo por meio da revisão de literatura nas bases de dados UpToDate e Scielo e Pubmed. Foram utilizados descritores em português e seus correspondentes em inglês: “mycotic aneurysm”, “infective endocarditis”. Dentre a gama de literatura encontrada, foram selecionados 5 artigos. Fontes e descritores foram selecionados sem delimitar seu ano de publicação.

INTRODUÇÃO

Um aneurisma infectado é resultado de uma dilatação local da parede arterial e lesão do tecido devido a uma infecção, e pode ser formado a partir da infecção de um aneurisma previamente existente ou pela infecção arterial causando a dilatação focal. O quadro clínico nem sempre é evidente, o que leva ao retardo diagnóstico e, conseqüentemente, demora a iniciar o tratamento.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 48 anos, deu entrada ao pronto atendimento do Hospital Odilon Behrens (HOB), com quadro de cefaleia súbita, de forte intensidade, sem precedentes. Na abordagem clínica, solicitou-se uma ressonância magnética (RM) de crânio, a qual

mostrou um aneurisma sacular na bifurcação da artéria cerebral média à direita, associada a pequenos abscessos intraparenquimatosos, com realce leptomeníngeo. A paciente foi internada para investigação de provável causa de aneurisma micótico. À internação, apresentou duas amostras de hemoculturas positivas para *Streptococcus* beta-hemolítico não A, B. Realizou-se ecocardiograma transesofágico, que confirmou vegetação de 6mm em valva mitral. Após exames, se deu início ao tratamento com Ceftriaxona e Gentamicina. Houve uma resposta clínico-laboratorial muito favorável, com melhora completa do quadro neurológico, sem necessidade de abordagem cirúrgica. Quinze dias após a alta hospitalar, a paciente evoluiu com dor abdominal aguda intensa, que a motivou procurar novamente o hospital. No exame clínico, não apresentou alterações, entretanto os exames laboratoriais mostraram elevação do lactato, chamando atenção da equipe médica assistente. Realizou-se angiotomografia de abdome e pelve, que revelou densidade ovalada hipogástrica, anterior, à veia cava inferior, em relação ao ramo da artéria mesentérica superior (medindo 24x26x32mm), preenchido pelo meio de contraste, o que sugeriu aneurisma sacular com trombo periférico, também, compatível com aneurisma micótico, devido à história recente da paciente. Posteriormente, houve abordagem cirúrgica pela equipe de cirurgia vascular, apresentando boa evolução clínica. A paciente obteve alta após nova verificação de critérios de cura da endocardite infecciosa.

DISCUSSÃO

Aneurisma é definido como uma dilatação arterial focal, e podem ser classificados em verdadeiros e falsos ou pseudoaneurismas. Os aneurismas verdadeiros envolvem todas as três camadas da parede arterial (íntima, média e adventícia). Já um aneurisma falso, ou pseudo-aneurisma, é uma coleção de sangue ou hematoma que extravasa para fora da artéria, mas é confinado pelo tecido circundante. Aneurismas pré-existentes podem se tornar secundariamente infectados, mas a degeneração aneurismática da parede arterial, também, pode ser o resultado de infecção que pode ser devido à bacteremia ou embolização séptica, como no caso do aneurisma micótico. (Spelman, 2021).

Os aneurismas micóticos são raros e potencialmente letais se não forem diagnosticados precocemente e podem se desenvolver na artéria saudável, embora seja mais comum em artérias previamente lesadas. (Muñoz, 2018) Os germes mais frequentemente envolvidos são *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* e bactérias gram-negativas, embora, em pacientes imunodeficientes e usuários de drogas intravenosas, qualquer germe oportunista pode ser encontrado. Na era pré-antibiótica, o *Streptococcus pneumoniae* era uma causa frequente de aneurismas infectados, mas se tornou raro com a criação da penicilina. Infecções fúngicas também podem ocorrer, principalmente em pacientes imunossuprimidos, em tratamento para uma doença fúngica ou que possuem diabetes mellitus.

As principais etiologias dos aneurismas micóticos são inoculação bacteriana direta, que pode se dar acidentalmente, por iatrogenia (resultado de dispositivos de monitorização invasivos, acesso percutâneo para cateterismo cardíaco ou outras intervenções invasivas), devido a uso de drogas injetáveis com agulhas não estéreis ou por um trauma (ferimento por arma de fogo, por exemplo); disseminação bacteriana devido a uma lesão da camada íntima da artéria, placa aterosclerótica ou aneurisma prévio, que se justifica pelo fato de a lesão arterial diminuir a resistência do tecido proporcionando maior facilidade no deslocamento de bactérias para camadas arteriais mais profundas, podendo resultar em infecção local, perfuração, supuração ou aneurisma; infecção por contiguidade; e êmbolo séptico, que pode ocluir o lúmen do vaso, gerando infecção e dilatação arterial focal. Pessoas em estados imunodeprimidos, aterosclerose, infecções prévias, principalmente endocardite infecciosa, lesão arterial e aneurismas pré existentes possuem maior risco de desenvolverem aneurisma infectado.

Os aneurismas superficiais, mais comuns na artéria femoral, se apresentam classicamente como uma massa dolorosa, pulsátil e crescente, juntamente com características sistêmicas de infecção como, por exemplo, febre. Já em aneurismas mais profundos, a palpação pode não ser possível, sendo que a febre de origem desconhecida pode ser a única manifestação e visualização só possível em exame de imagem, o que leva a um diagnóstico tardio. Com isso, alguns permanecerão sem diagnóstico até a ruptura (Spelman, 2021). A presença de um aneurisma infectado, em alguns casos, pode ser mascarada por uma infecção base, que pode se apresentar com sintomas mais proeminentes. A presença de infecção tecidual, como celulite, abscesso ou tromboflebites, associados à topografia de grandes vasos deve levantar a suspeita de aneurisma infectado. Em caso de infecção de aneurismas de vasos cerebrais, principalmente no contexto de endocardite, as manifestações clínicas envolvem acidente vascular cerebral e hemorragia subaracnóide.

A partir de uma história clínica sugestiva e achados no exame físico compatíveis com o quadro, devem ser realizados exames laboratoriais e de imagem para confirmar o diagnóstico de aneurisma infectado. Os achados laboratoriais podem incluir elevação de glóbulos brancos, de marcadores inflamatórios, que inclui a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), e hemocultura positiva. A hemocultura deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de aneurisma infectado, porém caso o exame não venha positivo, não é suficiente para descartar a presença de aneurisma infectado. O diagnóstico definitivo da existência do aneurisma é feito através do achado no exame de imagem, através principalmente da angiografia por Tomografia Computadorizada (TC), que além de confirmar a existência do aneurisma, avalia também o estado da circulação sanguínea no local. Os achados na angiografia por TC incluem presença de aneurisma, inflamação tecidual em volta do vaso, aneurisma com ar intraluminal ou ao redor do vaso (que sugere a presença de microorganismos infecciosos), presença de fluido perivascular.

Caso após o exame de imagem haja dúvida da presença de aneurisma infectado, um outro exame de imagem pode ser realizado em um curto intervalo de tempo, uma vez que a infecção do aneurisma leva a um rápido alargamento da dilatação focal.

O tratamento dos aneurismas infectados, em sua maioria, consiste em antibioticoterapia e desbridamento cirúrgico, com remoção de todo o tecido infectado ou necrótico, que pode ser acompanhado ou não de revascularização, que depende do estado de perfusão tecidual no local.

O antibiótico de escolha deve se basear no microorganismo infectante mais provável, levando em consideração a forma de contaminação do paciente. O uso da vancomicina juntamente com um antibiótico com cobertura para bactérias gram negativas, como ceftriaxone e fluoroquinolona, pode ser feito antes da obtenção do resultado da hemocultura. Não há tempo estabelecido para o uso da antibioticoterapia nesses pacientes, porém a estimativa média do tratamento é em torno de seis semanas. Deve-se levar em conta a resposta do indivíduo ao tratamento, como estabilidade hemodinâmica, cessação da febre, contagem de glóbulos brancos ou outros sintomas sistêmicos associados à infecção, competência imunológica do paciente, o agente infeccioso e o local da infecção.

CONCLUSÕES

Destaca-se a importância do conhecimento e da investigação diagnóstica de aneurismas micóticos, em pacientes com histórico de infecção sistêmica recente e sintomas sugestivos, como a presença de dor súbita abdominal, assim como presença de massa dolorosa e pulsátil. É um quadro potencialmente grave, em que a detecção precoce e instituição do tratamento devido pode levar a um desfecho positivo da patologia, diminuindo assim a morbimortalidade do paciente.

REFERÊNCIAS

BADDOUR, L. M.; et al. **Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association**. *Circulation - American Heart Association scientific statements*, V. 132, n. 15, p. 1435-1486, out. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373316/>. Acesso em: 29 mai 2021.

HERNANDEZ, R. M. J.; GONZALEZ, C. A.; JIMENEZ, A. A. **Mycotic Aneurysm of the Aortic Arch**. *Rev. Esp. de Cardiol. Salamanca, Espanha*, 2005, v. 58, n. 8, p. 991-994, ago. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053837/>. Acesso em: 30 Abr. 2021.

MUÑOZ, L. M.; et al. **Aneurisma micótico de aorta abdominal por *Listeria monocytogenes***. *Rev Esp Quimioterapia, Zaragoza*, 2018, v.31, n. 3, p. 293-294, jul. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166251/> Acesso em: 30 jun 2021.

SPELMAN, D. **Overview of infected (mycotic) arterial aneurysm.** In: Calderwood, S. B; Eidt, J. F; Mills, J. L. *UpToDate*. Waltham, Mass. UpToDate, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infected-mycotic-arterial-aneurysm>. Acesso em: 01 jun. 2021.

WILSON, W. R.; et al. **Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association.** Clinical statements and guidelines - American Heart Association scientific statement. v. 134, n. 20, p. 412-460, nov. 2016. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000457?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em: 29 mai. 2021.

ARTIGO DE REVISÃO SOBRE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: O DIAGNÓSTICO E MANEJO PRECOCES SÃO DETERMINANTES PARA UM BOM PROGNÓSTICO

Data de aceite: 01/09/2021

Elisa Gutman Gouvea

Aluno da graduação em Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e presidente da Liga Acadêmica de Neurociências (LANEC) da UNIRIO

Karina Lebeis Pires

Professora de Clínica Médica e Neurologia da UNIRIO e Coordenadora do Ambulatório de Doenças Neurológicas Raras do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

RESUMO: As Porfirias Hepáticas Agudas (PHAs) são um grupo de doenças hereditárias raras e heterogêneas, de herança autossômico dominante, em que há deficiência enzimática parcial no fígado, em uma das oito enzimas da via biossintética do heme levando ao acúmulo de precursores tóxicos. A Porfiria Aguda Intermitente (PAI) é a mais comum das PHAs e se manifesta por quadro neurovisceral agudo inespecífico, acometendo especialmente mulheres em idade fértil. A crise aguda porfírica é desencadeada por diversos fatores, como uso de certos medicamentos, álcool e tabagismo e, nas mulheres, a fase lútea do ciclo menstrual, podendo ser grave e potencialmente fatal. O diagnóstico é muitas vezes desafiador, devido a raridade da doença e natureza inespecífica dos sintomas. Todavia, o tratamento das crises agudas mostra-se eficaz, com o desenvolvimento atual de novas terapias não só para a fase aguda,

mas também para prevenção das crises. Esta revisão provê uma visão geral da fisiopatologia, sintomatologia, diagnóstico, terapêutica e manejo a longo prazo dos pacientes com PAI, destacando os avanços realizados nos últimos anos para reconhecimento, tratamento e prevenção de novas crises nos pacientes afetados por essa condição.

PALAVRAS-CHAVE: Porfiria hepática aguda, porfiria aguda intermitente.

ABSTRACT: Acute hepatic porphyria (AHPs) are a group of rare and heterogeneous autosomal dominant hereditary diseases in which there is a partial enzyme deficiency in the liver, in one of the eight enzymes of the heme biosynthetic pathway leading to the accumulation of toxic organic compounds. Acute Intermittent Porphyria (AIP) is the most common of AHPs and is manifested by a nonspecific acute neurovisceral condition, affecting especially women of childbearing age. The acute porphyric attack is triggered by several factors, such as the use of certain drugs, alcohol and smoking and, in women, the luteal phase of the menstrual cycle, which can be severe and potentially fatal. The diagnosis is often challenging due to the rarity of the disease and unspecific nature of the symptoms. However, the treatment of the acute attack is effective, with the current development of new therapies not only for the acute phase, but also for prevention of attacks. This review provides an overview of the pathophysiology, symptomatology, diagnosis, therapeutics and long-term management of patients with AIP, highlighting the advances made in recent years for recognition, treatment and

prevention of new crises in patients affected by this condition.

KEYWORDS: Acute hepatic porphyria, acute intermittent porphyria.

INTRODUÇÃO

As PHA são um grupo de doenças hereditárias raras e heterogêneas, de caráter autossômico dominante em sua maioria¹. Cada porfiria resulta de deficiência parcial em uma das oito enzimas da via biossintética do heme, levando ao acúmulo de compostos orgânicos chamados porfirinas^{1, 2}. As PHA são aquelas em que a deficiência enzimática ocorre no fígado e se manifestam com sintomas neuroviscerais agudos, que podem ser esporádicos ou recorrentes^{2,3}. Cada PHA é distinta, mas elas têm em comum o acúmulo de precursores do heme que são neurotóxicos. Em menor grau, pode cursar com manifestações cutâneas, como erupção vesical fotossensível ou hipertricose³.

A porfiria hepática aguda mais grave e mais prevalente é a PAI, doença autossômica dominante com baixa penetração clínica, que acomete especialmente mulheres em idade reprodutiva, causada por deficiência na terceira enzima da biossíntese da hemácia, hidroximetilbilano sintase (HMBS), resultando na superprodução de precursores tóxicos de heme no fígado⁴. A PAI é definida por crises agudas potencialmente fatais, caracterizadas por dor abdominal intensa e ampla gama de sintomas neurológicos e psiquiátricos⁵. A longo prazo, a AIP pode causar complicações como câncer de fígado primário, hipertensão ou insuficiência renal⁴. A prevalência da alteração genética é de aproximadamente ~1 em 1700 indivíduos, embora a penetração clínica da doença seja muito baixa (1%)⁶.

A raridade e a natureza inespecífica dos sinais e sintomas da PAI podem muitas vezes levar a diagnósticos errados de outras condições mais comuns, como endometriose, gastroenterite viral, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e apendicite. Consequentemente, numa perspectiva global, os pacientes com PHA podem levar até 15 anos para ter diagnóstico confirmado, com o risco de problemas como incapacidade física, dor crônica e alterações psiquiátricas⁷.

A PAI é doença rara, grave e potencialmente fatal⁸, com poucas opções de tratamento estabelecidas e de terapias que previnam o desenvolvimento de doenças sintomáticas e complicações a longo prazo⁴. Nesta revisão destaca-se os avanços realizados nos últimos anos para reconhecimento, tratamento e prevenção de novas crises nos pacientes afetados por essa condição potencialmente fatal.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial de PAH é de aproximadamente 1 em 50.000 indivíduos. A PAI é o tipo mais comum de PHA, com a prevalência de mutações genéticas de ~ 1 em 1675 indivíduos e a prevalência clínica relatada de 5 a 10 em 100.000 indivíduos^{3,9}. Porém, por ser uma doença rara com múltiplos fenótipos, sua prevalência é difícil de avaliar¹⁰. Portanto,

a informação sobre a prevalência de PAI é mais frequentemente baseada em estimativas¹¹.

Uma vez que a PAI é uma doença autossômica dominante, não são esperadas diferenças sexuais em portadores de genes, mas a maioria dos estudos relatam que os ataques agudos afetam as mulheres com muito mais frequência do que os homens, especialmente em sua idade reprodutiva^{3,12,13}. Em um estudo feito nos Estados Unidos, em mulheres com porfiria aguda intermitente, 47% relataram sintomas pré-menstruais graves, 17% relataram ter experimentado ataques agudos durante a gravidez e 42% relataram piora dos sintomas após terem iniciado pílulas anticoncepcionais orais¹³.

Cerca de 70% dos pacientes que possuem a mutação da PAI não manifestam sinais da doença, o que sugere o caráter de baixa penetrância e multifatorial da “crise porfírica”⁴. No entanto, em famílias com PAI conhecida, a penetração foi estimada em cerca de 23%⁴.

FISIOPATOLOGIA

A PAI é causada pela deficiência da terceira enzima da biossíntese heme, a HMBS, com a redução da atividade enzimática total em até 50%¹⁴. Geneticamente, é um distúrbio autossômico dominante resultante de mutações no gene HMBS, que está localizado na região cromossômica 11q24.1-24.2¹¹. A atividade enzimática restante deriva da presença de um alelo normal que expressa a proteína selvagem e qualquer atividade residual da enzima afetada¹⁴. Homozigotos ou heterozigotos compostos com PAI são extremamente raros e estão associados à doença neurodegenerativa crônica⁴.

A heme é sintetizada principalmente em células eritropoiéticas e células do fígado, e desempenha um papel essencial na síntese de hemoproteínas, como hemoglobina, mioglobina, catalase, e peroxidase, que são importantes para o transporte de oxigênio e para as reações de oxidação-redução¹⁵. ALAS (ácido 5-aminolevulínico sintase) é a enzima que controla o primeiro passo na biossíntese heme e codificada por dois genes diferentes: ALAS1 (expressa em todas as células humanas) e ALAS2 (expressa apenas em eritróides). ALAS1 atua como a enzima limitante de taxa na via de síntese de heme no fígado e pode ser controlada por heme através de ciclo de regulação feedback negativo, como heme para regular negativamente a transcrição de ALAS1⁶. A deficiência parcial da atividade do HMBS pode dificultar a síntese de heme e o mecanismo de regulação negativa pode levar ao acúmulo excessivo de precursores de heme, como o ácido δ-aminolevulínico (ALA) e porphobilinogen (PBG) nos tecidos, o que pode desencadear ataques agudos⁶.

Esta porfiria torna-se ativa quando a transcrição ALAS1 ou a atividade da ALA sintase em hepatócitos são induzidas, direta ou indiretamente, por fatores endógenos ou exógenos, tais como flutuações hormonais durante o ciclo menstrual, jejum, infecção, estresse, tabagismo, álcool ou exposição a drogas porfirinogênicas^{9,16}.

Flutuações hormonais durante o ciclo menstrual desempenham um papel importante nas manifestações clínicas da porfiria, pois os hormônios esteróides sexuais das mulheres

atuam como indutores na biossíntese do heme¹⁷.

Substâncias metabolizadas pelo sistema enzimático CYP450 no fígado, podem resultar na transcrição aumentada de CYP450 e ALAS1 através de receptores nucleares que ligam uma sequência reguladora de resposta a fármacos de ação cis, denominados elementos fármaco-responsivo do ALAS (ADRES)¹⁸. O jejum, atuando através do receptor nuclear peroxissoma proliferador-ativado receptor-alfa (PPAR α) e o PPAR-gama coativador-1 alfa (PGC-1 α), também pode induzir uma regulação transcricional direta do ALAS1 hepático¹⁹. A abundância exacerbada de heme intracelular diminui a estabilidade do mRNA ALAS1, inibe a absorção de pré-ALAS em mitocôndrias e reduz a estabilidade da proteína ALAS1 mitocondrial¹⁸. Todos estes fatores afetam a via de produção de heme, e levam ao acúmulo excessivo de precursores tóxicos da heme^{17,18,19}.

Apesar do mecanismo não ser completamente entendido, a literatura sugere que muitos desses precursores são neurotóxicos e, dessa forma, são responsáveis pelas manifestações neuropsiquiátricas da doença¹⁷. Uma das hipóteses é que o acúmulo de ALA pode afetar a função normal do ácido γ -aminobutírico (GABA) no sistema nervoso, devida à similaridade estrutural entre ALA e o GABA²⁰. O excesso de ALA leva à pronunciada atividade da heme oxigenase, o que leva à desregulação do sistema colinérgico, aumenta o estresse oxidativo e afeta a atividade e expressão de óxido nítrico sintases. Esse sistema diminui a atividade dos neurônios gabaérgicos e aumenta a liberação de glutamato²¹.

Até agora, identificou-se um total de 421 mutações diferentes no gene HMBS¹⁷. No entanto, a herança da PAI não segue o padrão autossômico dominante clássico, mas sim um padrão de herança oligogênico ou poligênico com modificadores ambientais que afetam a atividade residual ou a estabilidade da enzima mutante^{11,22,23}. Por esse motivo, pacientes com a mesma mutação apresentam manifestações clínicas de gravidade variável²³.

MANIFESTAÇÕES E FORMAS CLÍNICAS

A PAI sintomática é muito rara na infância, com início dos sintomas ocorrendo em geral entre a idade de 15 e 40 anos²⁴. A doença se manifesta principalmente através de crises neuroviscerais agudas. A crise tipicamente se inicia com dor abdominal grave e generalizada, com frequência acompanhada por náuseas, vômitos, distensão, constipação ou diarreia. A dor também possui poucos achados do exame físico característicos de condições inflamatórias, como apendicite^{6,7,15}.

O envolvimento periférico, autonômico e do sistema nervoso central (SNC) são comuns na PAI. Crises graves podem levar à neuropatia periférica, mais comumente polineuropatia axonal, com sintomas de hipoestesia, dor neuropática por acometimento das fibras finas e parestesia assimétrica, com início proximal e dos membros superiores. A parestesia pode progredir, especialmente em uma crise avançada, levando à paralisia respiratória podendo muitas vezes ser confundida com Síndrome de Guillain-Barré^{7,25,26}.

O envolvimento do SNC pode causar alterações no estado mental, convulsões, vasoespasmos cerebrais inexplicáveis com áreas de isquemia, síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES); Acidente vascular cerebral hemorrágico, depressão, agitação, insônia e ansiedade^{21,26}. Sintomas psiquiátricos graves como psicose, alucinações e delírio são raros¹⁸. O envolvimento hipotalâmico pode causar a síndrome da produção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH), levando à hiponatremia^{7,25}.

As manifestações do sistema nervoso autônomo incluem taquicardia, hipertensão e disfunção vesical com retenção ou incontinência urinária^{6,15}. Esses ataques podem ser desencadeados por fatores hormonais, como aqueles relacionados ao ciclo menstrual, drogas, ingestão de baixas calorias, estresse físico/mental e infecções²⁷.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações clínicas das porfirias agudas são inespecíficas, mesmo quando graves, e assim, muitos pacientes permanecem sem diagnóstico ou são diagnosticados como tendo outras condições médicas ou cirúrgicas¹³.

A dor abdominal difusa é um dos sintomas mais comuns da prática clínica, tendo como principais diagnósticos diferenciais da PAI as desordens primariamente abdominais, como endometriose, abdome agudo e doença inflamatória intestinal²⁶.

A partir dos sintomas neurológicos, o principal diagnóstico diferencial a se pensar é a Síndrome de Guillain-Barré, devido ao quadro de paralisia aguda flácida e disautonomia aguda. No entanto, a PAI costuma cursar com comprometimento bulbar importante e evolui para insuficiência respiratória de forma mais rápida e proeminente. A paralisia aguda flácida também pode levar à suspeita de crise miastênica, botulismo e mielite transversa aguda²⁶.

A neuropatia dolorosa de fibras finas possui como diagnóstico diferencial a Doença de Fabry, amiloidose, vasculite, diabetes e neuropatia paraneoplásica. As alterações neuropsiquiátricas estão presentes em tumores cerebrais, encefalopatias auto-imunes e outras doenças neurometabólicas hereditárias²⁶.

Pacientes não diagnosticados com porfiria podem ser considerados como dependentes químicos ao pedir alívio efetivo da dor grave, muitas vezes sendo considerados não dignos de acompanhamento adicional⁷.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser suspeitado a partir de combinações de sintomas neuroviscerais inespecíficos nas três grandes categorias seguintes, denominadas “tríade clássica”: (a) dor abdominal grave; (b) neuropatia periférica; © envolvimento do sistema nervoso central e autônomo²⁵;

No entanto, a “tríade clássica” ou outra combinação de sintomas inespecíficos não

podem, por si só, ser diagnósticos de porfiria aguda. Na prática clínica, o diagnóstico é muitas vezes descartado quando pacientes com “sintomas clássicos” são devidamente testados⁷.

A PAI deve ser considerada como diagnóstico diferencial na presença de dor abdominal, sintoma mais comum, associada a situações como: sintomas sugestivos de acometimento do sistema nervoso central, periférico ou autonômico; durante a crise o paciente possuir fatores de risco característicos como ser do sexo feminino, estar na fase lútea do período menstrual, ter feito uso de medicações conhecidas por precipitarem crise (TABELA 1). Todavia, esses fatores nem sempre estão presentes². Também deve-se pensar em PAI quando a investigação inicial de causas para dor abdominal vier inconclusiva⁷. Outros achados da doença incluem urina avermelhada ou marrom, devido ao excesso de porfirinas ou porfobilina, respectivamente²⁶.

Realizar o screening para PAI é relativamente simples e utiliza testes que são amplamente disponíveis, de forma qualquer clínico pode realizar a investigação a partir da suspeição, sem necessidade da presença de um especialista⁷.

A abordagem recomendada consiste em realizar testes de primeira linha para o rastreio e considerar outros testes como segunda linha, a utilizar apenas quando um teste de primeira linha é positivo⁷.

Os testes de rastreio incluem medição da urina de PBG, porfirinas totais e creatinina utilizando uma amostra isolada de urina ou em urina de 24h^{16,21}. A excreção de PBG é geralmente 10-20 vezes o limite superior de referência na urina durante ataques agudos de PAI²⁸. A ALA urinária é frequentemente medida com o PBG, ou após a elevação do PBG ser encontrada, sendo cerca da metade do valor do PBG. Porém, é menos sensível para o diagnóstico de PAI⁷. A maioria dos pacientes com PAI permanecem com os níveis de ALA e PBG altos mesmo em remissão, muitas vezes por anos após uma crise aguda, o que aumenta o desafio da avaliação clínica desses pacientes²⁹. Por esse motivo, estes testes visam estabelecer se um paciente com sintomas inespecíficos compatíveis tem ou não porfiria aguda, no entanto, estes achados laboratoriais por si só não estabelecem uma crise aguda em andamento²⁵.

Os testes de segunda linha incluem testes abrangentes usando a mesma amostra de urina com elevação substancial de PBG, além de sangue colhido antes da administração da hemina e uma amostra fecal. Plasma e porfirinas fecais são geralmente normais ou apenas ligeiramente elevados na PAI^{25,28}.

A confirmação da doença por meio da identificação da mutação patogênica familiar é agora considerada padrão para o diagnóstico^{2,25,28}. Recomenda-se o teste genético preditivo de parentes saudáveis, para que os indivíduos predispostos possam ser aconselhados a reduzir o risco de desenvolver crises agudas³⁰.

No entanto, é difícil estabelecer uma clara correlação genótipo-fenótipo na PAI³⁰, pois tem sido demonstrado que a tolerância para fatores desencadeantes difere mesmo

entre membros da mesma família com a mesma mutação¹¹.

Portadores de mutação HMBS que, durante sua vida, nunca experimentaram sintomas de PAI, podem ainda apresentar níveis altamente elevados de ALA e PBG, indicando doença metabolicamente ativa, porém assintomática³¹.

TRATAMENTO

O tratamento pode ser iniciado uma vez que o diagnóstico é estabelecido. As fases da terapia incluem o tratamento do ataque agudo, prevenção de ataques e monitoramento de complicações a longo prazo⁷.

A hospitalização é geralmente necessária, pois facilita o tratamento de sintomas graves, manifestações do SNC, a infusão de terapias intravenosas e monitoramento da respiração, eletrólitos e estado nutricional. Com efeito, a admissão aos cuidados intensivos é justificada se a capacidade vital for comprometida^{2,25}.

A abordagem terapêutica de primeira linha para ataques agudos é baseada em carga de carboidratos e hemoterapia intravenosa para inibir a transcrição hepática ALAS1. Recomenda-se que os pacientes, em vigência de alterações sugestivas de aumento dos metabólitos causadores da porfiria, façam uso de infusão endovenosa lenta de glicose de 300-400g/dia, cujo efeito consiste na inibição da enzima ALA sintetase e assim diminuir a produção dos metabólitos tóxicos que se acumulariam nos passos subseqüentes da cadeia metabólica^{4,6,25,32}. Essa infusão pode ser feita em ambiente hospitalar e, após a mesma, estando o paciente em bom estado geral, sem fraqueza motora ou sinais disautonômicos significativos, é possível continuar a reposição da glicose em domicílio, procurando-se incrementar o aporte calórico com 200g via oral e realização de dieta rica em carboidratos^{4,25}. A monitorização rigorosa dos eletrólitos é necessária porque os efeitos de diluição de grandes volumes de água livre podem contribuir para a hiponatremia. Um regime de nutrição parenteral mais completo é às vezes necessário para ataques prolongados que prejudicam a ingestão oral^{7,25,28}.

Para pacientes com sintomas graves não responsivos à infusão e ingestão oral de glicose, ou com sinais de neuropatia motora, é imprescindível o uso da hemina (3-4mg/kg/dia). A hemina é considerada mais eficaz do que a glicose e age como bloqueador bioquímico da via metabólica, produzindo-se um feedback negativo no fígado, evitando-se, assim, o aumento dos precursores do heme^{4,32}. Faz-se necessário que o clínico reconheça os sintomas que indiquem piora da crise, como hiponatremia, crises convulsivas e fraqueza muscular, para que se administre a hemina em tempo hábil²⁵.

O uso de hemina para a prevenção de crises, através de infusões semanais ou quinzenais não é bem estabelecido. Estudos recentes mostram que a dose repetida de hemina pode ter efeitos adversos no fígado, além do desenvolvimento de sobrecarga de ferro, pois a hemina contém 9% de ferro em peso^{12,33,34}. Portanto, a ferritina sérica deve

ser medida em pacientes que recebem tratamento profilático ou hemina frequente, em intervalos de 3 a 6 meses ou após cada ~ 12 doses². A hemoterapia prolongada ou repetida também leva à possível diminuição da eficácia da hemina, pela indução da oxigenase hepática 1, o que causa aumento da atividade da ALAS1, perpetuando um padrão de cronicidade e aumentando a frequência de crises^{12,33,34}.

O tratamento das dores abdominais deve ser feito com medicações não porfirinogênicas, como a clorpromazina ou outros fenotiazínicos. Essas medicações são eficientes também no combate a outros sintomas que podem estar associados a uma crise aguda ou descompensação metabólica decorrente do aumento das porfirias como ansiedade, náuseas e vômitos².

O quadro álgico também é efetivamente combatido com o uso de narcóticos como codeína, meperidina ou morfina. A hiperatividade adrenérgica deve ser controlada com beta-bloqueadores. Ansiedade e insônia podem ser tratadas com doses baixas de benzodiazepínicos⁷.

Embora ainda controverso^{25,28}, o uso via oral da cimetidina, quando o tratamento com a hematina não estiver disponível, aparenta ser útil em crises de porfiria por inibição da rota metabólica da P-450, podendo evitar o estresse hepático que leva ao aumento dos precursores do heme⁷.

Mulheres com crises cíclicas relacionadas ao ciclo menstrual, podem prevenir os ataques usando análogos do hormônio de liberação de gonadotrofina (Gnrh) ou utilizando uma dose baixa de anticoncepcional hormonal. A ooforectomia e a histerectomia não devem ser consideradas a menos que haja outra indicação. As mulheres tratadas com sucesso com um análogo de Gnrh estão no risco para a osteoporose, que pode ser evitada pelo estrogênio suplementar².

No caso de indivíduos com PAI com crises agudas fortes e recorrentes, o transplante de fígado tem sido utilizado como tratamento de último recurso³⁵. Nas PHAs, o fígado é a principal fonte de superprodução de precursores de heme e o transplante de fígado corrige o defeito metabólico, normalizando a excreção de ALA e PBG⁴. Embora esses pacientes ganhem uma melhor qualidade de vida, não é uma intervenção sem desafios ou risco, e há também uma limitação nos doadores disponíveis³⁶.

Givosiran é uma terapia de RNA de interferência (RNAi) que utiliza RNA sintético (siRNA) para reduzir o RNA mensageiro do ALAS1 hepático conjugado com N-acetilgalactosamina (NAG) para direcionar a molécula para específico ao fígado uma vez que este possui receptores para o NAG. Esse medicamento atua nas crises agudas e também no tratamento profilático de pacientes portadores de PAI, sendo introduzido na prática clínica para tratar pacientes gravemente afetados com crises agudas recorrentes^{4,37}. Esse medicamento foi aprovado nos Estados Unidos em 2019 e em julho de 2020, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para seu uso em adultos com PHA. Esta terapia de siRNA requer acompanhamento de perto da função renal, enzimas

hepáticas, lipase e homocisteína dos pacientes em uso^{4,37}.

O acompanhamento a longo prazo dos pacientes com porfiria é pautado na prevenção das crises. A educação do paciente e a identificação de fatores que possam desencadeá-la é muito importante na prevenção^{25,38}. Sempre que possível, os medicamentos conhecidos por não serem seguros em porfirias agudas devem ser interrompidos (TABELA 1). As drogas consideradas seguras na PAI incluem aspirina, atropina, glucocorticoides, insulina, analgésicos narcóticos, penicilina e derivados, fenotiazinas, ranitidina, Inibidores de Recaptação Seletivos da Serotonina, estreptomicina, gabapentina, vigabatrina, levetiracetam, lamotrigina e bromidas^{7,38}.

Pacientes com PAI sintomática devem ser acompanhados pelo menos anualmente, e com maior frequência se estiverem recebendo tratamento profilático ou continuarem a ter crises agudas. Após a internação crise aguda, uma consulta de acompanhamento deve ocorrer no prazo de um mês para reavaliação dos fatores precipitantes, medidas preventivas e manejo da dor e outros sintomas².

PROGNÓSTICO

O prognóstico em geral é bom, principalmente naqueles pacientes que conseguem evitar fatores desencadeantes da crise aguda e nos que recebem pronto tratamento durante as exacerbações^{25,38}.

Um pequeno subgrupo de pacientes, cerca de 5%, sofre ataques agudos recorrentes, geralmente definidos como >4 ataques agudos por ano¹². Esses pacientes, muitos dos quais são mulheres mais jovens, tipicamente têm uma carga de doença elevada e qualidade de vida diminuída, devido a crises agudas, dor crônica, fadiga, ansiedade e depressão^{39,40,41}. Estes pacientes devem evitar dietas com restrição de carboidratos ou jejum prolongado, mantendo uma ingestão oral satisfatória para manutenção do peso com acompanhamento nutricional adequado. Também devem cessar o etilismo, o tabagismo e o uso de drogas ilícitas^{25,38}.

Pacientes com dor crônica podem necessitar de medicação diária para dor e estão em risco de dependência de opiáceos. Estes pacientes devem ser encaminhados para um especialista em tratamento da dor para um tratamento ideal^{2,41}.

Portadores de mutação HMBS, sintomática e assintomática, têm um risco aumentado de câncer hepático primário (carcinoma hepatocelular ou colangiocarcinoma) em comparação com a população em geral, sendo recomendado rastreio anual/ bianual, como a ultrassonografia do fígado, após os 50 anos de idade⁴².

Ademais, a prevalência de hipertensão arterial sistêmica, injúria renal e hepática, condições psiquiátricas e convulsões são significativamente maiores em pacientes com PAI do que na população geral, pareada por idade e sexo¹³.

CONCLUSÃO

A PAI é uma doença autossômica dominante de baixa penetrância, clinicamente heterogênea, que afeta vários sistemas e requer uma abordagem multidisciplinar para evitar morbidade significativa e diminuição da qualidade de vida. É uma desordem de difícil reconhecimento por ser rara e ter sintomas não específicos, mesmo quando estes são potencialmente fatais. O diagnóstico precoce e preciso é importante porque o tratamento específico é eficaz e está disponível. Estas recomendações para a suspeita clínica, diagnóstico, tratamento e acompanhamento a longo prazo dos pacientes servem para estabelecer um padrão de cuidados para os pacientes com PAI. Porém, por se tratar de uma doença com manifestações clínicas amplamente variáveis, a conduta deve sempre ser individualizada para cada paciente a partir das manifestações e respostas clínicas específicas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- 1 - BADMINTON Michael., et al.; Porphyrins and Porphyrias. In Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 8th ed.; RIFAI, Nader, et al., Eds.; Elsevier: St. Louis, MO, USA, 2018; pp. 776–880.
- 2 - BALWANI, Manisha; WANG, Bruce; ANDERSON, Karl E.; BLOOMER, Joseph R.; BISSELL, D. Montgomery; BONKOVSKY, Herbert L.; PHILLIPS, John D.; DESNICK, Robert J.. Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*, [S.L.], v. 66, n. 4, p. 1314-1322, 4 set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29313>.
- 3 - KOTHADIA J.P., LAFRENIERE K., SHAH J.M. Acute Hepatic Porphyria. 2021. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearlsPMID: 30725863.
- 4 - BUSTAD, Helene J. et al. Acute Intermittent Porphyria: an overview of therapy developments and future perspectives focusing on stabilisation of hmbcs and proteostasis regulators. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 675, 12 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22020675>.
- 5 - CHEN, Brenden et al. International Porphyria Molecular Diagnostic Collaborative: an evidence-based database of verified pathogenic and benign variants for the porphyrias. *Genetics In Medicine*, [S.L.], v. 21, n. 11, p. 2605-2613, 10 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-019-0537-7>.
- 6 - SOLARES, Isabel et al. High Prevalence of Insulin Resistance in Asymptomatic Patients with Acute Intermittent Porphyria and Liver-Targeted Insulin as a Novel Therapeutic Approach. *Biomedicines*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 255, 5 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9030255>.
- 7 - ANDERSON, Karl E. et al. Acute hepatic porphyrias: current diagnosis & management. *Molecular Genetics And Metabolism*, [S.L.], v. 128, n. 3, p. 219-227, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.07.002>.
- 8 - SCOTT, Lesley J. et al. Givosiran: first approval. *Drugs*, [S.L.], v. 80, n. 3, p. 335-339, fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01269-0>.

- 9 - BESUR, Siddesh et al. Acute Porphyrias. *The Journal Of Emergency Medicine*, [S.L.], v. 49, n. 3, p. 305-312, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.04.034>.
- 10 - SPIRITOS, Zachary et al. Acute Intermittent Porphyria: current perspectives and case presentation. *Therapeutics And Clinical Risk Management*, [S.L.], v. 15, p. 1443-1451, dez. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s180161>.
- 11 - MA, Liyan et al. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria. *Intractable & Rare Diseases Research*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 196-204, 31 out. 2020. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA). <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2020.03082>.
- 12 - ELDER, George et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, [S.L.], v. 36, n. 5, p. 849-857, 1 nov. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9544-4>.
- 13 - BONKOVSKY, Herbert L. et al. Acute Porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *The American Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 127, n. 12, p. 1233-1241, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.036>.
- 14 - BADMINTON, M. N. et al. Molecular mechanisms of dominant expression in porphyria. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 277-286, maio 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-005-8050-3>.
- 15 - KARIM, Zoubida et al. Porphyrias: a 2015 update. *Clinics And Research In Hepatology And Gastroenterology*, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 412-425, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.009>.
- 16 - STEIN, Penelope E. et al. Update review of the acute porphyrias. *British Journal Of Haematology*, [S.L.], v. 176, n. 4, p. 527-538, 16 dez. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14459>.
- 17 - FU, Yibao et al. Systematically Analyzing the Pathogenic Variations for Acute Intermittent Porphyria. *Frontiers In Pharmacology*, [S.L.], v. 10, n. 13, p. 10-18, 13 set. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01018>.
- 18 - BESUR, Siddesh et al. Acute Porphyrias. *The Journal Of Emergency Medicine*, [S.L.], v. 49, n. 3, p. 305-312, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.04.034>.
- 19 - HANDSCHIN, Christoph; LIN, Jiandie; RHEE, James; PEYER, Anne-Kathrin; CHIN, Sherry; WU, Pei-Hsuan; MEYER, Urs A.; SPIEGELMAN, Bruce M.. Nutritional Regulation of Hepatic Heme Biosynthesis and Porphyria through PGC-1 α . *Cell*, [S.L.], v. 122, n. 4, p. 505-515, ago. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.040>.
- 20 - TRACY, Jennifer A. et al. Porphyria and its neurologic manifestations. *Neurologic Aspects Of Systemic Disease Part II*, [S.L.], p. 839-849, 2014. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-7020-4087-0.00056-5>.
- 21 - DUQUE-SERRANO, Laura et al. Psychiatric Aspects of Acute Porphyria: a comprehensive review. *Current Psychiatry Reports*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 16-15, jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-018-0867-1>.

- 22 - LENGLET, Hugo et al. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. *Human Molecular Genetics*, [S.L.], v. 27, n. 7, p. 1164-1173, 17 jan. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddy030>.
- 23 - FRAUNBERG, Mikael von Und Zu et al. Clinical and Biochemical Characteristics and Genotype-Phenotype Correlation in 143 Finnish and Russian Patients With Acute Intermittent Porphyria. *Medicine*, [S.L.], v. 84, n. 1, p. 35-47, jan. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000152455.38510.af>.
- 24 - BALWANI, Manisha et al. Acute Intermittent Porphyria in children: a case report and review of the literature. *Molecular Genetics And Metabolism*, [S.L.], v. 119, n. 4, p. 295-299, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.10.005>.
- 25 - ANDERSON, Karl E. et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of the Acute Porphyrias. *Annals Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 142, n. 6, p. 439, 15 mar. 2005. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010>.
- 26 - SOUZA, Paulo Victor Sgobbi de et al. Acute hepatic porphyrias for the neurologist: current concepts and perspectives. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S.L.], v. 79, n. 1, p. 68-80, jan. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20200096>.
- 27 - BONKOVSKY, Herbert L. et al. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). *Molecular Genetics And Metabolism*, [S.L.], v. 128, n. 3, p. 213-218, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.03.002>.
- 28 - WHATLEY, Sharon D et al. Diagnostic Strategies for Autosomal Dominant Acute Porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the hmb5, cpox, or ppox gene. *Clinical Chemistry*, [S.L.], v. 55, n. 7, p. 1406-1414, 1 jul. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2008.122564>.
- 29 - MARSDEN, Joanne T et al. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *Journal Of Clinical Pathology*, [S.L.], v. 67, n. 1, p. 60-65, 1 ago. 2013. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201367>.
- 30 - BAUMANN, K. et al. Penetrance and predictive value of genetic screening in acute porphyria. *Molecular Genetics And Metabolism*, [S.L.], v. 130, n. 1, p. 87-99, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.02.003>.
- 31 - FLODERUS, Ylva et al. Variations in Porphobilinogen and 5-Aminolevulinic Acid Concentrations in Plasma and Urine from Asymptomatic Carriers of the Acute Intermittent Porphyria Gene with Increased Porphyrin Precursor Excretion. *Clinical Chemistry*, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 701-707, 1 abr. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.058198>.
- 32 - STEIN, Penelope et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Annals Of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, [S.L.], v. 50, n. 3, p. 217-223, maio 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0004563212474555>.
- 33 - SCHMITT, C. et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *Journal Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 284, n. 1, p. 78-91, 26 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12750>.

- 34 - WILLANDT, Barbara et al. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyría: a case series. *Jimd Reports*, [S.L.], p. 77-81, 2015. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/8904_2015_458.
- 35 - SINGAL, Ashwani K. et al. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 1082-1089, 29 jul. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27086>.
- 36 - MALINZAK, Elizabeth B. et al. Perioperative Challenges in Liver Transplantation for a Patient With Acute Intermittent Porphyria. *Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia*, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 2716-2720, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.11.045>.
- 37 - SCOTT, Lesley J. et al. Givosiran: first approval. *Drugs*, [S.L.], v. 80, n. 3, p. 335-339, fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01269-0>.
- 38 - SCHWAMBACH, Felipe Wolff et al. PROFIRIA AGUDA: o que precisamos saber. *Revista Médica da Ufpr*, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 15, 31 mar. 2014. Universidade Federal do Parana. <http://dx.doi.org/10.5380/rmu.v1i1.40681>.
- 39 - GOUYA, Laurent et al. EXPLORE: a prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. *Hepatology*, [S.L.], v. 71, n. 5, p. 1546-1558, 7 nov. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30936>.
- 40 - NEELEMAN, Rochus A. et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 809-817, 19 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-018-0178-z>.
- 41 - NAIK, Hetanshi et al. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: a qualitative study. *Molecular Genetics And Metabolism*, [S.L.], v. 119, n. 3, p. 278-283, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.08.006>.
- 42 - BARAVELLI, C. M. et al. Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study. *Journal Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 282, n. 3, p. 229-240, 20 jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12646>.

TABELA 1

Medicamentos que não devem ser administradas no paciente com porfiria:

Medicamentos que não devem ser administradas no paciente com porfiria		
Álcool	Carbamazepina	CarisoprodoL
Clonazepam (altas doses)	Meprobamato, mebutamato e tibutamato	Diclofenaco e outros AINES
Griseofulvina	Mefenitoína	Danazol
Pirazinamida	Metiprilona	Metoclopramida

Fenitoína	Acido valpróico	Rifampicina
Progesterona e outros progestágenos sintéticos	Succinimidas (etosuximide e metsuximide)	Pirazolonas (aminopirina and antipirina)
Primidona	Sulfonamidas	Barbitúricos
Ergotamínicos	Estrógenos	Glutetimida

ATRESIAS INTESTINAIS: CONTRIBUIÇÃO DA EMBRIOLOGIA PARA O MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 17/06/2021

André Bastazini Lopes de Oliveira

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba-PR

<http://lattes.cnpq.br/0629081597525991>

Marcella Gomes de Oliveira

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba-PR

<http://lattes.cnpq.br/6576287554839557>

Leila Grisa Telles

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba-PR

<http://lattes.cnpq.br/2257971950400410>

Mariana Schenato Araujo Pereira

Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba-PR

<http://lattes.cnpq.br/2822170332084172>

RESUMO: As atresias intestinais são um grupo de má formações obstrutivas congênicas que podem ocorrer no duodeno, jejuno, íleo ou cólon. A incidência global das atresias intestinais varia desde 1:1000 até 1:5000 nascidos vivos. No Brasil, elas são a segunda causa mais frequente de obstrução intestinal no período neonatal. Nas últimas décadas foram desenvolvidas pesquisas para melhor compreensão dessa patologia de causas, geralmente, não definidas. O termo atresia é usado para denotar completa oclusão do lúmen intestinal, resultado de defeitos na recanalização

das estruturas ou defeitos na vascularização das mesmas. Nesse sentido, percebe-se que a formação do intestino é um processo complexo e que pode sofrer deformidades. Assim, o objetivo deste trabalho é elencar as particularidades das atresias intestinais e também o diagnóstico e tratamento cirúrgico dos pacientes acometidos. A metodologia utilizada foi a pesquisa bibliográfica, que foi realizada em livros técnicos científicos e artigos retirados de base de dados online relacionados aos distúrbios de formação do trato gastrointestinal durante o período embriológico. **PALAVRAS-CHAVE:** Atresia; intestino primitivo; embriologia.

INTESTINAL ATRESIA: CONTRIBUTION OF THE EMBRYOLOGY FOR THE CLINICAL AND SURGICAL MANAGEMENT

ABSTRACT: Intestinal atresias are a group of congenital abnormalities of the digestive system which can occur in the duodenum, jejunum, ileum or colon. The global incidence of the intestinal atresias may differ from 1:1000 to 1:5000 live births. In Brazil, they are the second most frequent cause of intestinal obstruction in the neonatal period. In the last decades, new researches have been trying to comprehend this disease that still has an undefined physiopathology. The term atresia is used to denote complete occlusion of the intestinal lumen, resulting in defects in the recanalization or in the vascularization of the structures. In this regard, it's notable that the bowel formation is a complex process that is susceptible to suffer abnormalities. Therefore, the purpose of this article is to list the particularities of

the intestinal atresias and also the diagnose and treatment of the affected patients. The used method was a bibliographic research conducted in technical books and articles from online database related to digestive system embryologic abnormalities.

KEYWORDS: Atresia; primitive gut ; embryology.

1 | INTRODUÇÃO

As atresias intestinais são um grupo de má formações obstrutivas congênitas que podem ocorrer no duodeno, jejuno, íleo ou cólon. No Brasil, elas são a segunda causa mais frequente de obstrução intestinal no período neonatal. Nas últimas décadas foram desenvolvidas pesquisas para melhor compreensão dessa patologia de causas, geralmente, não definidas. Nesse sentido, percebe-se que a formação do intestino é um processo complexo e que pode sofrer deformidades. Assim, o objetivo deste trabalho é elencar as particularidades das atresias intestinais e também o diagnóstico e tratamento cirúrgico dos pacientes acometidos.

2 | MÉTODO

Durante a elaboração desse trabalho utilizou-se pesquisa bibliográfica em livros técnicos e artigos científicos sobre o tema. Levando em conta o objeto desse estudo, forma abordados artigos das seguintes bibliotecas virtuais: Scielo, Pubmed e SCIRP. Os descritores para realização dessa pesquisa são indexados pela plataforma DeCS/MeSH , são eles: atresia, atresia intestinal e anormalidades do sistema digestório. Os critérios de inclusão foram artigos com tema central de distúrbios de formação do trato gastrointestinal durante o período embriológico.

3 | RESULTADOS

A origem do sistema digestório humano é o intestino primitivo, constituído histologicamente pelo endoderma e o mesoderma esplâncnico circunjacente. A diferenciação do intestino depende da interação entre esses dois tecidos embrionários. O intestino primitivo pode ser dividido em 3 partes: intestino anterior, responsável pela formação do esôfago, estômago e duodeno, além do fígado, aparelho biliar e pâncreas; intestino médio, que forma as partes de jejuno e íleo do intestino delgado e o início do cólon e, por fim, o intestino posterior, do qual porções finais do cólon são formadas. Uma das características evidentes durante a formação de algumas regiões do sistema digestório, inclusive o intestino, é o processo de proliferação epitelial, resultando na obliteração do lúmen. Em seguida são formados vacúolos que subsequentemente coalescem, e então formam, enfim, o lúmen da estrutura. A origem das atresias é desconhecida, mas existem teorias que explicam a ausência de luz nas porções do intestino. Além do mais, existem

classificações para os diferentes tipos de atresia. Na tipo I, o bloqueio é pela presença de um diafragma ou uma membrana mucosa na porção intestinal; no tipo II, há um cordão fibroso unindo as extremidades do intestino; no tipo IIIa, ocorre uma separação completa entre as extremidades intestinais e uma falha no mesentério em forma de V; já no IIIb há também uma separação completa das extremidades do intestino, porém o íleo terminal é curto e tem uma forma helicoidal; o tipo IV é representado por atresias múltiplas em todo o intestino. Entre as possíveis maneiras de diagnosticar essas patologias, pode-se apontar a história no pré-natal de poliidrânio como um sinal de alguma obstrução no trato gastrointestinal. A confirmação do diagnóstico pode ser dada por uma radiografia do abdome e a presença de bolhas gasosas pode ser sugestivo de obstrução. Vômitos biliosos em recém-nascidos também são um forte indício de obstrução intestinal congênita. Outro método de diagnóstico consiste em medir as concentrações séricas de alfafetoproteína (AFP) do líquido amniótico, já que ela é produzida pelo fígado fetal e vai para a circulação materna. Caso o feto apresente alguma anomalia, os níveis de AFP aumentam no líquido amniótico e no soro materno. Por fim, as intervenções médicas nessas patologias envolvem o tratamento unicamente por via cirúrgica, que deve ser realizado o mais brevemente devido ao risco eminente de necrose intestinal. O tratamento cirúrgico consiste em examinar o intestino por completo verificando se não existem atresias múltiplas, identificar a porção atrésica e anastomosar as partes antes não comunicantes. O prognóstico de recém nascidos submetidos às cirurgias depende diretamente da área atrésica, todavia, na maioria dos casos, eles apresentam melhora significativa na função intestinal.

4 | CONCLUSÃO

A atresia intestinal é uma patologia com etiologia desconhecida e bastante frequente entre os nascidos vivos brasileiros. É fundamental um diagnóstico rápido e preciso em razão do elevado risco do quadro do paciente evoluir a óbito. A compreensão da doença contemplando o desenvolvimento embriológico intestinal é importante uma vez que a conduta médica irá partir do reconhecimento da especificidade de cada caso para então tratá-lo. Assim, reconhecer aspectos do desenvolvimento embriológico, diagnóstico e tratamento das atresias intestinais contribui para o eficaz manejo clínico e cirúrgico do paciente.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Stephen D. ; STANTON, Michael P. Malrotation and intestinal atresias. **Early Human Development**, v. 90, n. 12, p. 921–925, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448782/>>. Acesso em: 06 Set. 2019.

DYKSTRA, Gerben. Intestinal Atresia. **Archives of Surgery**, v. 97, n. 2, p. 175, 1968. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/567320>>. Acesso em: 06 Set. 2019.

FIGUEIRÊDO, Sizenildo da Silva *et al*, Atresia do trato gastrointestinal: avaliação por métodos de imagem, **Radiologia Brasileira**, v. 38, n. 2, p. 141–150, 2005.

JOÃO GILBERTO MAKSOUD, **Cirurgia pediátrica**, Rio De Janeiro: Livraria E Editora Revinter Ltda, 2003.

LANGMAN, Jan *et al*, **Embriologia médica**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

MOORE, Keith L; T V N PERSAUD ; TORCHIA, Mark G, **Embriologia clínica**, Barcelona: Elsevier, Cop, 2020.

TRÖBS, Ralf-Bodo, Duodenal Atresia-Tandler’s “Epithelial Plug Stage” Revisited, **Open Journal of Pediatrics**, v. 09, n. 01, p. 103–110, 2019.

VIRGONE, C. *et al*, Accuracy of prenatal ultrasound in detecting jejunal and ileal atresia: systematic review and meta-analysis, **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 45, n. 5, p. 523–529, 2015.

AVANÇOS FARMACÊUTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Matheus de Oliveira Favaretto

Acadêmico do Curso de Medicina,
UNICESUMAR
PIVIC / UniCesumar
Maringá (PR)

Eduarda Zimmermann Ribas

Acadêmica do Curso de Medicina,
UNICESUMAR
PIVIC / UniCesumar
Maringá (PR)

Sandra Cristina Catelan-Mainardes

Orientadora, Mestre, Docente, Pesquisadora da
UNICESUMAR

RESUMO: A doença de Alzheimer (DA) é classificada como um tipo de demência, considerada uma síndrome crônica, progressiva e irreversível. Com a progressão da doença ocorre uma deterioração mental e declínio cognitivo, o que afeta as habilidades de memória, pensamento e comportamento do indivíduo. As suas causas ainda não são conhecidas, mas uma das teorias seria a diminuição nas sinapses devido a perda do neurotransmissor acetilcolina. Devido o aumento progressivo da expectativa de vida no país, houve um aumento proporcional nas doenças neurodegenerativas, sendo a mais frequente a doença de Alzheimer. Esse crescimento do número de doentes impulsionou um avanço nas pesquisas científicas relacionadas aos tratamentos para a doença. Atualmente, os tratamentos são apenas

sintomatológicos, tentando retardar a doença e melhorar a qualidade de vida do enfermo, sendo esses tratamentos avaliados pela sua efetividade em relação aos efeitos adversos que eles podem provocar. As principais drogas oferecidas no mercado para a DA são sintéticas e procuram suprir a deficiência na neurotransmissão colinérgica cortical. Os anticolinesterásicos mais utilizados atualmente são a rivastigmina, a galantamina e o donepezil, que possuem efeitos colaterais aceitos pelos pacientes. Entretanto, a busca por outros tipos de medicamentos está sendo explorada, incluindo novos medicamentos sintéticos e medicamentos naturais. Durante um longo período, o SUS disponibilizou inibidores de acetilcolinesterase (AChE) apenas na sua forma farmacêutica sólida (comprimidos ou cápsulas), no entanto, a partir de 2018 ficou disponível também um medicamento em forma de patch transdérmico.

PALAVRAS-CHAVE: Demência; comprometimento cognitivo; acetilcolinesterase; nova terapêutica.

ADVANCES IN PHARMACEUTICAL TREATMENTS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is classified as a type of dementia, considered a chronic, progressive and irreversible syndrome. As the disease progresses, mental deterioration and cognitive decline occur, which affects the individual's memory, thought and behavior skills. Its pathogenesis is not fully understood, but one of the theories would be the decrease in synapses due to the loss of the neurotransmitter acetylcholine. Given the progressive increase

in life expectancy in the country, there was a proportional increase in neurodegenerative diseases, the most frequent being Alzheimer's disease. This growth in the number of patients spurred an advance in scientific research related to treatments for the disease. Currently, treatments are only symptomatic, trying to delay the disease and improve the patient's quality of life, and these treatments are evaluated for their effectiveness taking into consideration the adverse effects they might cause. The main drugs offered on the market for AD are synthetic and seek to supply the deficiency in cortical cholinergic neurotransmission. The most commonly used anticholinesterases are rivastigmine, galantamine and donepezil, which have side effects accepted by patients. However, other compounds are being explored, including new synthetic and natural medication. For a long period, Brazil's universal health System (SUS) provided acetylcholinesterase (AChE) inhibitors only in its solid pharmaceutical form (tablets or capsules), however, as of 2018, a drug in the form of a transdermal patch was also available.

KEYWORDS: Dementia; cognitive impairment; acetylcholinesterase; novel therapeutics.

1 | INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é classificada como um tipo de demência, considerada uma síndrome crônica, progressiva e irreversível. Com o avanço da doença ocorre uma deterioração mental e declínio cognitivo, o que afeta as habilidades de memória, pensamento e comportamento do indivíduo (LOURENÇO, 2017; LEI et al, 2020). O quadro clínico é dividido em forma inicial, com algumas alterações na memória e personalidade, seguido das formas moderada e grave, e finalmente, a terminal, onde o indivíduo já se encontra restrito ao leito (SANTOS et al., 2020).

A fisiopatologia da DA ainda não é muito bem elucidada, no entanto, existem três hipóteses principais que procuram esclarecer o desenvolvimento da doença. Uma delas, a hipótese colinérgica, é caracterizada pela diminuição de sinapses colinérgicas no sistema nervoso central, principalmente, no córtex cerebral, amígdala, hipocampo e sistema límbico. Outra hipótese, a amilóide, consiste no desenvolvimento da doença por deposição de agregados de peptídeos β -amilóide no cérebro e vasos sanguíneos cerebrais, levando a formação de placas neuríticas que causam neurotoxicidade. A última hipótese está relacionada com a proteína Tau, principal constituinte do citoesqueleto neuronal. Ocorre uma hiperfosforilação dos filamentos desta proteína, desnaturando-a, assim formando emaranhados neurofibrilares. As duas últimas, estão associadas com o desenvolvimento primário e secundário da doença (TIWARI, S., 2019).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer (BRASIL, 2017) foi estabelecido como padrão-ouro o uso de inibidores de acetilcolinesterase (iAChE), que previnem a degradação de acetilcolina e bloqueiam os receptores de glutamato, assim aumentando a atividade colinérgica e diminuindo a atividade excitatória do glutamato no córtex. As principais drogas oferecidas no mercado, atualmente, são a rivastigmina, a galantamina e o donepezil, que possuem efeitos colaterais aceitos pelos pacientes.

Atualmente, os tratamentos existentes são apenas sintomatológicos, tentando melhorar a qualidade de vida do enfermo e não interromper a progressão da doença (WELLER, J., 2019). Com o constante aumento das pesquisas para encontrar novos medicamentos para o tratamento da DA, estão sendo procurados compostos capazes de retardar a doença, além de novas formas farmacêuticas para facilitar o uso do medicamento. A literatura também traz pesquisas que testam a eficácia de outros grupos de medicamentos indicados para o tratamento de outras enfermidades que parecem promissores quando usados em pacientes com DA, como antiinflamatórios, insulina, inibidores enzimáticos e a associação com tratamentos não farmacêuticos.

No Brasil, durante um longo período, o Sistema único de Saúde (SUS) disponibilizou iAChE apenas na sua forma farmacêutica sólida (comprimidos ou cápsulas), no entanto, a partir de 2018 ficou disponível também um medicamento em forma de patch transdérmico. A Rivastigmina, durante os anos de 2007 e 2017, foi o medicamento mais prescrito no Brasil (56,5%) e administrado por via oral (VO) (CAMPOS e SOUZA, 2018) e depois desse período foi viabilizada também por via transdérmica. Na sua forma sólida, LEE et al. (2015) mostrou que há uma tolerabilidade que exige manutenção de doses depois de duas semanas do início do tratamento, e também uma divisão na administração diária. Notou-se também efeitos adversos gastrointestinais, como úlceras e dificuldade de ingestão devido a náusea e vômito.

Segundo o Global Dementia Observatory (2018) estima-se que a prevalência de indivíduos portadores da doença triplicará, no mundo, nos próximos 30 anos. No Brasil, a DA é umas das doenças mais detectadas, principalmente, na população idosa, para a qual a estimativa é de que a partir dos 85 anos pelo menos 50% das pessoas apresentarão sintomas dessa doença (SOFKA et al., 2015). Neste contexto, de acordo com a literatura vigente no período do desenvolvimento deste trabalho, apesar das pesquisas inovadoras, não foram encontradas drogas capazes de parar o avanço da DA, porém, compostos promissores foram relatados e serão abordados a seguir.

2 | DESENVOLVIMENTO

2.1 Metodologia

2.1.1 Estratégia de Busca

Foi realizado entre os meses de Agosto/2020 a Janeiro/2021 a revisão sistemática de artigos científicos e ensaios clínicos sobre as inovações farmacológicas no tratamento da doença de Alzheimer, publicados no período entre 2015 a 2020. As buscas ocorreram nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS, Ebsco e BDTD. Os descritores usados foram “Doença de Alzheimer”, “terapêutica”, “farmacoterapia”, “medicamentos” separadamente

ou associados e como filtro foram utilizados textos completos e data de publicação.

2.2 Seleção da literatura

Após a remoção das duplicatas, os artigos foram triados, analisando os seguintes critérios: disponibilidade completa dos artigos em inglês, português ou espanhol e data de publicação. Em seguida, os autores examinaram os artigos para selecionar apenas aqueles que atendiam os objetivos propostos.

O fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), figura 1, foi usado para demonstrar o algoritmo de seleção de trabalhos.

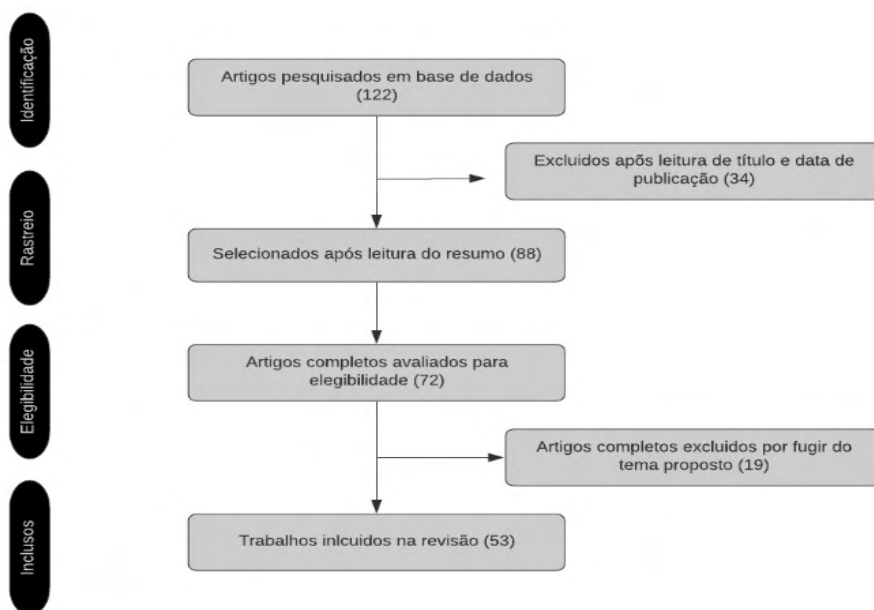


Figura 1. Fluxograma PRISMA modificado.

2.3 Discussão

2.3.1 Padrão-ouro: inibidores de acetilcolinesterase (iAChE)

Atualmente, os medicamentos mais aceitos para o tratamento de DA são centrados nos inibidores de acetilcolinesterase (iAChE). Essa classe bloqueia a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) que tem como função promover a degradação de acetilcolina na fenda sináptica. Com sua ação inibida, tem-se um aumento de acetilcolina disponível para se ligar a receptores e promover a ativação de vias importantes que, dada a fisiopatologia da DA, sofrem depleção colinérgica, o que leva a sintomas demenciais (WELLER, J., 2019).

Apesar de serem o padrão de tratamento mais eficaz e amplamente aplicado no

mundo (até o momento), os iAChE não alteram a progressão da doença, mas fazem a manutenção dos sintomas cognitivos e promovem uma leve melhora na qualidade de vida. Os principais fármacos usados são compostos sintéticos e de via oral, sendo eles: a rivastigmina, a galantamina e o donepezil.

O uso desses medicamentos a longo prazo pode causar alguns efeitos adversos, principalmente no trato gastrointestinal, devido a sua ingestão via oral (BRIGGS, 2016). Além disso, pacientes que não são acompanhados de cuidadores ou não vivem em residência assistida tem o potencial de negligência com a medicação por via oral devido ao impedimento cognitivo.

Durante a última década, pesquisadores desenvolveram uma nova forma farmacêutica para esses medicamentos: o patch transdérmico. É uma forma farmacêutica adesiva, desenvolvida para permitir a passagem de um ou mais ativos pela superfície da pele e atingir a circulação sanguínea. O patch não é invasivo e pode ser autoaplicado, de forma fácil tornando-se uma opção inovadora e eficiente para administrar medicamentos. Galipoglu (2015) destaca que esta via de administração facilita o uso do medicamento, uma vez que o composto é liberado de forma lenta e periódica, além disso, fármacos como a rivastigmina e o donepezil são lipofílicos e de molécula pequena, sendo facilmente absorvidos pela derme e ultrapassando a barreira vascular e hematoencefálica (BHE). Ueda et al (2019) ressalta que existe uma eficácia maior do uso do patch transdérmico de rivastigmina em pacientes que tinham uma resposta baixa ou limitada ao mesmo medicamento de uso oral. Em 2018, o Sistema Único de Saúde (SUS) adicionou a rivastigmina transdérmica na lista de medicamentos disponíveis para a terapêutica de DA.

2.3.2 Huperzina A: uma opção natural

Esse composto é um alcalóide natural, retirado de uma erva chinesa chamada *Huperzia serrata*. A Huperzina-A atravessa a BHE facilmente e tem ação parecida com a de iAChE, além de propriedades neuroprotetoras esse composto funciona como um suplemento eficaz na melhora da qualidade de vida de pacientes vivendo com Alzheimer. Por ser um composto natural, a Huperzina-A tem uma biodisponibilidade maior do que os iAChE sintéticos e conseqüentemente uma ação prolongada da inibição enzimática. Somando a sua capacidade de aumentar a atividade colinérgica, é conhecido que esse composto também promove a proteção contra alguns fatores neurodegenerativos como estresse oxidativo, placas neuríticas, e isquemia. Pesquisas mostram que o composto é um tratamento útil para melhora cognitiva em pacientes com DA, uma vez que funciona inibindo AchE, inflamação e a formação de agregados de β -amiloide. Contudo, maiores estudos devem ser conduzidos para consagrar sua eficácia na terapêutica da doença (GUL, BAKHT, MEHMOOD, 2019).

2.3.3 Antagonista NMDA

A depleção de acetilcolina nas fendas sinápticas do córtex e, principalmente no hipocampo, tem ação direta na hiperatividade de vias glutamatérgicas que levam a degeneração neuronal. Visando isso, o uso de bloqueadores de receptores de glutamato, mais especificamente NMDA, tem sido recomendado na clínica atual (CAZARIM et al, 2016; WANG, 2018.). O uso de Memantina tem mostrado resultados promissores funcionando como um supressor da hiperexcitação glutamatérgica. A associação de Memantina com rivastigmina ou donepezil é encorajada pelo SUS em casos moderados e como monoterapia em casos graves da doença como descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer (BRASIL, 2017).

2.3.4 Insulina intranasal: “diabetes tipo 3”

Achados fisiopatológicos mostram que Diabetes Melitus (DM), além de ser um fator de risco para demências e MCI (Mild Cognitive Impairment), tem vias patológicas em comum com a Doença de Alzheimer, entre essas semelhanças está a sinalização da insulina envolvendo a via da PI3K-AKT. Essa via é um mediador importante da ação da insulina e no SNC tem função de induzir plasticidade neuronal formando sinapses e ativando crescimento de neurônios (GABBOUJ et al, 2019). Observou-se em pacientes com DA que há uma depleção de subunidades de PI3K e aumento da fosforilação de AKT no cérebro (STANLEY, MACAULEY et HOLTZMAN, 2016). Contudo, como a deficiência nesta via provoca patogênese ou a progressão de DA ainda precisa de mais entendimento.

Levando em conta a semelhança na via de sinalização da insulina-PI3K-AKT, estudos com Insulina intranasal (IN) foram desenvolvidos para testar a eficácia do fármaco no tratamento de DA e MCI. Tais estudos demonstraram uma eficácia na melhora de sintomas cognitivos como memória e verbalização *in vivo* tanto em ratos como em humanos (CHAMPMAN et al, 2018). Os efeitos parecem ser dependentes da falta do gene para a apoE-4. Pacientes apoE-4 negativos demonstraram melhores resultados na retomada de memória e fala, em contrapartida, pacientes apoE-4 positivos tiveram resultados inalterados ou um leve declínio cognitivo quando administrada em doses baixas de insulina rápida (20 a 40 IU). Contudo, quando administrada Insulina de longa duração, como Detemir, parece trazer benefícios cognitivos para pacientes apoE-4 positivos também. Outros domínios cognitivos, como atenção, funções executivas e funções espaciais não foram alterados com a administração do fármaco (AVGERINOS et al, 2019).

A via intranasal evita efeitos adversos sistêmicos, sendo relatados apenas efeitos adversos na região nasal, provavelmente relacionados a via de administração (GALINDO-MENDEZ et al, 2020). Apesar de se fazer necessário estudos mais homogêneos e amplos, a segurança do uso de insulina IN para o tratamento de DA tem fortes evidências já que efeitos adversos sistêmicos, como mencionado, são essencialmente inexistentes,

especialmente a hipoglicemia.

2.3.5 *Inibidor de MAPK*

A via da MAPK p38 tem sido evidenciada com um papel importante na fisiopatologia inflamatória da DA. A ativação dessa via em pacientes vivendo com Alzheimer leva a formação de placas neuríticas (β -amiloide) progredindo para disfunções mitocondriais, apoptose neuronal, depleção sináptica e fosforilação da proteína TAU (SCHNODER et al, 2016). Além disso, *up-regulation* dessa via em células da micróglia é fator progressivo da neuroinflamação na DA (KUMAR, SINGH et EKAVALI, 2015).

Dada a associação da sinalização de MAPK p38 com a patogênese de DA, um sinal vermelho foi levantado para a produção científica envolvendo fármacos inibidores de MAPK com alvo em pausar a progressão da doença. Até o presente momento, não há estudos eficientes voltados à doença de Alzheimer em si, mas estudos com alguns componentes que têm ação inibidora de MAPK evidenciaram melhora em sintomas típicos da doença (LEE JK; KIM NJ, 2017). O desenvolvimento de um inibidor seletivo de MAPK sintético é esperado para próxima década.

2.3.6 *Selegilina e Eletroacupuntura*

Uma das novas formas de tratamento que vem sendo estudado para a DA é combinação de Selegilina com a eletroacupuntura (EA). O tratamento consiste em 1 semana utilizando selegilina, de forma oral e diária, seguida de 2 semanas de EA, 3 vezes na semana (CAI M., YANG E., 2020).

A selegilina (L-deprenyl) é um inibidor irreversível de MAO-B, portanto, ela inibe a apoptose induzida por estresse oxidativo e a morte celular causada por depleção de glutatona, atrasando assim os danos na memória pelo envelhecimento, prevenindo danos na plasticidade sináptica e conservando a função cognitiva. Enquanto a EA alivia a neuroinflamação e o estresse oxidativo na região do hipocampo, sendo mais efetiva que o donepezil na melhora da memória em pacientes com DA (CAI M., YANG E., 2020).

Os estudos demonstraram que este método reduz a expressão de CD11B (Micróglia), GFAP (Astrócitos) e COX2 no córtex pré-frontal (CPF) de ratos com Alzheimer, o que leva a uma redução da inflamação neuronal. Outro ponto que ocorre no CPF é a diminuição de transferrina, que juntamente com a redução de HO1 (hemeoxigenase 1) na região do hipocampo, leva a uma diminuição de estresse oxidativo. Embora, esse tratamento não apresente efeito significativo na geração de β -amilóide, ele aumenta o metabolismo da glicose, que causa uma melhora na memória de trabalho no córtex frontal, por conta da redução da APOE, que está envolvida na neuroinflamação na patogênese da DA (CAI M., YANG E., 2020).

2.3.7 Resveratrol

Sabe-se que existe uma ligação entre o metabolismo da glicose, a proteína β -amiloide e a evolução da DA, o que sugere que a restrição calórica auxilie na prevenção dessa doença, apesar de ainda não estar comprovado qual é o mecanismo desta ação, acredita-se que uma das principais vias seria da SIRT1 desacetilase, regulada por NAD⁺/NADH. O resveratrol é um ativador dessa enzima.

Durante o ensaio clínico realizado foi comprovado que o resveratrol consegue penetrar no SNC e estabilizar a quantidade de proteínas β -amilóides, conforme o avanço da doença. Porém, esse fármaco não interfere nos níveis de tau e fosfo-tau, ou seja, não ocorre nenhum efeito na perda neuronal. Um achado importante, foi a redução da MMP9, que regula a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Essa diminuição dos níveis de MMP9 no líquido cefalorraquidiano demonstra que o resveratrol é responsável por uma diminuição da permeabilidade no SNC, diminuindo a quantidade de células inflamatórias presentes nele e assim reduzindo a neuroinflamação.

A MMP9 também regula uma resposta imune nervoso por conseguir ativar marcadores inflamatórios, regulando a entrada de leucócitos no parênquima cerebral. O resveratrol vai causar um aumento no MDC, uma quimiocina que facilita a entrada de leucócitos envolvidos na lesão cerebral por responderem a inflamação causada pela β -amilóide. Por meio do Th2, induzido pelo MDC, vai haver um aumento nos níveis de IL-4 no SNC que leva a uma resposta imune adaptativa redutora da inflamação neuronal, ou seja, retarda o declínio cognitivo da DA (MOUSSA et al, 2017).

2.3.8 Inibidor de Secretase

Uma das principais teorias sobre a gênese da DA é o acúmulo de β -amilóide. Essa proteína é gerada pela clivagem da proteína percussora amilóide realizada pela BACE1 (β -secretase) e pela γ -secretase (MOUCLIS et al, 2020).

Os estudos mostraram que com a inibição de BACE1 ocorre uma redução da produção de β -amilóide e aos poucos a redução do depósito das placas dessas proteínas, levando a uma melhora cognitiva em ratos. Em humanos, dose apropriada desse fármaco ainda não foi encontrada para que os benefícios dele supere os malefícios causados pela inibição enzimática. Uma das formas terapêuticas que parece ser mais promissora é a terapia combinada de inibidor de BACE1 com a imunoterapia, que ajuda na retirada das placas β -amilóides, melhorando assim o *status* cognitivo do paciente (DAS B., YAN R., 2020).

2.3.9 Inibidor de Fosfodiesterase

As enzimas fosfodiesterase (PDE) são responsáveis pela degradação de AMPc/GMPc, quando ocorre a inibição dessas enzimas há um aumento dos níveis de nucleotídeo

de purina cíclico levando a modificações nas vias de CREB, SIRT1, PGC1 alfa, Nrf2, NF-κβ e GSK3. Essas modificações são, principalmente, induzidas por inibidores de PDE2, PDE4 e PDE5.

O principal fármaco é a propentofilina, um inibidor de PDE não específico, que inibe a deposição de β-amilóide, a hiperfosforilação de tau e a produção de glutamato. Ela também promove a proliferação de células T-reg antiinflamatórias, restauração da produção de ATP e resposta metabólica cerebral a uma tarefa de memória. Desse modo, a propentofilina previne e trata a DA (SANDERS et al, 2020).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de inovações farmacológicas ou a ressignificação de medicamentos consagrados em outras patologias para o tratamento de DA estão sendo muito estudadas atualmente. Com destaque, o uso de Insulina Intranasal demonstrou-se promissor, sendo visto que em posologia padrão e em pacientes positivos para ApoE-4 faz uma melhora na memória e verbalização, assim como os inibidores de Secretase e Fosfodiesterase. O uso de um composto natural, a Huperzina-A, tem dados positivos quanto a melhora do estado cognitivo, além da diminuição da neuroinflamação. Contudo, são necessários ensaios clínicos com maiores critérios e estudos mais avançados no uso desses medicamentos.

A revisão conclui que mesmo com avanços enormes nas pesquisas na metade final da última década, ainda necessita de mais estudos sobre o uso de novos compostos para o tratamento da Doença de Alzheimer. Ficou claro com este trabalho, que por enquanto, o padrão-ouro de terapêutica deve continuar sendo os inibidores de Acetilcolinesterase, destacando que sua forma farmacêutica em patch transdérmico mostra melhores resultados.

REFERÊNCIAS

1. Adlimoghaddam, A., Neuendorff, M., Roy, B., & Albeni, B. C. (2018). **A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease.** In *CNS Neuroscience and Therapeutics* (Vol. 24, Issue 10, pp. 876–888). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/cns.13035>
2. Almeida-Brasil, C. C., Costa, J. de O., Aguiar, V. C. F. dos S., Moreira, D. P., de Moraes, E. N., Acurcio, F. A., Guerra Júnior, A. A., & Álvares, J. (2016). **Acesso aos medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil.** *Cadernos de Saude Publica*, 32(7). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00060615>
3. Andrade, S. M., de Mendonça, C. T. P. L., Pereira, T. C. L., Fernandez-Calvo, B., Araújo, R. C. N., & Alves, N. T. (2016). **Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease: A case study.** *Dementia e Neuropsychologia*, 10(2), 156–159. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1002013>
4. Avgerinos, K. I., Kalaitzidis, G., Malli, A., Kalaitzoglou, D., Myserlis, P. G., & Lioutas, V. A. (2018). **Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review.** In *Journal of Neurology* (Vol. 265, Issue 7, pp. 1497–1510). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8768-0>

5. Bicca, M.A., et al. **A participação do receptor TRPA1 na toxicidade induzida por oligômeros de beta-amilóide em diferentes modelos experimentais: um potencial novo alvo para a doença de Alzheimer.** 2016. 278 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina 2016, Florianópolis, 2016.
6. Blesa, R., Toriyama, K., Ueda, K., Knox, S., & Grossberg, G. (2018). **Strategies For Continued successful Treatment in Patients with Alzheimer's Disease: An overview os switching between pharmacological angentes.** *Current Alzheimer research*, (Vol. 15, Issue 10).
7. Bondi, MW., et al. **Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future.** (2017). *Jor of the International Neuropsychological Society* (Vol. 23, issue 9-10).
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº13, de 28 de Novembro de 2017. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.** *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 08 Dez. 2017, p. 201.*
9. Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). **CMJv16n3-Briggs.indd.** In *Clinical Medicine* (Vol. 16).
10. Bulck, M. Van, Sierra-Magro, A., Alarcon-Gil, J., Perez-Castillo, A., & Morales-Garcia, J. A. (2019). **Novel approaches for the treatment of alzheimer's and parkinson's disease.** In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20030719>
11. Cacciatore, I., Marinelli, L., Fornasari, E., Cerasa, L. S., Eusepi, P., Türkez, H., Pomilio, C., Reale, M., D'Angelo, C., Costantini, E., & Di Stefano, A. (2016). **Novel NSAID-derived drugs for the potential treatment of Alzheimer's disease.** *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7). <https://doi.org/10.3390/ijms17071035>
12. Cai, M., & Yang, E. J. (2020). **Effect of Combined Electroacupuncture and Selegiline Treatment in Alzheimer's Disease: An Animal Model.** *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.606480>
13. Camargo, C. H. F., Justus, F. F., Retzlaff, G., Blood, M. R. Y., & Schafranski, M. D. (2015). **Drogas anti-TNF- α e sua atuação sobre a progressão da doença de alzheimer: Relato de caso.** *Dementia e Neuropsychologia*, 9(2), 196–200. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN92000015>
14. Carvalho, P. D. P., Magalhães, C. M. C., & Pedroso, J. D. S. (2016). **Tratamentos não farmacológicos que melhoram a qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: Uma revisão sistemática.** In *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* (Vol. 65, Issue 4, pp. 334–339). Editora Científica Nacional Ltda. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000142>
15. Cazarim, M. D. S., Moriguti, J. C., Ogunjimi, A. T., & Pereira, L. R. L. (2016). **Perspectives for treating Alzheimer's disease: A review on promising pharmacological substances.** *Sao Paulo Medical Journal*, 134(4), 342–354. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01980112>
16. Campos, D.P, Souza, J. **Tratamento Farmacológico Da Doença De Alzheimer No Brasil: Protocolos E Investimentos Dos Últimos 10 Anos.** In: Congresso Nacional De Envelhecimento Humano, 2., 2018, Curitiba. Anais [...] . S.i: Cemep, 2018.
17. Chapman, C. D., Schiöth, H. B., Grillo, C. A., & Benedict, C. (2018). **Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought.** *Neuropharmacology*, 136(Pt B), 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.037>

18. Chelucci, R.C. **Planejamento, Síntese E Avaliação Farmacológica De Híbridos Com Potencial Atividade No Tratamento Da Doença De Alzheimer**. 2017. 446 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2017.
19. Congdon, E. E., & Sigurdsson, E. M. (2018). **Tau-targeting therapies for Alzheimer disease**. *Nature reviews. Neurology*, *14*(7), 399–415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
20. Da Silva, T. U., De Freitas, L. V., Rey, N. A., & De Paula Machado, S. (2018). **Theoretical study of potential agents for the treatment of Alzheimer's disease 8-hidroxyquinoline derivatives with n-acylhidrazone type substituents**. *Quimica Nova*, *41*(10), 1132–1139. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170283>
21. Das, B., & Yan, R. (2019). **A Close Look at BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease Treatment**. In *CNS Drugs* (Vol. 33, Issue 3, pp. 251–263). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00613-7>
22. De Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A. (2016). **Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento**. In *Quimica Nova* (Vol. 39, Issue 1, pp. 63–80). Sociedade Brasileira de Química. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>
23. Devanand, D. P. (2018). **Viral Hypothesis and Antiviral Treatment in Alzheimer's Disease**. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 18, Issue 9). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0863-1>
24. Dias, K.S.T. **Síntese e avaliação farmacológica de novos híbridos feruloil-donepezil, planejados como candidatos a fármacos para a doença de Alzheimer**. 2016. 150 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2016.
25. Emre, M., Bernabei, R., Blesa, R., Bullock, R., Cunha, L., Daniëls, H., Dziadulewicz, E., Förstl, H., Frölich, L., Gabryelewicz, T., Levin, O., Lindsay, J., Martínez-Lage, P., Monsch, A., Tsolaki, M., & Van Laar, T. (2010). **Drug profile: Transdermal rivastigmine patch in the treatment of alzheimer disease**. In *CNS Neuroscience and Therapeutics* (Vol. 16, Issue 4, pp. 246–253). <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00141.x>
26. Fakhoury, M. (2017). **Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: implications for therapy**. *Current Neuropharmacology*, *15*. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170720095240>
27. Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, F. M. (2016). **Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System**. In *Current Neuropharmacology* (Vol. 14).
28. Forgerini, M., & Mastroianni, P. de C. (2020). **Monitoring compliance with clinical protocol and therapeutic guidelines for alzheimer's disease**. *Dementia e Neuropsychologia*, *14*(1), 24–27. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010004>
29. Gabbouj, S., et al. (2019). **Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain - Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway**. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 629. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00629>

30. Galindo-Mendez, B., et al. (2020). **Memory advancement by intranasal insulin in type 2 diabetes (MemAID) randomized controlled clinical trial: Design, methods and rationale.** *Contemporary clinical trials*, 89, 105934. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.105934>
31. Galipoğlu, M., Erdal, M. S., & Güngör, S. (2015). **Biopolymer-based transdermal films of donepezil as an alternative delivery approach in Alzheimer's disease treatment.** *AAPS PharmSciTech*, 16(2), 284–292. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0224-6>
32. Gul, A., Bakht, J., & Mehmood, F. (2019). **Huperzine-A response to cognitive impairment and task switching deficits in patients with Alzheimer's disease.** *Journal of the Chinese Medical Association*, 82(1), 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2018.07.004>
33. Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease.** In *Brain* (Vol. 141, Issue 7, pp. 1917–1933). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
34. Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., & Albert, M. S. (2017). **Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment.** In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 57, Issue 3, pp. 645–665). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-160907>
35. Hoskin, J. L., Al-Hasan, Y., & Sabbagh, M. N. (2019). **Nicotinic acetylcholine receptor agonists for the treatment of Alzheimer's dementia: An update.** *Nicotine and Tobacco Research*, 21(3), 370–376. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty116>
36. Jiang, J. H., Wang, Z., Liang, X. Y., Nie, Y. Y., Chang, X., Xue, H. X., Li, S., & Min, C. (2019). **Intranasal MMI-0100 Attenuates Aβ₁-42- and LPS-Induced Neuroinflammation and Memory Impairments via the MK2 Signaling Pathway.** *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02707>
37. Jiang, L., Dong, H., Cao, H., Ji, X., Luan, S., & Liu, J. (2019). **Exosomes in pathogenesis, diagnosis, and treatment of alzheimer's disease.** In *Medical Science Monitor* (Vol. 25, pp. 3329–3335). International Scientific Information, Inc. <https://doi.org/10.12659/MSM.914027>
38. Kamat, P. K., Kalani, A., Rai, S., Swarnkar, S., Tota, S., Nath, C., & Tyagi, N. (2016). **Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies.** In *Molecular Neurobiology* (Vol. 53, Issue 1, pp. 648–661). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9053-6>
39. Kumar, A., Singh, A., & Ekavali (2015). **A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update.** *Pharmacological reports : PR*, 67(2), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
40. Lawlor, B., et al. (2018). **Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial.** *PLoS medicine*, 15(9), e1002660. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002660>
41. Lee, J-H, Sevigny, J. **Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease.** *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. janeiro de 2011 ;25(1):58–62.

42. Lee, J. K., & Kim, N. J. (2017). **Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease.** In *Molecules* (Vol. 22, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules22081287>
43. Lehrer, S., & Rheinstein, P. H. (2017). **Nasal steroids as a possible treatment for Alzheimer's disease.** *Discovery medicine*, 24(132), 147–152.
44. Lei, P. Ayton, S. Bush, A.I. **The essential elements of Alzheimer's disease.** 2020. *Journal of Biological Chemistry*, Vol 296, 2021, 100-105, ISSN 0021-9258, <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008207>.
45. Lombardo, S., & Maskos, U. (n.d.). **Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment.** <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.018i>
46. Lourenço, A.J.C. **Estratégias Farmacológicas da Doença de Alzheimer: progressos e desafios futuros.** 2017. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017.
47. Mendiola-Precoma, J., Berumen, L. C., Padilla, K., & Garcia-Alcocer, G. (2016). **Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease.** In *BioMed Research International* (Vol. 2016). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2016/2589276>
48. Mouchlis, V. D., Melagraki, G., Zacharia, L. C., & Afantitis, A. (2020). **Computer-Aided Drug Design of β -Secretase, γ -Secretase and Anti-Tau Inhibitors for the Discovery of Novel Alzheimer's Therapeutics.** *International journal of molecular sciences*, 21(3), 703. <https://doi.org/10.3390/ijms21030703>
49. Moussa, C., Hebron, M., Huang, X., Ahn, J., Rissman, R. A., Aisen, P. S., & Turner, R. S. (2017). **Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease.** *Journal of Neuroinflammation*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0779-0>
50. Mueller, C., Perera, G., Hayes, R. D., Shetty, H., & Stewart, R. (2018). **Associations of acetylcholinesterase inhibitor treatment with reduced mortality in Alzheimer's disease: a retrospective survival analysis.** *Age and ageing*, 47(1), 88–94. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx098>
51. Pacheco, C., Ceccatto, V. M., Maia, C. M., Rosa, S. de S. R. F., & Leite, C. R. M. (2019). **Pesquisa translacional na era pós-genômica: avanços na área da transcriptômica.** *Saúde Em Debate*, 43(spe2), 169–180. <https://doi.org/10.1590/0103-11042019s213>
52. Ramos, G.A. **Síntese e avaliação de novos ligantes multialvo planejados a partir do cardanol candidatos ao tratamento da doença de Alzheimer.** 2018. 193 f., il. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)—Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
53. Sanders, O. (2020). **Sildenafil for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review.** *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 4(1), 91–106. <https://doi.org/10.3233/adr-200166>
54. Sanders, O., & Rajagopal, L. (2020). **Phosphodiesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials and Epidemiology with a Mechanistic Rationale.** *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 4(1), 185–215. <https://doi.org/10.3233/adr-200191>

55. Santos, K.R.S., et al. **Aspectos Característicos Da Neuropatia No Portador Da Doença De Alzheimer.** Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, Brasília, v. 2, n. 1, p. 70-76, fev. 2020.
56. Schnöder, L., et al. (2016). **Deficiency of Neuronal p38 α MAPK Attenuates Amyloid Pathology in Alzheimer Disease Mouse and Cell Models through Facilitating Lysosomal Degradation of BACE1.** The Journal of biological chemistry, 291(5), 2067–2079. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.695916>
57. Schowe, N.M., VIEL, T.A. **Avaliação de mecanismos de prevenção e tratamento com microdose de lítio e associação com rivastigmina em modelo de neurodegeneração por infusão crônica de β -amiloide.** 2018.Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.
58. Sofka, D. C. K et al. **Novas Drogas Em Testes Clínicos Para O Tratamento Do Mal De Alzheimer.** Visão Acadêmica, Curitiba, v. 16, n. 2, p. 158-174, jun. 2015.
59. Sousa, D. C., Dos Santos, G. F., Costa, J., & Vaz-Carneiro, A. (2017). **Analysis of the cochrane review: Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia.** cochrane database syst rev. 2016;4:CD009002. In *Acta Medica Portuguesa* (Vol. 30, Issue 10, pp. 671–674). CELOM. <https://doi.org/10.20344/amp.9743>
60. Sun, B. L., Li, W. W., Zhu, C., Jin, W. S., Zeng, F., Liu, Y. H., Bu, X. Le, Zhu, J., Yao, X. Q., & Wang, Y. J. (2018). **Clinical Research on Alzheimer’s Disease: Progress and Perspectives.** In *Neuroscience Bulletin* (Vol. 34, Issue 6, pp. 1111–1118). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0249-z>
61. Talarico, G., Trebbastoni, A., Bruno, G., & de Lena, C. (2018). **Modulation of the Cannabinoid System: A New Perspective for the Treatment of the Alzheimer’s Disease.** *Current Neuropharmacology*, 17(2), 176–183. <https://doi.org/10.2174/1570159x16666180702144644>
62. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). **Alzheimer’s disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.** In *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 14, pp. 5541–5554). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
63. Ueda, K., Katayama, S., Arai, T., Furuta, N., Ikebe, S., Ishida, Y., Kanaya, K., Ouma, S., Sakurai, H., Sugitani, M., Takahashi, M., Tanaka, T., Tsuno, N., Wakutani, Y., Shekhawat, A., Das Gupta, A., Kiyose, K., Toriyama, K., & Nakamura, Y. (2019). **Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching from Oral Cholinesterase Inhibitors to Rivastigmine Transdermal Patch with 1-Step Titration in Patients with Mild to Moderate Alzheimer’s Disease: A 24-Week, Open-Label, Multicenter Study in Japan.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 9(2), 302–318. <https://doi.org/10.1159/000501364>
64. Wang, R., & Reddy, P. H. (2017). **Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer’s Disease.** In *Journal of Alzheimer’s Disease* (Vol. 57, Issue 4, pp. 1041–1048). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
65. Weller, J., & Budson, A. (2018). **Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment.** In *F1000Research* (Vol. 7). F1000 Research Ltd. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
66. Wojtunik-Kulesza, K. A., Targowska-Duda, K., Klimek, K., Ginalska, G., Jówiak, K., Waksmundzka-Hajnos, M., & Ciela, L. (2017). **Volatile terpenoids as potential drug leads in Alzheimer’s disease.** *Open Chemistry*, 15(1), 332–343. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0040>

67. Wong, L. R., & Ho, P. C. (2018). **Role of serum albumin as a nanoparticulate carrier for nose-to-brain delivery of R-flurbiprofen: implications for the treatment of Alzheimer's disease.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(1), 59–69. <https://doi.org/10.1111/jphp.12836>
68. World Health Organization. (2018). **The Global Dementia Observatory Reference Guide.** World Health Organization. WHO/MSD/MER/18.
69. Wu, X. L., Piña-Crespo, J., Zhang, Y. W., Chen, X. C., & Xu, H. X. (2017). **Tau-mediated neurodegeneration and potential implications in diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.** In *Chinese Medical Journal* (Vol. 130, Issue 24, pp. 2978–2990). Wolters Kluwer Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.220313>
70. Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). **Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update.** *Journal of Central Nervous System Disease*, 12, 117957352090739. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>

CAPÍTULO 12

COMPATIBILIDADE DIAGNOSTICA ENTRE O NT-proBNP E A ECOCARDIOGRAFIA EM PACIENTES IDOSOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ASSINTOMÁTICA

Data de aceite: 01/09/2021

Mário Augusto Cray da Costa

Professor titular Universidade Estadual de Ponta Grossa, departamento de Medicina
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1099161614066217>

Ricardo Zanetti Gomes

Professor titular Universidade Estadual de Ponta Grossa, departamento de Medicina
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8881832386198407>

Elise Souza dos Santos Reis

Professora titular Universidade Estadual de Ponta Grossa, departamento de Medicina
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1023860854332218>

Marcelo Derbly Schafranski

Professor titular Universidade Estadual de Ponta Grossa, departamento de Medicina
Ponta Grossa, Paraná
<https://orcid.org/0000-0002-6731-9564>

Alceu de Oliveira Toledo Junior

Professor titular Universidade Estadual de Ponta Grossa, departamento de Medicina
Ponta Grossa, Paraná
<https://orcid.org/0000-0003-0231-6490>

Anderson Ghirotti Brega

Clínica Angiocardio Ponta Grossa -
Departamento de ecocardiografia
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6841834248742719>

Nickolas Nóbrega Nadal

Clínica Angiocardio Ponta Grossa -
Departamento de ecocardiografia
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4221439231000234>

Luciana Freitas Wenzel

Clínica Angiocardio Ponta Grossa -
Departamento de ecocardiografia
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4221439231000234>

Andressa de Lima Godoi

Instituição Asilo São Vicente de Paula,
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1156639528836775>

Aurélio Vicente Stangue de Lara

Graduação Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1156639528836775>

Amanda Roderjan Cray da Costa Filha

Graduação Farmácia, Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6338534483227200>

Leandra Schneider

Graduação Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6108163788920854>

Felipe Bracovescz Mordhost

Graduação Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa
Ponta Grossa, Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1156639528836775>

RESUMO: INTRODUÇÃO: Em pacientes restritos de mobilidade, a insuficiência cardíaca nem sempre se expressa de forma clara, o que dificulta o diagnóstico precoce. Assim, alguns exames auxiliares como NT-proBNP têm conquistado espaço enquanto possível método de triagem para ecocardiografia nessa população. OBJETIVO: Analisar a possibilidade de uso do NT-proBNP na triagem de pacientes idosos assintomáticos devido à restrição de mobilidade. MÉTODOS: Com uma amostra de 55 idosos restritos de mobilidade e assintomáticos para dispneia de origem cardiogênica, buscou-se critérios ecocardiográficos de disfunção diastólica, para após compará-los com os resultados do NT-proBNP. RESULTADOS: Encontrou-se $P=0,058$ (diferença não significativa) entre os dois grupos no desfecho para disfunção diastólica. Na curva ROC, obteve-se para o valor de 396pg/ml relação sensibilidade x especificidade (100% e 96%, respectivamente) na detecção de disfunção diastólica. CONCLUSÃO: O NT-proBNP mostrou-se bom para triagem de idosos restritos de mobilidade em estágio pré-clínico de ICPEP.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência Cardíaca Diastólica, Limitação da Mobilidade, Peptídeos Natriuréticos.

ABSTRACT: INTRODUCTION: In patients with restricted mobility, heart failure is not always clearly expressed, or what difficulty in early diagnosis. Thus, some auxiliary tests such as NT-proBNP have gained space as a possible screening method for echocardiography in this population. OBJECTIVE: To analyze the possibility of using NT-proBNP in the screening of asymptomatic elderly patients due to mobility restrictions. METHODS: With a sample of 55 elderly people with restricted mobility and asymptomatic for dyspnea of cardiogenic origin, we searched for echocardiographic criteria for diastolic dysfunction, and then compared them with the results of NT-proBNP. RESULTS: $P = 0.058$ (non-summarized difference) was found between the two groups in the outcome for diastolic dysfunction. In the ROC curve, a sensitivity x specificity ratio (100% and 96%, respectively) was obtained for the value of 396pg / ml in the detection of diastolic dysfunction. CONCLUSION: NT-proBNP proved to be good for screening mobility-restricted elderly in the pre-clinical stage of ICPEP.

KEYWORDS: Diastolic Heart Failure; Mobility Limitation; Natriuretic Peptides.

1 | INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICPEP) é uma síndrome heterogênea caracterizada pela inabilidade do coração de bombear sangue a um volume adequado às necessidades metabólicas teciduais (1). A ICPEP manifesta-se por diversos sinais e sintomas, incluindo estertores, edema, fadiga, sinais de hipoperfusão e disfunção renal; entretanto, indiscutivelmente o principal sintoma é o prejuízo na tolerância ao exercício. A dispneia aos esforços consagrou-se na literatura como o achado clínico de maior sensibilidade (98%) para o diagnóstico de ICPEP, conforme apontado pelo PARAGON-HF Trial (2).

Desse modo, e sabendo que a suspeita diagnóstica da síndrome é estritamente clínica, conclui-se ser muito valioso o encontro do sintoma de dispneia para o raciocínio médico(3). Contudo, alguns portadores de ICPEP não manifestam esse achado, em

especial aqueles imobilizados, como cadeirantes e acamados, visto que realizam uma quantia diária de exercício tão diminuta a ponto de serem assintomáticos para dispneia (4–7). Assim, essa parcela de pacientes acaba sendo subdiagnosticada, até que ocorra a descompensação da doença (6,8).

Convém ressaltar que a prevalência da síndrome da imobilidade e da ICFEP aumentam em concordância com a faixa etária (9). Infere-se, portanto, que a ICFEP é uma patologia corriqueira da geriatria, e que muitos idosos cadeirantes/acamados recebem diagnóstico tardio.

Nesse caso particular do paciente idoso restrito de movimentação, biomarcadores têm ganhado importância enquanto ferramenta de triagem diagnóstica (10–12). Dentre eles, destacam-se os peptídeos natriuréticos, como o NT-proBNP. Essas moléculas são sintetizadas pelos cardiomiócitos e estão elevados nas situações de estresse hemodinâmico, e reduzidos quando o miocárdio atua em situações fisiológicas normais (13). A dosagem desses biomarcadores, por outro lado, tem melhor reprodutibilidade do que o ecocardiograma, pois exige menor custo de logística para os pacientes acamados. Por isso, presume-se que o NT-proBNP seria um ótimo exame de triagem antes da ecocardiografia.

Entretanto, ainda faltam na literatura estudos que comprovem a eficácia diagnóstica do NT-proBNP em pacientes idosos assintomáticos, em especial os restritos de mobilidade. Objetiva-se neste estudo, portanto, encontrar o potencial diagnóstico do NT-proBNP para detecção de disfunção diastólica ventricular (DDVE) significativa em pacientes pré-clínicos com mobilidade reduzida.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo tipo coorte observacional prospectivo, realizado nas estruturas da instituição de longa permanência Asilo São Vicente de Paulo (ASVP), da clínica Angiocardio Ponta Grossa e do Laboratório do Hospital Vicentino de Ponta Grossa, entre novembro/2018 e fevereiro/2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Ponta Grossa em consoante à Declaração de Helsinki, no mês de outubro de 2018, com o parecer de número 2.991.324.

2.2 Definição da amostra

A amostra incluiu a totalidade da população de internos com mais de 65 anos do ASVP, que durante o estudo contava com universo de 103 idosos residentes.

Todos os idosos foram submetidos à entrevista de mobilidade, subjetivamente avaliada através da Escala Visual de Fragilidade (EVF) e do Índice KATZ (Avaliação das

Atividades Básicas de Vida Diária), em conformidade com os conceitos de autonomia, independência e declínio funcional (todos indicativos do grau de mobilidade do avaliado) (14). No caso de pacientes incomunicáveis, a entrevista procedeu-se com os profissionais da equipe de cuidados médicos. Aqueles idosos que atingiram bom prognóstico em ambos os escores (eg, EVF < 7 e KATZ < 2), isto é, que possuíam independência cognitiva e motora satisfatória o suficiente para terem e poderem expressar queixa de dispneia aos entrevistadores ou a equipe médica do ASVP, foram desconsiderados da amostra final, a fim de que restassem apenas os idosos considerados frágeis.

Ainda no tocante à mobilidade, após a realização da pesquisa de fragilidade, classificou-se a população em três categorias, seguindo critério de capacidade de locomoção. Os pacientes acamados, ou que se locomovem exclusivamente por cadeira-de-rodas, foram atribuídos na categoria “totalmente imobilizados”. Aqueles com a capacidade de se levantarem e de manterem postura ortostática, mas que não são capazes sustentar uma caminhada sem o auxílio de acessórios (andador, bengala ou bastão), também foram incluídos nessa categoria. Por outro lado, os pacientes capazes de manter uma marcha, mas somente com o amparo de utensílios, foram englobados na categoria “deambulam com acessórios”. Por último, os idosos que conseguem deambulação independente de qualquer apoio foram enquadrados em “deambulam sem acessórios”.

Em adição a análise da mobilidade dos participantes do estudo, a presença de dispneia aos esforços foi outra variável de exclusão utilizada na amostragem. Foram excluídos da amostra final os idosos com histórico prévio de dispneia de origem cardiogênica. Pacientes com dispneia de outras etiologias, como pulmonar e psiquiátrica, foram mantidas no estudo.

Para mais, constituiu outra variável de exclusão a taxa de filtração glomerular inferior a 15 mL/min. A taxa de filtração foi estimada operando a fórmula de Cockcroft-Gault, baseado nos resultados de creatinina coletados pelo Laboratório do Hospital Vicentino, e nos dados de índice de massa corpórea –IMC coletados previamente à ecocardiografia.

Por último, foram eleitas outras variáveis de exclusão para a amostra, como anemia crônica de origem renal, cirrose, hiperaldosteronismo, pacientes em tratamento quimioterápico, possuidor de quadro infeccioso ativo e/ou com histórico recente de AVE/IAM. Fatores de exclusão cardiovasculares incluíram estenose mitral significativa, fibrilação atrial, fração de ejeção reduzida (FEV < 40%), doenças pericárdicas e histórico de cirurgia cardíaca recente. Fatores iatrogênicos, como uso crônico de digoxina e sacubitril/valsartan, também foram excluídos. Todos os dados para essas variáveis exclusivas foram obtidas a partir da base de prontuários do ASVP.

Assim sendo, após a aplicação de todas as variáveis excludentes, a população inicial de 103 reduziu-se para um conjunto de 55 pacientes.

2.3 Características populacionais

Foram averiguadas outras morbidades que, além da imobilidade, são capazes de retardar o aparecimento da dispneia aos esforços, ou ao menos dificultar a percepção desta pelo clínico, tais como o estado nutricional e a função cognitiva (4). Em relação ao estado nutricional, dividiu-se a população de idosos em “bom estado nutricional”, “em risco de desnutrição” e “desnutrição”. Foi usado o Mini Nutritional Assessment para realização dessa análise (15). Na avaliação do déficit neuropsicológico dos idosos, englobou-se transtornos psiquiátricos diversos (bipolaridade, psicose) e quadros demenciais (sequelas pós-AVE, doença de Alzheimer e Parkinson avançadas), categorizando os pacientes em “sem déficit neuropsicológico”, “déficit neuropsicológico leve” e “déficit neuropsicológico grave”. Para tanto, utilizou-se o Mini Mental Health Index (16).

Quantidade de casos de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2, dois dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de DDVE (17), também foram apurados, junto com o número de pacientes hipotireoideos, sendo que o hipotireoidismo é uma conhecida morbidade crônica capaz de alterar os níveis séricos de NT-proBNP (18).

Em acréscimo, idade, sexo e IMC foram outros fatores avaliados na população; quanto ao IMC, estimou-se a quantidade de pacientes com IMC abaixo de 19 kg/m² e acima de 27 kg/m².

2.4 Ecocardiografias transtorácicas

Os ecocardiogramas transtorácicos se deram na Clínica Angiocardiologia Ponta Grossa, por três profissionais médicos ecocardiografistas, entre fevereiro/2019 e fevereiro/2020. Os avaliadores eram cegos para os resultados de quaisquer avaliações clínicas ou bioquímicas anteriores. Realizaram-se 60 ecocardiografias ao todo, sendo a proporção de atendimentos de cada médico ecocardiografista 52%, 39% e 8% do total. Foi utilizado o mesmo aparelho ultrassonográfico cardiovascular, de modelo Vivid E95® (GE Healthcare) para todos os exames, e um único modelo de laudo foi adotado pelos três avaliadores. No laudo, adotado em consenso pelos pesquisadores, deveria constar: mensuração volumétrica das câmaras cardíacas, grau de hipertrofia do VE; avaliação das valvas mitrais, aórtica e tricúspide; medidas da pressão pulmonar; fração de ejeção do VE, e classificação, caso alterado, e disfunções segmentares durante o movimento sistólico; por fim, critérios de DDVE. A equipe de pesquisadores levou em consideração as recomendações do consenso da European Association of Cardiovascular Imaging (EACI) (3) na elaboração do laudo e realização do exame.

Para o diagnóstico de DDVE, realizou-se a avaliação de quatro critérios distintos, conforme sugere o update do ESA/EACI de 2016 (19). O primeiro deles foi a razão entre as velocidades dos fluxos mitrais E/e' , que predizem as pressões de enchimento do VE. A média E/e' maior que 14 é indicativo de DDVE. O segundo critério foi a avaliação

individual da velocidade e' , nas localizações septal e lateral da valva mitral. Considerou-se disfuncional quando velocidade septal $e' < 7\text{cm/s}$ ou velocidade lateral $e' < 10\text{cm/s}$. O terceiro critério foi a velocidade de regurgitação da valva tricúspide (IT) menor do que $2,8\text{ m/s}$. Por fim, o quarto critério considerado foi volume indexado do AE $> 34\text{ml/m}^2$. A função diastólica enquadrou-se como normal quando todos os critérios, ou ao menos três deles, estavam dentro do valor de corte. Considerou-se como função diastólica indeterminada o paciente que tivesse somente dois desses critérios dentro dos valores normais, enquanto o diagnóstico de DDVE se deu quando nenhum ou apenas um dos critérios esteve dentro da normalidade. Para a classificação do grau de severidade da DDVE, além dos critérios já mencionados, aplicou-se a média E/A, categorizando a disfunção em grau I, indeterminada, II e III. Foram usadas medidas bidimensionais e em Doppler na avaliação desses critérios.

No nosso estudo, consideramos como “DDVE significativa” apenas os graus II e III; pacientes que tivessem função diastólica normal, disfunção indeterminada ou de grau I foram rotulados como “DDVE não significativa”.

2.5 Análise NT-proBNP

As coletas de sangue foram realizadas pela equipe do Laboratório do Hospital Vicentino de Ponta Grossa, nos alojamentos do ASVP, entre março/2019 e fevereiro/2020. NT-proBNP foi determinado utilizando-se imunoenaios disponíveis comercialmente (Roche Diagnostics), interpretados em equipamento Cobas® E-411. As amostras foram conservadas em temperatura de $2^{\circ}\text{C} - 6^{\circ}\text{C}$, por no máximo 6 dias, até serem analisadas.

2.6 Análise estatística

A análise estatística procedeu-se com o software MedCalc® Statistical, versão 19.5.1, atuando sobre a base Excell, do pacote Office Microsoft.

Para análise qualitativa da amostra, realizou-se a categorização dos valores, sendo as categorias: “NT-proBNP referencial/anormal” e “presença/ausência de DDVE significativa”. O ponto de corte escolhido para o NT-proBNP foi 125 pg/mL , o valor comumente usado para excluir o diagnóstico de IC; de outra parte, o diagnóstico da DDVE significativa se deu somente com grau II ou III, ao passo que pacientes com grau I e grau indeterminado, e pacientes sem alterações diastólicas, foram inclusos na categoria “ausência de DDVE significativa”. Foi lançada mão do teste exato de Fischer para cálculo da análise categórica, com “NT-proBNP referencial/anormal” como causa para o desfecho “presença/ausência de DDVE significativa”.

Optou-se pela curva ROC para análise quantitativa da amostra, escolhendo como variável o valor de NT-proBNP da amostra, e como variável de classificação a categoria “presença/ausência de DDVE”. Não se utilizou de qualquer filtro no cálculo.

Ainda, tabelou-se as principais características da população. Em relação às variáveis consideradas quantitativas, analisou-se a média e, se a variável seguisse um

modelo de distribuição paramétrico, calculava-se também o desvio-padrão; caso a distribuição obedecesse um padrão não paramétrico, optou-se pela média geométrica. Com relação às variáveis qualitativas, estimou-se a porcentagem dos casos positivos em relação à população analisada; em algumas variáveis qualitativas, como os achados ecocardiográficos (Tabela 4) e as doenças crônicas (Tabela 3), procedeu-se com teste exato de Fischer entre os grupos “NT-proBNP normal” e “NT-proBNP alterado” objetivando descobrir diferença estatística adotando como critério essas variáveis qualitativas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na projeção do teste exato de Fischer, encontrou-se valor de P não significativo ($P=0,058$), indicando não haver diferença significativa entre o grupo com NT- proBNP referencial e anormal para a detecção de DDVE significativa (Tabela 1), quando adota-se o valor de corte de 125 pg/ml. Com a utilização desse valor, adquire-se sensibilidade de 100%, mas especificidade de 61,5% e AUC de 0,808.

Com relação à curva ROC (figura 1), obteve-se um teste de significância estatística ($P<0,001$), e com área sob curva ROC também significativa ($AUC=0,981$). O ponto de corte de 396pg/ml foi o valor que melhor manteve a relação sensibilidade x especificidade para a detecção de DDVE significativa (100 e 96%, respectivamente) dentro da curva.

Os valores do NT-proBNP na população referencial ($n=33$) tiveram distribuição paramétrica e, portanto, foram representados com média aritmética e desvio- padrão (tabela 2). Por outro lado, os valores do NT-proBNP da população total ($n=55$) e da população com NT-proBNP elevado ($n=22$) não seguiam uma lógica de distribuição paramétrica (teste D’Agostino-Person com $P<0,005$; normalidade rejeitada); para tanto, optou-se pela transformação logarítmica da amostra, e a posterior reconversão antilogarítmica dela, para encontrar a média geométrica e seu intervalo de confiança.

Média aritmética da idade, IMC, creatinina e taxa de filtração glomerular (TFG) e seus respectivos desvios-padrão se encontram na Tabela 2, separados entre população total ($n=55$), população com NT-proBNP referencial ($n=33$) e NT- proBNP elevado ($n=22$). A porcentagem de mulheres, de pacientes com IMC <19 e >27 também estão presentes na Tabela 2 separados nessas três categorias, ao passo que o índice de mobilidade, estado cognitivo e nutricional foram listados na ITabela 3.

A prevalência de pacientes hipertensos e diabéticos foi ponderada na Tabela 4; o valor estatístico de P foi significativo para ambos os grupos ($P<0,02$ e $P<0,04$, respectivamente), indicando que a presença dessas comorbidades está associada com alterações nos níveis basais de NT-proBNP. Em contrapartida, não houve valor P significativo ($P=0,20$) que relacionasse hipotireoidismo com variação nos valores do peptídeo natriurético.

Está listado na Tabela 5 a prevalência dos principais achados ecocardiográficos da população estudada, assim como o valor de P delas na associação com NT- proBNP

normal/alterado. Não houve valor de P significativo que pudesse ser relacionado com elevação dos valores de NT-proBNP.

4 | DISCUSSÃO

A ICfEP é uma síndrome frequente da cardiogeriatría, sendo responsável por pouco mais da metade da incidência anual de insuficiência cardíaca no mundo (9). Tal ocorrência se justifica, em partes, devido ao próprio processo de envelhecimento, que envolve o enrijecimento ventricular e a consequente perda da capacidade de enchimento cardíaco; mas se explica, também e essencialmente, pelas alterações patológicas crônicas da arquitetura miocárdica, como a hipertrofia ventricular, associada classicamente com a hipertensão arterial (1,17).

Semiologicamente, a ICfEP caracteriza-se por sinais e sintomas de sobrecarga de volume intravascular e intersticial, incluindo dispnéia, estertores, pressão venosa jugular elevada e edema e/ou manifestações de perfusão tissular inadequada como fadiga, sinais de hipoperfusão e disfunção renal; porém, indiscutivelmente o principal sintoma clínico é o prejuízo na tolerância ao exercício. A dispnéia aos esforços já foi consagrada pela literatura como o achado clínico de maior sensibilidade (superior a 95%) para o diagnóstico da ICfEP, desempenhando importante papel no raciocínio médico para suspeição da síndrome (2).

Demograficamente, a insuficiência cardíaca com fração preservada é muito mais dominante na população geriátrica do que a sua versão de fração reduzida. Por exemplo, o Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) encontra uma predominância de 70% da ICfEP nos idosos, em contrapartida aos 30% ocupados pela ICfEP no número total de casos de IC (20). Sobre a lógica dessa intimidade entre ICfEP e a senilidade, Loehr et al. (2019) estimaram que 5% da população estadunidense acima dos 65 anos possua algum grau significativo de disfunção diastólica (grau II e III), ao passo que a presença de grau não significativo (grau I e indeterminado) seja considerada normal nesse grupo (21). Entretanto, apesar de sua relevante significância no universo geriátrico, o diagnóstico da síndrome dificilmente é precoce, principalmente nas situações em que a ICfEP está nos estágios iniciais e que as demais morbidades do paciente interfiram na expressão dos sintomas (4–7,22). Tendo em consideração quais seriam as possíveis morbidades capazes de mascarar os sintomas de IC no idoso, a literatura elenca uma série de condições, tais como o nível cognitivo do paciente e o estado nutricional, entre outros. Porém, dentre essas condições, o quesito “imobilidade” assume considerável destaque enquanto fator dificultador do diagnóstico (6,23). A restrição de mobilidade limitaria a viabilidade da prática de esforço físico, o que acaba prolongando o período pré-clínico da ICfEP, dado que o paciente não desempenharia a quantia necessária de atividade física para desencadear o estresse hemodinâmico exigido a fim de propiciar queixa de dispnéia (23).

Por sua vez, o período pré-clínico da ICfEP define-se, conforme a American

College of Cardiology (24), como o momento anterior ao início das manifestações clínicas da síndrome, no qual o paciente já possui transtorno diastólico significativo (grau II ou III), mas ainda não expressa os sinais e sintomas característicos da IC. Esse período da doença é chamado de ICFEP estágio B, em contrapartida aos estágios C e D, nos quais há efetiva expressão da sintomatologia, e ao estágio A, no qual o paciente não possui nenhum transtorno diastólico significativo, mas é possuidor de fatores de risco para tê-lo. É preconizado que o diagnóstico seja o mais precoce possível, para que o paciente e o clínico possam adotar as práticas terapêuticas adequadas e se preparem antecipadamente para o tratamento.

A durabilidade do período pré-clínico é relativa, e não se encontra consenso na literatura sobre uma média de anos para que ICFEP estágio B evolua efetivamente para o estágio C (24); contudo, existe consonância sobre o papel desempenhado pelas comorbidades não cardíacas no prolongamento da fase pré-clínica, principalmente da imobilidade (6,8). Contudo, à medida que a história natural da doença avança, eventualmente a ICFEP descompensa, levando o paciente a repentinos e sucessivos episódios de internação hospitalar, causados por crises de dispneia ao repouso.

Ainda, para dar maior ênfase sobre a importância da imobilidade na ICFEP, vale ressaltar que a principal causa de internações hospitalares e mortalidade na população acamada/cadeira acima dos 70 anos é a insuficiência cardíaca. Mais da metade do total de internamentos que ocorrem nessa população é devido à descompensação cardíaca (25). Portanto, é de imenso interesse da prática clínica encontrar um método de triagem eficaz para ICFEP em pacientes pré-clínicos, que seja suficientemente bom ao ponto de reduzir a demora do diagnóstico, ao mesmo tempo em que seja o menos oneroso e mais reprodutível do que a ecocardiografia transtorácica. O uso universal do ecocardiograma, ainda que seja o método padrão-ouro para a investigação de DDVE, não pode ser aplicado genericamente em todo paciente acamado, considerando a dificuldade de locomoção da aparelhagem e do examinador até o paciente restrito de mobilidade, o custo financeiro do exame, o tempo despendido durante o procedimento e a possibilidade de não haver um profissional ecocardiografista disponível no serviço de saúde (26). Procura-se, então, algum método de triagem que possa ser realizado antes da prática ecocardiográfica, a fim de facilitar o encaminhando para exames posteriores, ao mesmo tempo em que não onere o sistema e que seja facilmente reprodutível.

Especula-se se os peptídeos natriuréticos (PNT) poderiam preencher esses requisitos. (27). Os PNTs são uma classe de biomarcadores secretados pelos cardiomiócitos em situação de estresse hemodinâmico, ocasionado pela distensão das fibras de um ventrículo suportando altos gradientes de pressão interna. Sua função biológica é a de atuar na regularização da homeostasia cardíaca e renal, e assim a cumpre por intermédio de mecanismos de vasodilatação, natriurese e diurese (13). Atualmente, seus principais representantes no cotidiano médico são o BNP e o NT-proBNP. Os peptídeos já tiveram seu

uso consolidado nas salas de emergência, e também como marcadores para prognóstico e manejo da IC, com farta bibliografia comprovando a sua aplicação (28,29). Todavia, ainda persistem dúvidas na literatura acerca da sua utilidade enquanto estratégia de rastreio de IC/FEP estágio B, e ainda menos se conhece sobre o tema tratando-se de população restrita de mobilidade.

Apesar de suas qualidades, os PNTs têm limitações bem conhecidas, como a sua variabilidade biológica em diferentes contextos. Pacientes renais crônicos, obesos e em terapêutica com sacubitril-valsartana, afora outras situações, tendem a ter dosagens anormais dos PNTs. Até mesmo a faixa etária está relacionada com alterações dos valores basais. No presente se discute qual deveria ser o valor de corte adotado nessas situações específicas, ou mesmo a validade da avaliação dos PNTs nessas populações(18).

Porém, no que é alusivo à performance dos PNTs no rastreio de DDVE significativa em populações assintomáticas, Remmelzwaal et al. (2020) realizaram meta-análise com 51 estudos publicados no período compreendido entre 2004- 2020, todos referentes ao tema(31). A pesquisa se sucedeu usando os descritores 'heart failure', 'diastolic dysfunction', 'diagnostic performance' e 'markers'. A meta-análise apontou razoável desempenho para ambos os PNTs (BNP e NT-proBNP) na detecção de disfunção diastólica, com os estudos tendo valores de AUC em torno de 0,80, além de uma sensibilidade ligeiramente menor do que a especificidade (65% versus 80%, respectivamente). Tanto o BNP quanto o NT-proBNP tiveram convincente habilidade para excluir DDVE, dispondo de NPV de aproximadamente 85%; por outro lado, o VPP se aproximou de 60%. Os autores apontam, entretanto, que a grande heterogeneidade dos grupos estudados seja um viés da meta-análise, visto que cada pesquisador possa ter acrescentado critérios próprios de inclusão/exclusão em seus trabalhos. É importante salientar que nenhum desses estudos analisou especificamente uma amostra de pacientes restritos de mobilidade. Por fim, Remmelzwaal et al. (2020) concluem que os PNTs têm melhor potencial quando usados para excluir DDVE em pacientes de alto risco, mas que deve ser desencorajada a sua análise se desacompanhada de avaliação ecocardiográfica.

Em estudo com 88 pacientes em risco de IC/FEP, mas totalmente assintomáticos, Biase et al. (2014), apontam para uma AUC de 0,761 para o NT-proBNP na detecção de IC/FEP pré-clínica; ademais, estimaram que o ponto de corte otimizado seja 156 pg/ml (sensibilidade=83.7%; especificidade=46.7%)(11). Em contrapartida, um valor de 290 pg / ml mostrou-se mais específico ao custo de uma perda notável na sensibilidade (sensibilidade = 53,5%; especificidade = 95,5%; razão de verossimilhança positiva = 12; razão de verossimilhança negativa = 0,5). Novamente, o estudo não avaliou especificamente uma população restrita de mobilidade.

Contudo, a literatura é cautelosa sobre a utilização dos PNTs em populações específicas, como diabéticos e hipertensos (12,30); com o objetivo de avaliar o potencial diagnóstico do BNP numa população assintomática para IC/FEP, mas portadora de diabetes

mellitus tipo 2, Romano et al. (2010) avaliaram 127 pacientes ambulatoriais buscando por DDVE (12). No grupo com a diabetes descontrolada (HBA1C>8), o BNP acabou se demonstrando um forte preditor para disfunção diastólica, com valor de corte de 25pg/mL. Já Barutçuoğlu et al. (2009) encontraram AUC de 0,862 para 241 pacientes hipertensos utilizando NT-proBNP, e um valor de corte de 65 pg/ml (sensibilidade 74,6% e especificidade 62,4%)(30). Ambos os estudos consideraram disfunção diastólica grau I e indeterminado no diagnóstico.

Em nosso estudo, buscamos saber se um valor de corte para NT-proBNP de 125 pg/ml (usualmente utilizado para excluir IC)(28) obteria um bom valor diagnóstico para disfunção diastólica significativa em população idosa restrita de mobilidade. Descobrimos que, apesar de excelente sensibilidade (100%), a utilização desse valor carecia de especificidade (61%). Todavia, o valor de NT-proBNP de 396 pg/ml obteve a melhor relação sensibilidade/especificidade (100% e 96%, respectivamente). Dessa forma, a prática médica melhor se beneficiaria com a adoção deste valor (396 pg/ml), no que se refere à triagem de DDVE significativa em uma população que possui dificuldade em expressar sintomatologia clara, isto é, em pacientes idosos imobilizados. Sugerimos, ainda, a possibilidade do emprego dos peptídeos natriuréticos enquanto parte dos exames de rotina em idosos com dificuldade de locomoção. Como consequência, o clínico poderá apoiar-se no resultado bioquímico para aprimorar seu raciocínio de triagem para insuficiência cardíaca, no contexto de uma população que tem se mostrado um desafio diagnóstico.

5 | CONCLUSÃO/CONCLUSÕES

O diagnóstico da ICFEP é um desafio para a cardiogeriatría, especialmente quando o paciente não apresenta sintomatologia clara da doença. Nosso estudo objetivou contribuir acerca o tema, analisando uma população que tem suas próprias particularidades semiológicas e que ainda carece de estudos mais direcionados. Em relação ao NT-proBNP, encontramos 396pg/mL como valor de corte, com ótima sensibilidade e especificidade para a detecção de disfunção diastólica significativa. Contudo, análises mais profundas são necessárias com a finalidade de confirmar esses achados, para que então eles possam ser adotados pela prática geriátrica.

AGRADECIMENTOS

É uma tarefa árdua agradecer em nome de um trabalho que envolveu tantas pessoas, mas omitir ou simplificar os nomes de todos que de alguma forma participaram na elaboração desse produto final seria uma injustiça. Uma grande injustiça.

À instituição Fundação Araucária, que incentivou o jovem pesquisador por intermédio de bolsa de iniciação científica.

Ao professor Mário Augusto Cray da Costa, meu orientador e o idealizador por

trás desse projeto, pelo direcionamento, pelos conselhos, pelo companheirismo e, principalmente, por ter acreditado.

Ao professor Alceu Toledo, por sua atenção e consideração, e embora não tenha oficialmente orientado o presente projeto, este só foi possível por seu intermédio.

Ao professor Marcelo Schafranski, pela prestatividade no auxílio com a estatística.

À Claudia Schleder, pelo socorro no enfrentamento à burocracia universitária.

À equipe da *Angiocardio Ponta Grossa*, em especial aos médicos Anderson Ghitotti, Nickolas Nadal e Luciana Freitas, e incluindo ainda a Rafaela Aparecida e a Vanessa Ramos, pelo exemplo transmitido de cuidado para com os idosos, uma lição de humanismo e zelo que marcou profundamente o projeto; e é claro, pela parcela de tempo e paciência, que não foi pequena, destinada não só aos atendimentos, mas também ao ensino da ecocardiografia aos acadêmicos.

À equipe de cuidados médicos da Instituição de longa permanência *Asilo São Vicente de Paulo*, representados na figura da geriatra Andressa Zardo, dos profissionais de enfermagem, notadamente as enfermeiras Cristiane Barbosa e Elaine Ribeiro, da farmacêutica Katrina, da nutricionista Evelise Ribeiro, e das Irmãs responsáveis pela manutenção da instituição, por todo apoio durante e após as entrevistas com os pacientes, na logística e no agendamento das consultas, e também na caçada aos prontuários físicos dos residentes do asilo.

À equipe técnica do *Laboratório Hospital Vicentino*, pela disponibilidade em coletar as amostras de sangue e analisá-las.

À equipe de pesquisa da *Le Farma* e da *Nestlé*, por aceitarem compartilhar a base de dados.

Aos amigos, por endereçaram conselhos produtivos sobre a escrita do projeto, os quais educadamente ignorei. Valorizo-os, no entanto. Os conselhos, é obvio.

Especialmente à Leandra Schneider, pela participação ativa em cada etapa desse desafio, e que mesmo não estando presente em todas elas, se fez sempre presente e, portanto é tão e tal coautora dessa escrita.

Ao meu irmão, pela salvadora assistência com a informática.

Aos meus familiares, minha Mãe e meu Pai, por nunca deixarem de se preocupar e de se importar, e pelos ensinamentos transmitidos (e cobrados) sobre fé, idoneidade, persistência, coragem e, sobretudo, amor. Esse texto é de vocês também.

A todas as pessoas de que alguma forma e em algum momento contribuíram para minha formação, sabendo elas disso ou não.

Ao Senhor, pela vida, pela saúde e pelas oportunidades, pois tudo é dEle, para Ele e com Ele.

E por fim, antes que a lista de agradecimentos supere o volume do próprio trabalho, Aos Pacientes, por darem significado e sentido a tudo isso.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E. Heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2013;
2. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, Shi VC, Gong J, Anavekar N, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Hear Fail*. 2018;
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016.
4. Bader F, Atallah B, Brennan LF, Rimawi RH, Khalil ME. Heart failure in the elderly: ten peculiar management considerations. *Heart Fail Rev*. 2017;
5. Lazzarini V, Mentz RJ, Fiuzat M, Metra M, O'Connor CM. Heart failure in elderly patients: Distinctive features and unresolved issues. *European Journal of Heart Failure*. 2013.
6. Correa De Sa DD, Hodge DO, Slusser JP, Redfield MM, Simari RD, Burnett JC, et al. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart*. 2010;
7. Escobar C, Santiago-Ruiz JL, Manzano L. Diagnosis of heart failure in elderly patients: a clinical challenge. *Eur J Heart Fail*. 2011;
8. Potter E, Yang H, Wright L, Wang B, Marwick TH. Measurement of Functional Capacity to Discriminate Clinical from Subclinical Heart Failure in Patients ≥ 65 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2020;
9. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020.
10. Meluzín J, Tomandl J. Can biomarkers help to diagnose early heart failure with preserved ejection fraction? *Disease Markers*. 2015.
11. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Di Biase G. Possible role of BNP for an early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction: A retrospective study. *Minerva Cardioangiol*. 2014;
12. Romano S, Di Mauro M, Fratini S, Guarracini L, Guarracini F, Poccia G, et al. Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: A possible role for natriuretic peptides. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;
13. Rubattu S, Volpe M. Natriuretic peptides in the cardiovascular system: Multifaceted roles in physiology, pathology and therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019.
14. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. In: *The Lancet*. 2013.
15. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA- SF). *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;
17. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014.

18. Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A, Passino C, Emdin M. Clinical relevance of biological variation: The lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2006.
19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;
20. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart Failure Incidence and Survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2008;
21. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016.
22. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, Van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: Value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. 2011;
23. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2010;
24. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014.
25. Loyola Filho AI de, Leite Matos D, Giatti L, Afradique ME, Viana Peixoto S, Lima-Costa MF. Causas de internações hospitalares entre idosos brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2004;
26. Wan SH, Chen HH. Targeting Preclinical Diastolic Dysfunction to Prevent Heart Failure: Contemporary Insights. Vol. 9, *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2015.
27. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: The STOP-HF randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;
28. Nadar SK, Mujtaba Shaikh M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev*. 2019;
29. Gaggin HK, Januzzi JL. The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *Eur Hear Journal, Suppl*. 2018;
30. Barutçuoğlu B, Parıldar Z, Başol G, Gürgün C, Tekin Y, Bayındır O. The detection of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients: Performance of N-terminal probrain natriuretic peptide. *Blood Press*. 2010;
31. Rimmelzwaal S, Ballegooijen AJV, Schoonmade LJ, Canto ED, Handoko ML, Henkens MTHM, et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2020;18(1).

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC): UM OLHAR METICULOSO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 26/05/2021

Wilhan Wiznieski Munari

Curso de Medicina - Centro Universitário
Campo Real
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9703024255257029>

Pâmella Thyse de Quadros Kassies

Curso de Medicina - Centro Universitário
Campo Real
Guarapuava - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4308750269551658>

RESUMO: Introdução: A doença arterial coronariana (DAC) é a causa mais comum de morte em países desenvolvidos, no Brasil representa 31% dos óbitos por morbimortalidade. A origem deste malefício tem como fator de risco um binômio: aumento no consumo de alimentos com alto teor de gordura e diminuição no ritmo de atividade física, podendo ocasionar uma obstrução das artérias coronarianas e complicações severas a saúde. Objetivo: Destacar os aspectos genéticos no desenvolvimento da doença. A metodologia utilizada foi a revisão da literatura por meio de consulta as bases Scielo, Pubmed, NCBI. Resultados: A DAC refere-se a um acúmulo de placas gordurosas nas artérias que fornecem oxigênio e nutrientes para o corpo. Estudos apontam a hipercolesterolemia familiar (HF) como a principal causa genética para o desenvolvimento da DAC. A redução funcional

no gene LDLR o qual codifica o receptor de lipoproteínas de baixa densidade, cuja função é transportar o LDL em excesso do plasma, tendem a estar comprometidos em portadores de HF, implicando em receptores de LDL com redução funcional e conseqüentemente um quadro de hipercolesterolemia, podendo ocorrer a fixação de ateromas nas artérias, outros genes como APOB e PCSK9 podem apresentar ganho de função, levando a degradação no receptor de LDL, alterando sua funcionalidade. Conclusão: A correta identificação de genes mutagênicos pode ser um indicador precoce da prevenção à doença arterial coronariana, sendo o teste genético imprescindível, uma vez que biomarcadores podem revelar a probabilidade de incidência da doença, assim podendo intervir de maneira antecipada e eficaz.

PALAVRAS-CHAVE: Arteriosclerose Coronária, Biomarcadores, Doença da Artéria Coronariana, Doenças Cardiovasculares

CORONARY ARTERY DISEASE (CAD): A METICULOUS LOOK

ABSTRACT: Introduction: coronary artery disease (CAD) is the most common cause of death in developed countries, in Brazil it represents 31% of deaths due to morbimortality. The origin of this malevolent is a binomial as a risk factor: increased consumption of foods with a high fat content and decreased pace of physical activity, which can cause an obstruction of the coronary arteries and severe health complications. Objective: To highlight the genetic aspects in the development of the disease. The methodology used was the literature review by

consulting the Scielo, Pubmed, NCBI databases. Results: The CAD refers to an accumulation of fatty plaques in the arteries that supply oxygen and nutrients to the body. Studies point to familial hypercholesterolemia as the main genetic cause for the development of the CAD. The functional reduction in the LDLR gene, which encodes the low-density lipoprotein receptor, whose function is to transport LDL in excess of plasma, tend to be compromised in patients with FH, implying LDL receptors with functional reduction and consequently hypercholesterolemia, atheroma fixation in the arteries may occur, other genes such as APOB and PCSK9 may show a gain in function, leading to degradation in the LDL receptor, changing its functionality. Conclusion: the correct identification of mutagenic genes can be an early indicator of prevention of coronary artery disease, and the test is essential, since biomarkers can reveal the probability of incidence of the disease, thus being able to intervene in an early and effective manner.

KEYWORDS: Coronary Atherosclerosis, Biomarkers, Coronary Artery Disease, Cardiovascular Disease.

REFERÊNCIAS

MARTINEZ, Paula F. ; OKOSHI, Marina P., **Genetic Risk in Coronary Artery Disease**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018.

PEREIRA, Andreia et al, **Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Populationbased Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018.

CÉSAR, Luiz Antonio Machado, **Cardiovascular Rehabilitation in Coronary Artery Disease and Better Knowledge of Its Own Disease**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018.

AGUIAR, Guilherme Brasileiro de ; CALDAS, José Guilherme Mendes Pereira, **Perfil Aterosclerótico da Artéria Carótida como Marcador de Progressão para Doença Cardiovascular**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 4, p. 734–735, 2021.

SANTOS, Raul D. et al, **Percepção Inadequada do Risco Cardiovascular e Baixo Conhecimento sobre Hipercolesterolemia Familiar em Indivíduos com Hipercolesterolemia Grave**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 4, p. 706–712, 2021.

NASCIMENTO, Elizabeth do ; ALVES, José Luiz de Brito, **O Risco Desconhecido de Hipercolesterolemia Familiar no Desenvolvimento de Doença Cardiovascular Aterosclerótica**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 4, p. 713–714, 2021.

KURMUS, Ozge et al, **Discordância entre Colesterol LDL e Não-HDL e Gravidade da Doença Arterial Coronária**, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2020.

CONIGLIO, Raul Ignacio, **Tríliceridos/colesterol HDL: utilidad en la detección de sujetos obesos con riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular**, Acta bioquímica clínica latinoamericana, v. 54, n. 1, p. 3–11, 2020.

FERREIRA, Joana et al, **Papel do músculo esquelético na aterosclerose**, Angiologia e Cirurgia Vascul, v. 15, n. 2, p. 65–70, 2019.

DUPLICAÇÃO DE VEIA CAVA INFERIOR ENCONTRADA EM UMA CIRURGIA PARA CAPTAÇÃO DE ÓRGÃOS: UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 08/07/2021

Norton Nunes de Lima

Hospital Universitário – UFS, Cirurgia do aparelho digestivo
Aracaju – SE
<http://lattes.cnpq.br/1163857466572078>

Antônio Alves Júnior

Hospital Universitário – UFS, Cirurgia do aparelho digestivo
Aracaju – SE
<http://lattes.cnpq.br/2262807880454396>

Leandro Cavalcanti de Albuquerque Leite Barros

Hospital Universitário – UFS, Cirurgia do aparelho digestivo
Aracaju – SE
<http://lattes.cnpq.br/9293362915509254>

RESUMO: Destacamos o caso de um paciente portador de veia cava inferior duplicada (VCID) encontrada em uma cirurgia de recuperação visceral em um doador falecido. Neste caso, imagens transversais abdominais pré-operatórias geralmente não estão disponíveis, portanto, o cirurgião de captação precisa ficar atento a outras variações anatômicas potenciais associadas a essa condição. No caso do paciente relatado, também podemos destacar o ureter direito circuncaval como variação anatômica congênita associada. Dito isso, descrevemos nesse relato de caso, o desenvolvimento embriológico da

veia cava inferior (VCI) e a técnica operatória realizada com a finalidade expor a existência dessa rara variação anatômica.

PALAVRAS-CHAVE: Veia cava inferior bifurcada, ureter circuncaval, captação de órgãos.

DUPLICATION OF THE INFERIOR VEIN CAVA FOUND IN AN ORGAN UPTRACTION SURGERY: A CASE REPORT

ABSTRACT: We highlight the case of a patient with a duplicated inferior vena cava (VCID) found in visceral recovery surgery in a deceased donor. In this case, preoperative transverse abdominal imaging is generally not available, so the capturing surgeon needs to be aware of other potential anatomical variations associated with this condition. In the case of the reported patient, we can also highlight the right circuncaval ureter as an associated congenital anatomical variation. That said, in this case report, we describe the embryological development of the inferior vena cava (IVC) and the surgical technique performed with the purpose of exposing the existence of this rare anatomical variation.

KEYWORDS: Bifurcated inferior vena cava, circuncaval ureter, organ harvesting.

1 | INTRODUÇÃO

O primeiro caso de VCID foi descrito em 1916 em um paciente do sexo masculino dissecado por Lucas em Londres. Segundo os relatos da literatura, a sua incidência aproximada

é de 1,5% (oscilando entre 0,2 e 3%), com achados intraoperatórios variando de 0,2-0,6% (WAŚNIEWSKA et al, 2020). A anomalia é caracterizada pela presença de duas veias situadas bilateralmente à aorta, com a VCI esquerda e a VCI direita sendo frequentemente conectadas ao nível das veias renais (Figura 3). Embora as variações congênicas dos casos de VCID sejam em geral clinicamente silenciosas e frequentemente detectadas por exames de imagem, essas anomalias venosas podem ter relevância durante cirurgias retroperitoniais, aorto-iliacas e em procedimentos venosos de radiologia intervencionista (BABU et al, 2014).



Figura 1: Veia renal direita identificada.



Figura 2: Veia renal esquerda identificada.

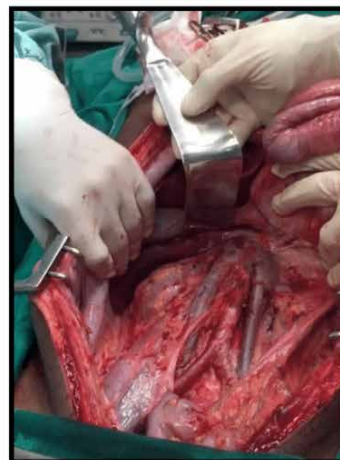


Figura 3: exposição da Veia cava inferior bifurcada.

Como condição associada, o paciente também apresentava o ureter direito circuncaval (UDC), uma anomalia congênita rara em que o ureter apresenta seu trajeto posterior à VCI. Tem uma incidência que varia de 0,06-0,17%, com um pouco mais de 200 casos descritos em todo mundo desde o primeiro relato de Hochstetter em 1983 (Diagnóstico e tratamento laparoscópico do ureter retrocaval: uma revisão da literatura e nossa série de casos (ABDESSATER e KOUKA, 2019).

A condição é vista 3 vezes mais comumente em homens do que em mulheres e geralmente ocorre do lado direito (LIU et al, 2016). Do ponto de vista clínico, muitos casos de UDC são silenciosos e detectados acidentalmente por meio de várias técnicas de imagem, quando presentes, os sintomas mais frequentes começam entre 30 e 40 anos e geralmente incluem: dor abdominal, hematúria, infecção urinária e urolitíase (ATAWURAH et al, 2019).

2 | APRESENTAÇÃO DO CASO

DMVS, sexo masculino, 16 anos, residente em Neópolis-SE, foi vítima de acidente

automobilístico de alta energia (queda de motocicleta sem uso de capacete) no dia 02 de outubro de 2020 o qual incorreu com traumatismo crânio-encefálico grave (pontuação na escala de coma de Glasgow=3 no cenário do acidente), sendo submetido a intubação orotraqueal e encaminhado ao Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE).

Foi recebido com pontuação mantida na escala de Glasgow, pupilas midriáticas e não fotorreagentes. TC de crânio evidenciando edema cerebral difuso com perda de diferenciação cortical/subcortical. No dia 06 de outubro foi realizado fechamento do protocolo de morte encefálica após realização de Doppler transcraniano.

Após tal conclusão a família decidiu pela doação de órgãos, com a cirurgia para captação realizada no dia 08 de outubro, sendo captados o fígado, os rins e as córneas para doação. No intra-operatório evidenciamos as anomalias congênitas relatadas neste caso clínico: a veia cava inferior duplicada e o ureter circuncaval.

3 | DISCUSSÃO

As anomalias congênitas da VCI ocorrem em aproximadamente 2-3% dos pacientes e são detectadas acidentalmente, uma vez que a maioria delas são clinicamente silenciosas (RUEMENAPF et al, 1998). A formação da VCI é um evento complexo e bem descrito, sendo formada entre as 6^a e 8^a semana de desenvolvimento embrionário (TAMIZIFAR et al, 2013).

Do início ao término da ontogênese da VCI, os pares de veias embrionárias apresentam regressões parciais e anastomoses, contribuindo para a formação das estruturas vasculares retroperitoneais do adulto (YANG et al, 2013).

A VCI normal é composta por quatro segmentos: hepático, suprarrenal, renal e infra-renal. Deriva de um processo embriogênico complexo que começa na sexta semana de gestação e envolve três pares de veias primitivas (veias cardinais posteriores, subcardinais e supracardinais) que aparecem, regridem e se fundem na VCI final. Em particular, as veias cardinais aparecem e permanecem na pelve como as veias ilíacas comuns, a veia supracardinal direita persiste para formar a VCI infrarrenal e a veia subcardinal direita persiste para se desenvolver no segmento suprarrenal pela formação da anastomose subcardinal-hepática enquanto a veia subcardinal esquerda e a veia supracardinal esquerda regridem completamente (BASS et al, 2000 e Jhansi, 2012).

O segmento renal se desenvolve a partir da anastomose entre as veias subcardinal e supracardinal, enquanto o segmento hepático deriva da veia vitelina direita (PINEDA et al, 2013). A alteração de uma etapa desse processo determina pelo menos 14 anomalias anatômicas diferentes da VCI e diversos sistemas de classificação têm sido propostos para agrupar essas variantes. Conforme relatado por Bass, as principais anomalias são VCI dupla (com uma prevalência de 0,2–3%), VCI esquerda (0,2–0,5%), veia renal esquerda retroaórtica (2,1%), veia renal esquerda circunaórtica (8,7%) e ausência do segmento

hepático da VCI com continuação da ázigos na VCI (0,6% dos casos) (BASS et al, 2000).

O reconhecimento do VCID é clinicamente relevante durante a cirurgia retroperitoneal ou procedimentos vasculares intervencionistas, a fim de evitar embolia pulmonar recorrente após a colocação de um filtro de VCI (SENECAIL et al, 1987).

São conhecidas três variantes diferentes de duplicação da veia cava inferior:

- Tipo I ou Duplicação principal: dois troncos bilateralmente simétricos com um tronco pré-aórtico do mesmo calibre. (Figura 4).
- Tipo II ou duplicação menor: dois troncos simétricos bilateralmente, mas é menor que o tronco pré-aórtico. (Figura 5).
- Tipo III ou duplicação assimétrica, há VCI esquerda pequena, VCI direita maior e tronco pré-aórtico maior que as duas anteriores (SHAHA et al, 2016). (Figura 6).

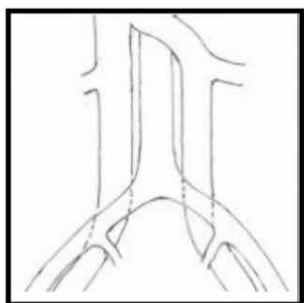


Figura 4: VCID tipo I.

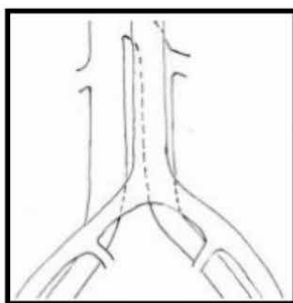


Figura 5: VCID tipo II.

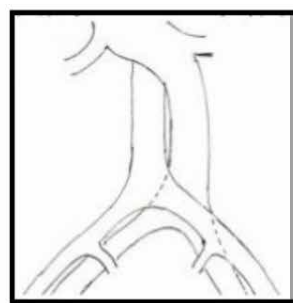


Figura 6: VCID tipo III.

No caso relatado, nosso paciente possui sua anomalia caracterizada como tipo II, pois caracteriza-se por 2 troncos simétricos bilateralmente a aorta mas menores que o tronco pré-aórtico conforme demonstrado nas figuras 3 e 5.

O ureter circuncaval (UCC) é uma anomalia congênita rara que é causada por uma formação anormal da VCI infrarenal que passa a ser originária da veia subcardinal que se localiza anteriormente ao invés da veia supracardinal que está localizada posteriormente (HUANG et al, 2015). Ele captura um segmento do ureter proximal, resultando no envolvimento do ureter em torno da VCI. Portanto, também é conhecido como ureter retrocaval ou veia cava pré-ureteral (GOSAVI et al, 2014).

Normalmente, a secção pós-renal da veia cava inferior surge do ramo dorsal do anel perimetanéfrico, que é constituído pela anastomose subcardinal-supracardinal ou da veia sacrocardinal e o segmento lombar da veia supracardinal, resultando no ureter direito localizado superiormente à cava. No entanto, se a veia cava inferior é formada a partir do segmento ventral do anel perimetanéfrico, que geralmente é formado a partir da anastomose da veia cardinal (segmento lombar) e da anastomose das veias subcardinal e

a cardinal posterior, o ureter direito ficará inferiormente à cava, levando ao aparecimento do ureter circuncaval – Figura 7 (HUNTINGTON, 1920).

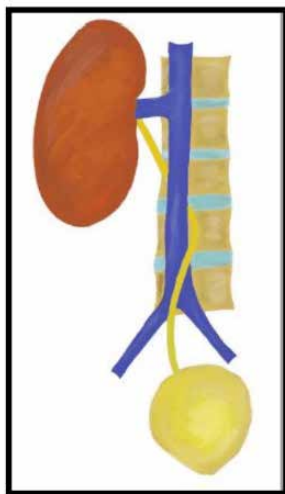


Figura 7: desenho esquemático demonstrando ureter direito circuncaval.

Existem dois tipos de UCC:

- Tipo I, a forma mais comum, é uma alça inferior do ureter proximal, que geralmente cruza atrás da VCI ao nível da 3ª ou 4ª vértebra lombar.
- Tipo II, menos comum, é uma alça alta da junção ureteropélvica. O ureter proximal passa por trás da veia cava em um nível superior, com a pelve renal e o ureter superior posicionados quase na horizontal antes de circundar a veia cava (BATESON, 1969).

No caso relatado, nosso paciente possui sua anomalia caracterizada como tipo 1, pois caracteriza-se por uma alça inferior do ureter proximal, como demonstrado nas figuras 8 e 9.

Atualmente, a cirurgia é a opção terapêutica preferida para pacientes com ureter retrocaval sintomático (TAMHANKAR et al, 2017). A abordagem cirúrgica em casos sintomáticos, geralmente envolve a divisão ureteral, a ressecção e realocação do segmento estenótico e reanastomose ureteroureteral ou ureteropélvica (LIN et al, 2003).

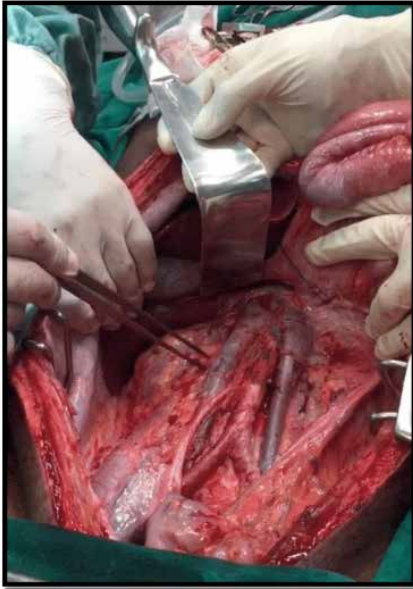


Figura 8: demonstrada emergência posterior do ureter direito.

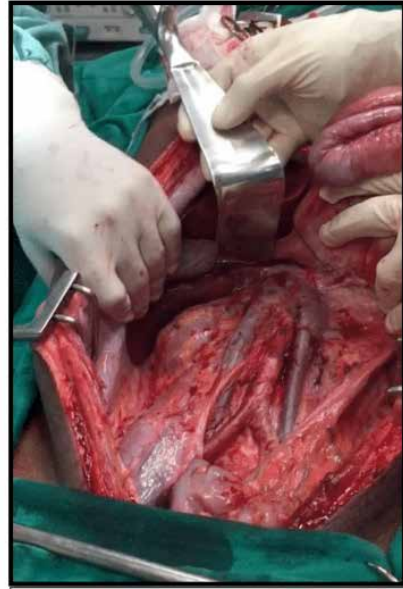


Figura 9: demonstrada emergência posterior do ureter direito e anteriorização do mesmo.

4 | CONCLUSÃO

As anomalias da VCI são raras e habitualmente assintomáticas, podendo permanecer indetectáveis ao longo da vida. Essas anomalias são importantes para radiologistas e cirurgiões vasculares. Esse caso ilustra que algumas anomalias venosas, como resultado de sua incidência incomum, acabam sendo comumente esquecidas durante a avaliação pré-operatória, mas deve-se salientar que a consciência intra-operatória é essencial para evitar riscos inesperados. Além disso, o ureter circuncaval, anomalia congênita rara, vem sendo cada vez mais relatada.

A sua baixa incidência clínica, pode estar associada a uma série de casos assintomáticos que passam despercebidos durante a vida do paciente, contudo, tal patologia deve ser recordada quando as anomalias de VCI são evidenciadas.

REFERÊNCIAS

1. ABDESSATER, Maher et al. Diagnosis and laparoscopic management of retrocaval ureter: a review of the literature and our case series. **International journal of surgery case reports**, v. 59, p. 165-175, 2019.
2. ATAWURAH, Henry et al. Retrocaval ureter: report of two cases. **Case reports in urology**, v. 2019, 2019.

3. BABU, CS Ramesh; LALWANI, Rekha; KUMAR, Indra. Right double inferior vena cava (IVC) with preaortic iliac confluence—case report and review of literature. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 8, n. 2, p. 130, 2014.
4. BASS, J. Edward et al. Spectrum of Congenital Anomalies of the Inferior Vena Cava: Cross-sectional Imaging Findings 1: (CME available in print version and on RSNA Link). **Radiographics**, v. 20, n. 3, p. 639-652, 2000.
5. BATESON, Eric M.; ATKINSON, David. Circumcaval ureter: a new classification. **Clinical radiology**, v. 20, n. 2, p. 173-177, 1969.
6. GOSAVI, V. S. et al. Retrocaval ureter: an innocent bystander. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 8, n. 5, p. ND05, 2014.
7. HUANG, Kuo-How et al. Retrocaval ureter: report of 12 cases and literature review. **JTUA**, v. 16, n. 4, p. 163-167, 2005.
8. HUNTINGTON, George S.; MCCLURE, Charles FW. The development of the veins in the domestic cat (*Felis domestica*) with especial reference, 1) to the share taken by the supracardinal veins in the development of the postcava and azygos veins and 2) to the interpretation of the variant conditions of the postcava and its tributaries, as found in the adult. **The anatomical record**, v. 20, n. 1, p. 1-30, 1920.
9. JHANSI, P. Duplication of the inferior vena cava—report of a rare congenital variation. **Int J Anat Var (IJAV)**, v. 5, p. 141-143, 2012.
10. KOUKA, S. C. N. et al. Retrocaval Ureter: A Rare Cause of Hydronephrosis. **Arch Uro Neph: IAUN**, v. 112, 2019.
11. LIN, Hung-Yu et al. Retrocaval ureter: report of two cases and literature review. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 19, n. 3, p. 127-130, 2003.
12. LIU, Erpeng et al. Retroperitoneoscopic ureteroplasty for retrocaval ureter: report of nine cases and literature review. **Scandinavian journal of urology**, v. 50, n. 4, p. 319-322, 2016.
13. PINEDA, Danielle et al. An interesting anatomic variant of inferior vena cava duplication: case report and review of the literature. **Vascular**, v. 21, n. 3, p. 163-167, 2013.
14. RUEMENAPF, Gerhard; RUPPRECHT, Holger; SCHWEIGER, Hans. Preaortic iliac confluence: a rare anomaly of the inferior vena cava. **Journal of vascular surgery**, v. 27, n. 4, p. 767-771, 1998.
15. SENECAIL, B. et al. Radiologic anatomy of duplication of the inferior vena cava: a trap in abdominal imaging. A report of 8 cases. **Surgical and Radiologic Anatomy**, v. 9, n. 2, p. 151-157, 1987.
16. SHAHA, Pramod et al. Duplication of inferior vena cava with associated anomalies: a rare case report. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 10, n. 3, p. TD01, 2016.
17. TAMHANKAR, Ashwin S. et al. Transperitoneal laparoscopic repair of retrocaval ureter: Our experience and review of literature. **Urology annals**, v. 9, n. 4, p. 324, 2017.

18. TAMIZIFAR, Babak; SEILANI, Parisa; ZADEH, Maryam Rismankar. Duplication of the inferior vena cava and thrombosis: a rare case. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 18, n. 10, p. 911, 2013.

19. WAŚNIEWSKA, Anna et al. Unusual coexistence of double inferior vena cava with nutcracker syndrome—a case report and review of the literature. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 2, p. 0300060520904520, 2020.

20. YANG, Catherine et al. Anomalias congênitas da veia cava inferior: revisão dos achados na tomografia computadorizada multidetectores e ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, v. 46, p. 227-233, 2013.

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PARADA CARDÍACA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UMA REVISÃO

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 18/07/2021

Giovana da Rocha Leal Dias

Centro Universitário Uninovafapi
Teresina-PI, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4182-720X>

Ana Carolina Mendes Lustosa de Carvalho

Centro Universitário Uninovafapi
Teresina-PI, Brasil

<http://lattes.cnpq.br/7968659931818266>

Ariela Karollyny Santos Silva

Centro Universitário Uninovafapi
Teresina-PI, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-4489-5593>

Francisco Pereira de Miranda Júnior

Centro Universitário Uninovafapi
Teresina-PI, Brasil

<http://lattes.cnpq.br/7599118027276266>

Nilsa Araújo Tajra

Centro Universitário Uninovafapi
Teresina-PI, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-8316-2552>

Silmara Ferreira de Oliveira

Centro Universitário Uninovafapi
Teresina-PI, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-8863-5075>

Felipe Veiga de Carvalho

Centro Universitário Uninovafapi
Teresina-PI, Brasil

<http://lattes.cnpq.br/5012679520922996>

RESUMO: INTRODUÇÃO: A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade de pacientes em hemodiálise. A morte súbita cardíaca (MSC) é a causa mais comum de óbito nos indivíduos em hemodiálise de manutenção, ocorrendo 30 vezes mais do que na população geral e sendo responsável por até 25% das mortes nesse grupo de indivíduos. OBJETIVO: Avaliar as evidências científicas atuais sobre os fatores de risco para parada cardíaca em pacientes que realizam hemodiálise. METODOLOGIA: Esta revisão de literatura foi realizada por meio de busca online das produções científicas nacionais e internacionais utilizando as bases de dados LILACS e MEDLINE, através da Biblioteca Virtual em Saúde. Utilizando os descritores “Parada Cardíaca” and “Hemodiálise” and “Fatores de Risco”. REVISÃO DE LITERATURA: A presença de diabetes mellitus e hipertrofia ventricular esquerda como comorbidades favorecem o maior risco de morte súbita cardíaca (MSC), associados a um evento desencadeante frequente: alterações eletrolíticas e de volume plasmático durante as sessões de hemodiálise. Alguns marcadores como proteína C reativa aumentada, onda Q eletrocardiográfica anormal e metabolismo miocárdico prejudicado também tem sido relacionados ao risco de MSC em pacientes em hemodiálise. A MSC nesses pacientes tem sido associada a uma duração mais longa da hemodiálise, com o aumento do intervalo QT sendo mais prolongado quanto maior for o tempo de tratamento. Embora a obesidade geral seja considerada protetora entre os pacientes em hemodiálise, a localização do excesso de adiposidade no abdome aumenta

o risco de MSC. Dessa forma, a identificação destes fatores pode minimizar os eventos desencadeadores da MSC. **CONCLUSÃO:** Alguns fatores de risco estão fortemente associados à MSC em pacientes em hemodiálise, entre eles o diagnóstico de diabetes mellitus e hipertrofia ventricular esquerda, alterações eletrocardiográficas e bioquímicas associadas ao metabolismo miocárdico, tempo de tratamento, uso de drogas que aumentam o intervalo QT, e excesso de adiposidade abdominal.

PALAVRAS-CHAVE: Parada Cardíaca; Morte Súbita Cardíaca; Hemodiálise; Fatores de Risco.

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CARDIAC IN HEMODIALYSIS PATIENTS: A REVIEW

ABSTRACT: **INTRODUCTION:** Cardiovascular disease is the main cause of mortality in hemodialysis patients. Sudden cardiac death (SCD) is the most common cause of death in individuals undergoing maintenance hemodialysis, occurring 30 times more often than in the general population and accounting for up to 25% of deaths in this group of individuals. **OBJECTIVE:** To evaluate the current scientific evidence on the risk factors for cardiac arrest in hemodialysis patients. **METHODOLOGY:** This literature review was conducted online search of national and international scientific productions using the LILACS and MEDLINE databases, through the Virtual Health Library. Using the descriptors “Cardiac Arrest” and “Hemodialysis” and “Factors of Risk”. **LITERATURE REVIEW:** The presence of diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy as comorbidities favor a higher risk of sudden cardiac death (SCD), associated with a frequent triggering event: electrolyte and plasma volume changes during hemodialysis sessions. Some markers such as increased C-reactive protein, abnormal electrocardiographic Q wave, and impaired myocardial metabolism have also been linked to the risk of SCD in hemodialysis patients. SCD in these patients has been associated with a longer duration of hemodialysis, with the increase in the QT interval being longer the longer the treatment takes. Although general obesity is considered protective among hemodialysis patients, the location of excess adiposity in the abdomen increases the risk of SCD. Thus, the identification of these factors can minimize the triggering events of SCD. **CONCLUSION:** Some risk factors are strongly associated with SCD in hemodialysis patients, among them the diagnosis of diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy, electrocardiographic and biochemical alterations associated with myocardial metabolism, treatment time, use of drugs that increase the QT interval, and excess abdominal adiposity.

KEYWORDS: Cardiac stop; Sudden death cardiac; Hemodialysis; Risk factors.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) em seus estágios mais avançados, principalmente nos pacientes em tratamento por hemodiálise (MATSUMOTO et al., 2019). A morte súbita cardíaca (MSC) é a causa mais comum de óbito nos indivíduos em hemodiálise de manutenção, ocorrendo 30 vezes mais do que na população geral e sendo responsável por até 25% das mortes nesse grupo de indivíduos

(BIGNOTTO et al., 2012).

Conceitua-se MSC como morte repentina de origem cardíaca que ocorra entre a hora inicial dos sintomas em um paciente que não apresenta condição cardiovascular potencialmente fatal conhecida (ZIPES et al., 2006). Precipitantes patológicos potenciais podem estar envolvidos na alta prevalência e risco excessivo de MSC. A identificação dos fatores de risco associados à parada cardíaca súbita na população de HD pode contribuir no prognóstico e na utilização de estratégias de intervenção.

Embora diversos fatores tenham sido associados ao quadro de MSC em pacientes que realizam hemodiálise, poucos são os estudos que abordam ao mesmo tempo os aspectos clínicos e morfofisiológicos cardíacos. Evidências recentes tornam aparente a associação de MSC e hipertrofia ventricular esquerda, alterações eletrolíticas e calcificação vascular, diferentemente da população geral, na qual o processo subjacente maior é a doença coronariana e a insuficiência cardíaca. (BIGNOTTO et al., 2012).

Este estudo objetivou avaliar os fatores de risco associados à parada cardíaca em pacientes em hemodiálise através de avaliações de marcadores eletrofisiológicos e bioquímicos, que podem ser utilizados como estratégias preventivas e terapêuticas para a diminuição da ocorrência deste agravo.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa teórica exploratória, na qual se priorizou a revisão de literatura narrativa sobre o tema. Os recursos bibliográficos pesquisados foram realizados por meio de busca online das produções científicas nacionais e internacionais utilizando as bases de dados LILACS e MEDLINE, através da Biblioteca Virtual em Saúde.

Com a finalidade de alcançar o objetivo proposto, optou-se por realizar consulta em periódicos e levantamento bibliográfico que consistem na documentação da temática em estudo. Foram utilizados os descritores “Parada Cardíaca”; “Hemodiálise” and “Fatores de Risco”.

A organização do material se deu pela escolha de diversos artigos científicos e livros, tendo como foco central a análise de conteúdos e extração de artigos que ajudariam na construção da temática analisada. Como critério de seleção, artigos em português e inglês, no período de 2016 a 2020. Priorizou-se a escolha dos artigos científicos e periódicos com menos de 5 anos de publicação, além dos livros e revistas conceituadas sobre o tema que embora com mais tempo de edição, refletem a base para fundamentação teórica sobre o assunto, tanto por sua credibilidade como por se enquadrar na temática. Quanto aos critérios de inclusão foram encontrados 13 artigos científicos que, após leitura aprofundada, foram utilizados para essa pesquisa.

DISCUSSÃO

A associação independente entre presença de diabetes mellitus e hipertrofia ventricular esquerda associados com a presença de alterações eletrolíticas e de volume plasmático durante as sessões de hemodiálise, estão relacionadas com maior chance de Morte Súbita Cardíaca (MSC) (BARBERATO et al., 2016). AMSC é a principal causa de morte em pacientes em hemodiálise (HD). Estimativas recentes apontam que aproximadamente um quarto dos óbitos de pacientes em diálise deve-se à MSC, essencialmente após arritmias graves e/ou parada cardíaca inesperada (COLLINS et al., 2015).

Na literatura médica, o diabetes mellitus é um conhecido fator de risco independente para MSC. Diversos mecanismos fisiopatológicos para a gênese da parada cardíaca súbita foram aventados em diabéticos, tais como intervalo QT longo secundário à hipoglicemia noturna (ambiente pró-arrítmico), coronariopatia obstrutiva e neuropatia autonômica. Adicionalmente, parece existir paralelismo entre controle glicêmico inadequado e risco aumentado de parada cardíaca inesperada. Diabéticos em HD com hemoglobina glicada $\geq 8\%$ apresentaram incremento no risco de MSC quando comparados aos pacientes com controle glicêmico rigoroso ($< 6\%$) (BARBERATO et al., 2016).

Corroborando com as alternativas anteriores, apesar da elevada incidência, persiste limitada a compreensão de todos os fatores de riscos e mecanismos fisiopatológicos, restringindo a delimitação de estratégias preventivas e terapêuticas. Acredita-se que sua alta ocorrência pode está correlacionada com alta interação entre um evento transitório (mudança brusca na volemia e/ou concentração eletrolítica) e um substrato anatomopatológico como a “miocardiopatia urêmica”. A combinação dessas alterações seria responsável por desencadear arritmias complexas e instabilidade hemodinâmica, seguidas de colapso circulatório (WHITMAN et al., 2016).

Além disso, a Doença Renal Crônica (DRC) estimula diversas modificações estruturais no sistema cardiovascular, entre as quais a hipertrofia ventricular esquerda é a mais frequente (BARBERATO et al., 2020). A fisiopatologia da hipertrofia do VE na DRC é multifatorial e depende da interação entre diversos fatores, como o aumento da pré-carga (por sobrecarga de volume, anemia e fluxos elevados na fístula arteriovenosa), aumento da pós-carga (hipertensão arterial e calcificação vascular) e outras consequências peculiares da uremia (estresse oxidativo, inflamação sistêmica, hiperparatireoidismo secundário, hipovitaminose D e hiperfosfatemia (GLASSOCK et al., 2009). Os achados demonstram a noção de que o aumento da hipertrofia ventricular esquerda ao longo da HD, está ligada, também, à ocorrência específica de MSC (PAOLETTI et al., 2004).

Alguns marcadores como proteína C reativa aumentada, onda Q eletrocardiográfica anormal e metabolismo miocárdico prejudicado também tem sido relacionados (NAKATA et al., 2015). A MSC nesses pacientes tem sido correlacionada a uma duração mais longa da hemodiálise, com o aumento do intervalo QT sendo mais prolongado quanto maior for o

tempo de tratamento (KIM et al., 2019).

Outrossim, o potencial de prolongamento do intervalo QT pode ser mais potente entre pacientes em hemodiálise com fatores de risco estabelecidos e que estejam em uso de drogas com risco conhecido de aumento desse intervalo. Como por exemplo, os valores elevados de troponina T e I, pois estão associados a maior risco de mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas ou eventos cardiovasculares adversos importantes em pacientes em hemodiálise. (MATSUMOTO et al., 2019).

Aqueles pacientes que têm os níveis de troponina persistentemente elevados apresentam resultados piores, com mortalidade em um ano superior a 30%. Mesmo um valor de troponina elevado isolado nesses pacientes não é insignificante, e está associado a taxas de mortalidade mais altas do que aquelas com níveis consistentemente normais de troponina. (MAVRAKANAS et al., 2018).

Outros estudos apontam a obesidade geral como protetora entre os pacientes em hemodiálise, no entanto, a localização do excesso de adiposidade no abdome aumenta o risco de MSC, mesmo entre aqueles sem obesidade geral (FITZPATRICK et al., 2018).

CONCLUSÃO

Após a revisão literária, constatou-se que alguns fatores de risco estão fortemente associados à MSC em pacientes em hemodiálise, entre eles o diagnóstico de diabetes mellitus e hipertrofia ventricular esquerda, alterações eletrocardiográficas e bioquímicas associadas ao metabolismo miocárdico, tempo de tratamento, uso de drogas que aumentam o intervalo QT e excesso de adiposidade abdominal.

Isso ressalta a importância em estimular as estratégias preventivas e terapêuticas na abordagem desses fatores de risco para diminuir a ocorrência desse agravo. Assim como, fornecer tratamento clínico com foco no intervalo QTc com identificação dos fatores de risco modificáveis e o tratamento das comorbidades relacionadas ao desenvolvimento de alterações cardíacas estruturais.

Diante disso, é primordial a implementação de novos estudos, amplos e prospectivos, capazes de corroborar novos achados, apontar novas variáveis potencialmente relacionadas à MSC em pacientes em HD e investigar a adoção de intervenções que minimizem o risco do evento nesse grupo de indivíduos.

REFERÊNCIAS

ASSIMON, M. M.; BROOKHART, M. A.; FLYTHE, J. E. Comparative Cardiac Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. **J Am Soc Nephrol**; vol.30; n.4; p.611-623, 2019.

BARBERATO, S. H. et al. Association between Clinical and Doppler Echocardiographic Parameters with Sudden Death in Hemodialysis Patients/ Associação entre Parâmetros Clínicos e Ecodopplercardiográficos com Morte Súbita em Pacientes de Hemodiálise. **Arq Bras Cardiol**; vol.107; n.2; p.124-30, Agosto 2016.

BARBERATO, S. H. et al. Echocardiographic alterations in patients with chronic kidney failure undergoing hemodialysis. **Arq Bras Cardiol**; vol. 94; p.140-146, Janeiro 2010.

BARBERATO, S.H. et al. Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. **Arq Bras Cardiol**; vol. 94; p.457-62, 2010.

BIGNOTTO, L. H. et al. Achados eletrocardiográficos em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v.34, n. 3, p. 235-242, Sept. 2012.

COLLINS, A. J. et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Kidney Int Suppl.** 2015; vol. 5; n.1; p. 2-7.

FITZPATRICK, J. et al. Association of Abdominal Adiposity with Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis. **Am J Nephrol**; vol.48; n.6; p. 406-414; 2018.

GLASSOCK, R.J. et al. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. **Clin J Am Soc Nephrol**; vol.4; p. 79-91; Dezembro 2009.

KAPLAN, R. M. et al. T-Wave Alternans, Heart Rate Turbulence, and Ventricular Ectopy in Standard versus Daily Hemodialysis: Results from the FHN Daily Trial. **Ann Noninvasive Electrocardiol**; vol.21; n.6; p. 566-571, Nov 2016.

KIM, E. D. et al. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study. **BMC Nephrol**; vol. 20; n.1; p.133, 2019.

KOBAYASHI, N. et al. Influence of hemodialysis duration on mid-term clinical outcomes in hemodialysis patients with coronary artery disease after drug-eluting stent implantation. **Heart Vessels**; vol.31; n.3; p. 330-40, Mar 2016.

KRUZAN, R. M. et al. Association of NTproBNP and cTnI with outpatient sudden cardiac death in hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) study. **BMC Nephrol**; vol.17; n.18, 20 Fev 2016.

MATSUMOTO, Y. Changes in QTc interval in long-term hemodialysis patients. **PLoS One**; vol.14; n.1; 2019.

MAVRAKANAS, T. A. et al. Serial versus single troponin measurements for the prediction of cardiovascular events and mortality in stable chronic haemodialysis patients. **Nephrology (Carlton)**; vol.23; n.1; p. 69-74, Jan 2018.

NAKATA, T. et al. Sudden death prediction by C-reactive protein, electrocardiographic findings, and myocardial fatty acid uptake in haemodialysis patients: analysis of a multicentre prospective cohort study. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**; vol.17; n.12; p. 1394-1404, Dez 2016.

OMAE, K. et al. Use of Beta-Blockers on Maintenance Dialysis Patients and Ischemic Cerebral and Cardiovascular Deaths: An Examination Using Propensity Score. **Contrib Nephrol**; vol.195, p. 120-130, 2018.

PAOLETTI, E. et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. **Nephrol Dial Transplant**; vol.19, p. 1829-34, 2004.

SAOUR, B. M. et al. TpTe and TpTe/QT: novel markers to predict sudden cardiac death in ESRD? / TpTe e TpTe/QT: novos marcadores para prever morte súbita cardíaca na DRT?. **J. bras. nefrol**; vol. 41; n. 1; p. 38-47, Jan.-Mar. 2019.

TERESHCHENKO, L. G. et al. Electrophysiologic Substrate and Risk of Mortality in Incident Hemodialysis. **J Am Soc Nephrol**; vol. 27; n. 11; p. 3413-3420, Nov 2016.

WHITMAN, I.R. et al. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. **J Am Soc Nephrol**; vol.23; p. 1929-39, Nov 2012.

ZIPES, D. P. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. **Circulation**. Vol. 114; n.10; p. 385-484; 2006.

LESÕES CEREBRAIS TRAUMÁTICAS EM RECÉM-NASCIDOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Ghaspar Gomes de Oliveira Alves Francisco

Faculdade Atenas - Campus Passos
Passos - Minas Gerais
ORCID: 0000-0003-0106-6178

João Marcos Alcântara de Souza

Faculdade Atenas - Campus Passos
Passos - Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-5995-4413

Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

Faculdade Atenas - Campus Passos
Passos - Minas Gerais
ORCID: 0000-0003-0150-6348

Rafaela Luiza Vilela de Souza

Faculdade Atenas - Campus Passos
Passos - Minas Gerais
ORCID: 0000-0003-3718-5873

Mateus Gonçalves de Sena Barbosa

Faculdade Atenas - Campus Passos
Passos - Minas Gerais
ORCID: 0000-0002-1613-3698

Nícollas Nunes Rabelo

Faculdade Atenas - Campus Passos
Passos - Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-5238-8658

RESUMO: As lesões cerebrais traumáticas em recém-nascidos são raras, podendo ser ocasionadas durante o esforço do trabalho

de parto e no período neonatal, que é muito vulnerável. Essas lesões sofrem influência de vários fatores para o seu surgimento e podem ser leves ou graves, consistindo essencialmente em três tipos: as hemorragias extracranianas, que compreendem o caput succedaneum, o cefaloematoma e a hemorragia subgaleal; as fraturas de crânio, que englobam as fraturas lineares e as fraturas com afundamento craniano; e as hemorragias intracranianas, que apresentam oito subtipos - hemorragia epidural, hemorragia subdural, hemorragias infratentoriais, hemorragia subaracnóidea, hemorragia intraventricular, hemorragia cerebelar, contusão cerebral e contusão cerebelar. O objetivo deste trabalho é explorar os principais tipos, prevenção, diagnósticos e tratamentos dessa patologia. Foram selecionados artigos, publicados de 1970 a 2021, no MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science e SciELO, usando os seguintes descritores: “TCE”, “lesão traumática”, “trauma”, “cerebral”, “recém-nascido” e “cérebro”. Os critérios de inclusão foram: estudos disponíveis em inglês, espanhol e português publicados, como estudo de coorte, metanálise e retrospectivos. Os principais fatores diagnósticos observáveis são alterações estéticas no crânio, como edema e depressão. Os principais resultados encontrados foram fraturas no crânio e principalmente hemorragia intracraniana, essa com incidência mais expressiva. Para diagnóstico, a tomografia computadorizada é uma boa opção. Na maioria dos casos, o tratamento é conservador e a resolução é espontânea. Ademais, equipes capacitadas e seleção criteriosa de instrumentos

podem reduzir significativamente tais lesões.

PALAVRAS-CHAVE: Pediatria, recém-nascido, lesão cerebral, lesões no nascimento.

TRAUMATIC BRAIN LESIONS IN NEWBORNS

ABSTRACT: Traumatic brain lesions in newborns are rare and can be triggered during the effort of labor and in neonatal period, which is a highly vulnerable time. These injuries are influenced by several factors that lead to their occurrence and may be mild or severe, consisting essentially of three types: extracranial hemorrhages, which comprise caput succedaneum, cephalohematoma, and subgaleal hemorrhage; skull fractures, which include linear fractures and depressed fractures; and intracranial hemorrhages, which have eight subtypes - epidural hemorrhage, subdural hemorrhage, infratentorial hemorrhages, subarachnoid hemorrhage, intraventricular hemorrhage, cerebellar hemorrhage, cerebral contusion, and cerebellar contusion. The aim of this paper is to explore the main types, prevention, diagnoses, and treatments of this pathology. Articles, published from 1970 to 2021, in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science and SciELO were selected, using the following descriptors: “TBI”, “traumatic injury”, “trauma”, “brain”, “newborn” and “brain”. Inclusion criteria were published studies available in English, Spanish and Portuguese, such as a cohort, meta-analysis and retrospective study. The main observable diagnostic factors are esthetic changes in the skull, such as edema and depression. The main results found were skull fractures and mainly intracranial hemorrhage, this one with the highest incidence. For diagnosis, computed tomography is a good option. In most cases, treatment is conservative, and resolution is spontaneous. Furthermore, trained teams and careful selection of instruments can significantly reduce such injuries.

KEYWORDS: Pediatrics, newborn, brain injury, birth injuries.

1 | INTRODUÇÃO

As lesões traumáticas em recém-nascidos são exemplos de tocotraumatismos, que acometem aproximadamente 10 por 1.000 nascimentos no mundo^{4,17,24}. Esse tipo de patologia compreende-se pela exposição da cabeça da criança, durante o esforço do trabalho de parto, aos músculos uterinos e à pressão intra-abdominal^{1,24}. Apesar da incidência de lesões traumáticas em recém-nascidos está diminuindo por causa do aumento das cesáreas, há muito o que compreender desse trauma, haja vista que existem dados limitados disponíveis e que essas lesões também podem ocorrer no período neonatal que é um período altamente vulnerável para o bebê^{15,24,25}.

Cabe destacar, que as lesões traumáticas em recém-nascidos podem sofrer influência de vários fatores para seu surgimento, como prematuridade, forças de compressão, uso de instrumentos (extração a vácuo e de fórceps, por exemplo), parto prolongado ou muito rápido, malformações fetais, anomalias pélvicas maternas, apresentação pélvica anormal, lactante grande para a idade gestacional e entre outras^{1,16,24}. Também é importante ressaltar que geralmente as lesões são leves, como acomodação craniana, mas em parte das vezes

ocorrem lesões graves como exemplo fratura com afundamento craniano, hemorragia intracraniana e hemorragia extracraniana^{7,8,12}. Tendo em vista que as manifestações clínicas podem ser muito graves, é muito importante que os médicos tenham conhecimento exatos sobre formas de prevenção e, ainda, reconheçam o quadro clínico dessas lesões para permitir um bom prognóstico das crianças^{1,2,5}.

Ainda, serão abordadas neste capítulo as hemorragias extracranianas, que englobam o caput succedaneum, o cefaloematoma e a hemorragia subgaleal^{21,24}. Além disso, aprofundaremos sobre as principais fraturas de crânio, como as lineares e as com afundamento craniano^{1,24}. Ademais, será abordado as hemorragias intracranianas, que consistem em alguns subtipos, como a hemorragia epidural, subdural, subaracnóidea, intraventricular, cerebelar, contusão cerebral e cerebelar, por exemplo^{1,24}. Entre elas, podemos destacar a “síndrome do bebê sacudido”, que é uma hemorragia subdural severa cuja causa principal é uma sacudida violenta^{11,20}. Essa síndrome acontece porque os bebês têm um cérebro frágil e, muitas vezes, em resposta a um choro inconsolável recebem um tremor em forma de chicote^{11,22}.

Baseado então nessas informações, o estudo em questão tem por objetivo revisar a literatura, de maneira sistemática, abordando as principais evidências científicas acerca das lesões traumáticas em recém-nascidos, enfatizando os principais tipos, prevenção, diagnósticos e tratamentos dessa patologia.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Este é um capítulo de livro, o qual foi desenvolvido como uma revisão da literatura com síntese de evidências científicas encontradas. Com base na questão norteadora “quais as evidências científicas mais relevantes acerca das lesões cerebrais traumáticas em recém-nascidos?”. Uma revisão abrangente da literatura foi realizada no MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science e SciELO, usando os seguintes descritores: “TCE”, “lesão traumática”, “trauma”, “cerebral”, “recém-nascido” e “cérebro”. Os operadores booleanos foram usados: E e OU. Cada artigo e suas respectivas referências foram obtidos na íntegra e analisados.

2.2 Dados populacionais

A seleção da população foi baseada em artigos que abordaram recém-nascidos que foram vítimas de lesões cerebrais traumáticas. Nenhuma restrição de sexo, raça, cor ou nível socioeconômico foi imposta.

2.3 Critérios de inclusão

Foram selecionados estudos publicados de 1970 até 2021, pesquisas primárias

qualitativas e quantitativas (como ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte), e pesquisas secundárias, como revisões sistemáticas e meta-análises, que estavam disponíveis online na íntegra com formato de artigo no idioma inglês, português ou espanhol. Apenas estudos nos quais foram bem realizados metodologicamente e que apresentassem informações detalhadas acerca das lesões cerebrais traumáticas em recém-nascidos foram incluídos na síntese.

2.4 Critérios de exclusão

Artigos de revisão narrativa e integrativa, monografias e qualquer estudo publicado antes de 1970 foram excluídos.

3 | RESULTADOS

52 artigos foram pré-selecionados e 42 foram excluídos. Os 10 artigos restantes incluíram 6 estudos retrospectivos, 2 estudos caso-controle e 2 estudos coorte.

Lesões cerebrais traumáticas em recém-nascidos são causas potencialmente graves e com incidência notável, foi primeiramente descrita no século 19 quando se propôs a relação entre a condição patológica das crianças na infância e lesões na cabeça que ocorreram durante o parto. Existem três tipos de trauma neonatal, cada tipo se subdivide em diversos subtipos. São eles: hemorragia extracraniana, fratura de crânio e hemorragia intracraniana. Destaca-se a hemorragia intracraniana como a mais comumente diagnosticada em neonatos.

Autor	Tipo de estudo	País	Total de casos revisados	Fratura de crânio	Hemorragia Intracranial
Brittain C, et al, 2012 ³	Relato de caso	Reino Unido	1	1	-
Bennet KS, et al, 2017 ²	Estudo Coorte	EUA	2122	-	101
Cole VA, et al, 1974 ⁶	Estudo retrospectivo	Reino Unido	22	-	13
Harcke HT, et al, 1972 ¹³	Estudo retrospectivo	EUA	717	-	148
Harwood-Nash DC, et al, 1971 ¹⁴	Estudo retrospectivo	Canadá	1187	32	-
Krishnamoorthy KS, et al, 1984 ¹⁸	Estudo retrospectivo	EUA	12	-	12
Ment LR, et al, 1984 ¹⁹	Estudo retrospectivo	EUA	438	-	265
Sarkar S, et al, 2009 ²⁶	Estudo retrospectivo	EUA	562	-	562

Zalatimo O, et al, 2012 ²⁸	Relato de caso	EUA	4	1	-
Ekéus C, et al, 2014 ⁹	Estudo Coorte	Suécia	1,010,229	-	86

Tabela 1 - Número de recém-nascidos diagnosticados com fratura de crânio e hemorragia intracraniana.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

4 | DISCUSSÃO

Existem três tipos de lesões traumáticas perinatais, cada uma com vários subtipos:

1) hemorragia extracraniana; 2) fraturas de crânio; 3) hemorragia intracraniana²⁴.

As hemorragias extracranianas englobam o caput succedaneum, o cefaloematoma e a hemorragia subgaleal²⁴. As principais fraturas de crânio compreendem as fraturas lineares e as fraturas com afundamento da calota craniana^{1,24}. As hemorragias intracranianas, por fim, consistem em oito subtipos: 1) hemorragia epidural; 2) hemorragia subdural; 3) hemorragias infratentoriais; 4) hemorragia subaracnóidea; 5) hemorragia intraventricular; 6) hemorragia cerebelar; 7) contusão cerebral; 8) contusão cerebelar^{1,24}.

4.1 Hemorragias extracranianas

O caput succedaneum consiste em uma coleção subcutânea de fluido extra-periosteal sobre a porção da cabeça que se mostra na apresentação cefálica, causada pela compressão exercida principalmente pelo colo uterino²⁴. A pressão da cabeça do feto contra a cérvix durante o parto reduz o fluxo sanguíneo para a área, resultando em edema²¹. O edema é suave e superficial, não abrange o perióstio e cruza as linhas de sutura^{21,24}. Essa coleção está presente ao nascimento²¹. Nessa lesão, não há necessidade de tratamento, uma vez que o edema normalmente apresenta resolução espontânea em poucos dias após o nascimento^{21,24}.

Cefaloematoma é uma coleção de líquido serossanguinolento ou sanguinolento abaixo do perióstio do crânio, geralmente unilateral e parietal²¹. A lesão se apresenta como uma massa densa e firme, unilateral ou bilateral após o nascimento, normalmente aumentada durante os primeiros dias, e que pode ser dolorosa devido ao alongamento do perióstio nesse período^{21,24}. Essa massa não consegue ser transluminada²¹. Tipicamente, o hematoma é contido pelas aderências do perióstio às suturas cranianas²⁴. Na maioria dos casos de cefaloematoma, nenhum tratamento é necessário devido à resolução em cerca de duas a seis semanas de vida^{21,24}. A aspiração é indicada em casos raros, sendo realizada sob anestesia local²⁴.

A hemorragia subgaleal compreende o sangramento que ocorre abaixo da aponeurose gálea, periférica ao perióstio e se espalha por toda a cabeça até a região dos olhos²⁴. É caracterizada como uma massa flutuante por todo o espaço subgaleal que

frequentemente se amplia após o nascimento²⁴. Em 90% dos casos está associada ao uso do vácuo-extrator e pode estar relacionada a uma perda sanguínea grave, além de hemorragia intracraniana²⁴. Não requer tratamento, salvo se houver choque ou hemorragia intracraniana que exija transfusão sanguínea; entretanto, como o sangue é líquido, a aspiração realizada sob anestesia local é frequentemente necessária²⁴. Além disso, pode haver coagulopatias subjacentes, sendo necessário coagulação de emergência e investigação sobre a hemostasia²⁴.

4.2 Fraturas de crânio

As fraturas lineares comumente ocorrem nos ossos parietais e são de origem traumática^{1,23,24}. Essas fraturas podem ser distinguidas das suturas normais por sua configuração anatômica, sinais de ossificação ao longo das suturas, e a presença de serrilhas complexas¹.

As fraturas com afundamento craniano, comumente denominadas fraturas em “bola de ping-pong”, são raras e resultam de força externa localizada^{1,24}. Essas lesões não são fraturas reais, mas sim um encurvamento interno do osso anormalmente macio que ocorre principalmente nos ossos parietais²⁴.

O diagnóstico das fraturas lineares pode ser feito através do exame de raio-X, porém, em cerca de 20% dos casos essas lesões passam despercebidas²⁴. O edema subcutâneo extracraniano é uma característica clínica importante para diagnosticar indiretamente as fraturas do crânio. Foi relatado em um estudo que a combinação de tomografia computadorizada (TC) 2D + 3D demonstrou alta sensibilidade no diagnóstico de fraturas lineares do crânio em todas as crianças e especificidade aumentada em crianças com menos de 2 anos de idade^{4,19,23}. Na maioria dos casos, problemas estéticos, como depressão craniana ou inchaço pulsátil, são fatores de diagnóstico, enquanto cefaléia e convulsões podem ser observados em alguns pacientes⁴.

A maioria das fraturas de crânio pediátricas podem ser tratadas de modo conservador, contudo, o tratamento dependerá da gravidade da fratura e de qualquer lesão cerebral subjacente identificada pelo exame clínico ou por exames de imagem^{1,3}. Fraturas lineares de crânio demandam tratamento somente quando houver lesões associadas, tais como cefaloematoma, hematoma epidural, hematoma subdural, lesão dural, e contusão cerebral²⁴. As fraturas com afundamento craniano costumam apresentar elevação espontânea no seguimento de três meses, principalmente fraturas leves e simples, não havendo necessidade de cirurgia ou qualquer outra terapia usualmente^{1,3,24}. Há relatos de elevação óssea mediante o uso de vácuo-extrator obstétrico, bomba de extração de leite materno, compressão digital e micro parafusos; todavia, a vácuo-extração apresenta riscos e desvantagens, como desconforto ao paciente, incapacidade de corrigir completamente a depressão e criação de cefaloematoma local devido ao procedimento, não sendo recomendada^{24,28}. A elevação óssea cirúrgica deve ser considerada em caso de falha na

compressão digital e no uso da bomba de extração, porém apresenta as desvantagens de uma permanência hospitalar prolongada e os riscos de uma cirurgia aberta^{24,28}.

4.3 Hemorragias intracranianas

A hemorragia epidural é rara e ocorre entre a dura-máter e o periósteo do lado interno do osso²⁴. A origem do sangramento pode ser um dos ramos da artéria meníngea média, um seio venoso maior, ou a díploe de forma secundária à uma fratura de crânio²⁴. O hematoma epidural geralmente não ultrapassa a linha das suturas e deve ser suspeitado após um parto difícil, em que foi usado vácuo-extrator ou fórceps e há sinais de aumento da pressão intracraniana (fontanelas salientes ou separação das suturas)^{1,24}.

A hemorragia subdural consiste no sangramento entre a dura-máter e a pia-máter, que pode ser encontrado na convexidade parieto-occipital, na área suboccipital próxima ao tentório ou no espaço inter-hemisférico²⁴. Essa lesão pode resultar de ruptura vascular por força externa direta (como a ruptura das veias da ponte, do tentório ou da foice, e das veias cerebrais), mas também pode ocorrer devido à colisão do crânio em movimento com um objeto estacionário^{1,24}. A apresentação clínica depende da extensão da hemorragia, podendo variar desde irritabilidade e olhar fixo, até rigidez de nuca, opistótono, midríase e parada cardiorrespiratória²⁴.

A hemorragia subaracnóidea primária refere-se à presença de sangue no espaço subaracnóideo, de origem provavelmente venosa (proveniente de veias que cruzam dentro do espaço subaracnóideo ou de pequenos vasos no plexo meníngeo)^{1,24}. Esse tipo de hemorragia é comum em recém-nascidos prematuros e pode ter como complicação a hidrocefalia²⁴.

A hemorragia intraventricular é causada principalmente por fatores hipóxicos/isquêmicos²⁴. Em neonatos prematuros, inúmeros fatores podem afetar a perfusão cerebral e desencadear hemorragia intracerebral, como parto traumático, asfixia, hipertensão, hipotonia, apnéia, canal arterial patente, hipóxia, hipercapnia, transporte e manuseio descuidado do bebê, dentre outros²⁴. Uma complicação frequente dessa lesão é a hidrocefalia pós-hemorrágica, que geralmente é causada por obstrução do aqueduto ou má absorção do líquido cefalorraquidiano (LCR) devido à obstrução das granulações subaracnóideas^{1,24}.

A hemorragia intracerebelar é um achado post-mortem comum em bebês prematuros e apresenta patogênese e neuropatologia similares à de hemorragia cerebral²⁴. Sinais consistentes dessa lesão incluem rápida deterioração com bradicardia, apnéia, LCR hemorrágico e queda do hematócrito²⁴.

Contusão cerebral é uma lesão que tende a ocorrer logo abaixo do local de impacto de força externa (lesão por golpe)¹. Esse tipo de lesão tende a ocorrer tanto no lobo frontal quanto no temporal por causa da superfície irregular da base do crânio, e da contiguidade anatômica da crista galli e do osso petroso até o córtex¹. É causada hipóxia/isquemia; o

processo inicia-se com hipoperfusão, que ocasiona infartos hemorrágicos, os quais podem evoluir posteriormente para cistos e cavidades porencefálicas²⁴. A contusão cerebelar apresenta uma patogênese semelhante a da contusão cerebral²⁴.

A suspeita de hemorragia intracraniana deve existir em neonatos que apresentam exame neurológico anormal, apneia, letargia e convulsões. Como parte da avaliação inicial, esses recém-nascidos devem ser submetidos a exames de imagem do crânio. A TC permite a identificação rápida da hemorragia intracraniana, todavia, a Ressonância Magnética (RM) é o exame mais sensível e específico para detectar a presença de sangue intracraniano e lesões encefálicas.

Na maioria dos recém-nascidos com hemorragia intracraniana, o tratamento é primordialmente médico e conservador¹². Todavia, em situações de deterioração clínica repentina, principalmente devido a um aumento abrupto da pressão intracraniana, a intervenção neurocirúrgica pode ser essencial na preservação da vida, fazendo-se necessária¹². A terapia médica envolve a ventilação adequada, a prevenção da acidose metabólica, a manutenção da perfusão adequada dos órgãos vitais do neonato, incluindo o cérebro, além de administração de vitamina K em associação ao tratamento de qualquer distúrbio de coagulação subjacente¹².

Hematomas epidurais pequenos devem ser observados, a depender do tempo desde o nascimento e a progressão do hematoma, e uma análise criteriosa da necessidade de drenagem deve ser realizada²⁴. A presença de hematoma com diâmetro maior que 15 mm e desvio da linha média maior que 5mm são determinantes para a remoção cirúrgica¹⁶. Hematomas menores que 10 mm, sem déficits focais, são tratados de forma conservadora e acompanhados de perto, recorrendo-se à intervenção cirúrgica se houver alguma deterioração e/ou aumento no tamanho do hematoma¹⁶.

Os hematomas subdurais assintomáticos relacionados ao nascimento apresentam resolução espontânea nas primeiras 4 a 6 semanas pós-natais na maioria dos neonatos, e não costumam sangrar novamente⁵. Hematomas subdurais agudos, especialmente em casos de trauma craniano violento (“síndrome do bebê sacudido”), geralmente apresentam uma extensa encefalopatia hipóxico-isquêmica subjacente, o que pode resultar em hipertensão intracraniana¹. Nesses casos, a craniotomia de emergência para evacuação do hematoma pode acarretar choque hipovolêmico e culminar em parada cardíaca intraoperatória; em vista disso, é necessária uma avaliação cuidadosa da craniotomia visando evitar complicações inesperadas¹. Muitas das vezes, os hematomas subdurais e epidurais são removidos por meio de punção na fontanela ou de pequenas craniotomias com punção, sem a tradicional abertura como nos adultos.

Na hemorragia intraventricular é necessário tratamento intensivo para monitorar sinais de hidrocefalia secundária¹.

A conduta em casos de hemorragia intracerebelar depende dos achados na Tomografia Computadorizada (TC)²⁴. Caso seja identificada a presença de hematoma,

deve ser realizada craniotomia suboccipital com remoção do coágulo²⁴. Algumas condições contraindicam a terapia cirúrgica, como lesões cerebrais associadas, distúrbios pulmonares graves ou outros distúrbios sistêmicos²⁴. Punções regulares podem ser uma opção no alívio da hidrocefalia e na melhoria do sangramento.

A contusão cerebral é uma lesão relativamente rara que não apresenta tratamento específico²⁴. Já na contusão cerebelar é recomendado o tratamento com inúmeras punções lombares a fim de interromper a dilatação ventricular pós-hemorragica, embora não esteja totalmente evidente a eficácia dessa terapia²⁴. Podem ser utilizados também fármacos que reduzem a produção de líquido cefalorraquidiano (LCR), tais como furosemida (1 mg/kg/dia via oral ou endovenosa), acetazolamida (dose inicial de 20 mg/kg/dia, podendo aumentar diariamente em 10 mg/kg até a dose máxima de 100 mg/kg/dia), digitoxina, glicerol e isossorbida (2–3 g/kg/dia via oral)²⁴.

4.4 Síndrome do bebê sacudido

Embora certos achados criem suspeita de SBS, ainda é difícil confirmá-la, uma vez que outras doenças possuem os mesmos sintomas. Por exemplo, bebês que sofrem de insuficiência de vitamina D durante a gravidez e sofrem traumas durante o parto podem imitar a fratura de osso longo comumente associada à SBS²⁰. Além disso, as hemorragias subdurais, frequentemente vistas em vítimas dessa síndrome, podem resultar de trauma acidental, trauma de nascimento, doenças metabólicas, neoplasias, doenças genéticas e doenças autoimunes. Hemorragia subaracnóidea e hemorragia retiniana são duas das principais características que apontam para SBS e abuso do bebê²⁰.

Acredita-se que o tremor do cérebro associado à SBS causa lesão axonal difusa (LAD). A LAD causa rupturas nos tecidos e danos nos axônios. Uma visão alternativa é que os bebês sofrem de lesão hipóxico-isquêmica. A hipóxia danifica os vasos intracranianos pequenos e pode explicar hemorragias subdurais finas que não são consistentes com as hemorragias subdurais espessas atribuídas à SBS^{11,22}.

O prognóstico do paciente com SBS geralmente é ruim, resultando em retardo de crescimento ou morte em casos graves. A SBS tem uma taxa de mortalidade de aproximadamente 15 a 23% e afeta cerca de 14 a 40 por 100.000 crianças com menos de 12 meses. Para aqueles que sobrevivem, 5 a 10% ficam em estado vegetativo, 30 a 40% sofrem deficiência visual, 30% sofrem episódios epilépticos e 30 a 50% experimentam paralisia ou algum nível de atraso no desenvolvimento^{10,20,27}.

4.5 Prevenção

Considerando que a maioria das lesões traumáticas em recém-nascidos estão associadas ao nascimento, a prevenção primária mais importante consiste em reunir todos os dados disponíveis a fim de determinar que o parto vaginal usando o instrumento obstétrico escolhido pela equipe pode ser realizado com sucesso¹². A avaliação pré-

natal desses dados e a monitoração no decorrer do trabalho de parto podem auxiliar na prevenção dessas lesões.

O uso de vácuo-extrator no parto deve ser cuidadoso e realizado por obstetras capacitados, uma vez que esse instrumento está associado ao maior risco de traumatismo craniano fetal, cefaloematoma e hemorragia intracraniana traumática¹⁵. O uso do fórceps, assim como o vácuo extrator, também deve ser realizado por profissionais confiantes e habilidosos¹⁵. A escolha do instrumento obstétrico deve ser criteriosa, de modo que ele seja o mais adequado às circunstâncias clínicas e ao nível de habilidade do profissional¹⁵. Quando as chances de sucesso do parto operatório são consideradas baixas, o parto vaginal não deve ser tentado e nem devem ser feitas tentativas repetidas de parto vaginal se o parto com vácuo-extrator ou com fórceps falharam¹².

A abordagem de lesões traumáticas do nascimento na formação básica dos obstetras, a supervisão apropriada e a disponibilidade de obstetras qualificados na sala de parto em todos os momentos, o trabalho em equipe e uma abordagem individual são componentes essenciais para o manejo bem sucedido dessas situações. Ademais, o treinamento especial com simulação tem se mostrado uma ferramenta eficaz para o desenvolvimento de habilidades na sala de parto, contribuindo também para a condução adequada desses casos e, por conseguinte, para um melhor prognóstico^{15,24}.

5 | CONCLUSÃO

Dentre os tipos de trauma neonatal, a hemorragia intracraniana é a comumente mais diagnosticada. Os principais fatores diagnósticos observáveis de lesões cerebrais traumáticas são: edema subcutâneo extracraniano, depressão craniana, inchaço pulsátil e convulsões. Além de que a tomografia computadorizada é bem eficaz para diagnóstico dessas lesões.

Na maioria dos casos, o tratamento é conservador e a resolução é espontânea com o tempo. Para contusões cerebrais não existe tratamento específico. Em casos graves, como de hipertensão craniana, é necessária a realização de tratamento mais invasivo.

Capacitação de equipes, escolha criteriosa de instrumento obstétrico e cesárea são boas medidas profiláticas dessas lesões.

REFERÊNCIAS

1. ARAKI, Takashi; YOKOTA, Hiroyuki; MORITA, Akio. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Neurologia medico-chirurgica*, [S. l.], v. 57, n. 2, p. 82–93, 2017. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0191. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/57/2/57_ra.2016-0191/_article.

2. BENNETT, Kimberly Statler; DEWITT, Peter E.; HARLAAR, Nicole; BENNETT, Tellen D. Seizures in Children With Severe Traumatic Brain Injury*. *Pediatric Critical Care Medicine*, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 54–63, 2017. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000948. Disponível em: <http://journals.lww.com/00130478-201701000-00007>.
3. BRITAIN, C.; MUTHUKUMAR, P.; JOB, S.; SANKA, S. “Ping pong” fracture in a term infant. *Case Reports*, [S. l.], v. 2012, n. mar26 1, p. bcr0120125631–bcr0120125631, 2012. DOI: 10.1136/bcr.01.2012.5631. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr.01.2012.5631>.
4. CHENG, Peixia; LI, Ruotong; SCHWEBEL, David C.; ZHU, Motao; HU, Guoqing. Traumatic brain injury mortality among U.S. children and adolescents ages 0–19 years, 1999–2017. *Journal of Safety Research*, [S. l.], v. 72, p. 93–100, 2020. DOI: 10.1016/j.jsr.2019.12.013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022437519306711>.
5. CHOUDHARY, Arabinda Kumar et al. Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *Pediatric Radiology*, [S. l.], v. 48, n. 8, p. 1048–1065, 2018. DOI: 10.1007/s00247-018-4149-1. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00247-018-4149-1>.
6. COLE, V. A.; DURBIN, G. M.; OLAFSSON, A.; REYNOLDS, E. O. R.; RIVERS, R. P. A.; SMITH, J. F. Pathogenesis of intraventricular haemorrhage in newborn infants. *Archives of Disease in Childhood*, [S. l.], v. 49, n. 9, p. 722–728, 1974. DOI: 10.1136/adc.49.9.722. Disponível em: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.49.9.722>.
7. DEWAN, Michael C.; MUMMAREDDY, Nishit; WELLONS, John C.; BONFIELD, Christopher M. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review. *World Neurosurgery*, [S. l.], v. 91, p. 497–509.e1, 2016. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.03.045. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875016004642>.
8. DONAT, Cornelius K.; FISCHER, Felix; WALTER, Bernd; DEUTHER-CONRAD, Winnie; BRODHUN, Michael; BAUER, Reinhard; BRUST, Peter. Early increase of cannabinoid receptor density after experimental traumatic brain injury in the newborn piglet. *Acta neurobiologiae experimentalis*, [S. l.], v. 74, n. 2, p. 197–210, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993629>.
9. EKÉUS, Cecilia; HÖGBERG, Ulf; NORMAN, Mikael. Vacuum assisted birth and risk for cerebral complications in term newborn infants: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 36, 2014. DOI: 10.1186/1471-2393-14-36. Disponível em: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-14-36>.
10. FANCONI, Manuela; LIPS, Ulrich. Shaken baby syndrome in Switzerland: results of a prospective follow-up study, 2002–2007. *European Journal of Pediatrics*, [S. l.], v. 169, n. 8, p. 1023–1028, 2010. DOI: 10.1007/s00431-010-1175-x. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-010-1175-x>.
11. GABAEFF, Steven C. Challenging the Pathophysiologic Connection between Subdural Hematoma, Retinal Hemorrhage and Shaken Baby Syndrome. *The western journal of emergency medicine*, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 144–58, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691518>.
12. GUPTA, Surya N.; KECHLI, Amer M.; KANAMALLA, Uday S. Intracranial Hemorrhage in Term Newborns: Management and Outcomes. *Pediatric Neurology*, [S. l.], v. 40, n. 1, p. 1–12, 2009. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899408004803>.

13. HARCKE, Howard T.; NAEYE, Richard L.; STORCH, Alan; BLANC, William A. Perinatal cerebral intraventricular hemorrhage. *The Journal of Pediatrics*, [S. l.], v. 80, n. 1, p. 37–42, 1972. DOI: 10.1016/S0022-3476(72)80450-5. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347672804505>.
14. HARWOOD-NASH, Derek C.; HENDRICK, E. Bruce; HUDSON, Alan R. The Significance of Skull Fractures in Children. *Radiology*, [S. l.], v. 101, n. 1, p. 151–155, 1971. DOI: 10.1148/101.1.151. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/101.1.151>.
15. HEHIR, Mark P.; REIDY, Fiona R.; WILKINSON, Michael N.; MAHONY, Rhona. Increasing rates of operative vaginal delivery across two decades: accompanying outcomes and instrument preferences. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, [S. l.], v. 171, n. 1, p. 40–43, 2013. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211513004053>.
16. JUNG, Sang-Won; KIM, Dong-Won. Our Experience with Surgically Treated Epidural Hematomas in Children. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 215, 2012. DOI: 10.3340/jkns.2012.51.4.215. Disponível em: <http://jkns.or.kr/journal/view.php?doi=10.3340/jkns.2012.51.4.215>.
17. KEAYS, Glenn; FRIEDMAN, Debbie; GAGNON, Isabelle. Rates of concussions and minor head injuries in Quebec, 2003 and 2016, in children under 18 years old, and comparisons with Ontario's rates of mild traumatic brain injuries. *Canadian Journal of Public Health*, [S. l.], v. 109, n. 1, p. 52–60, 2018. DOI: 10.17269/s41997-018-0037-6. Disponível em: <http://link.springer.com/10.17269/s41997-018-0037-6>.
18. KRISHNAMOORTHY, K. S.; KUEHNLE, K. J.; TODRES, I. D.; DELONG, G. R. Neurodevelopmental outcome of survivors with posthemorrhagic hydrocephalus following grade II neonatal intraventricular hemorrhage. *Annals of Neurology*, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 201–204, 1984. DOI: 10.1002/ana.410150215. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410150215>.
19. MENT, Laura R.; DUNCAN, Charles C.; SCOTT, David T.; EHRENKRANZ, Richard A. Posthemorrhagic hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, [S. l.], v. 60, n. 2, p. 343–347, 1984. DOI: 10.3171/jns.1984.60.2.0343. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/60/2/article-p343.xml>.
20. MIAN, Maha; SHAH, Janki; DALPIAZ, Amanda; SCHWAMB, Richard; MIAO, Yimei; WARREN, Kelly; KHAN, Sardar. Shaken Baby Syndrome: A Review. *Fetal and Pediatric Pathology*, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 169–175, 2015. DOI: 10.3109/15513815.2014.999394. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15513815.2014.999394>.
21. NICHOLSON, Lisa. Caput Succedaneum and Cephalohematoma: The Cs that Leave Bumps on the Head. *Neonatal Network*, [S. l.], v. 26, n. 5, p. 277–281, 2007. DOI: 10.1891/0730-0832.26.5.277. Disponível em: <http://connect.springerpub.com/lookup/doi/10.1891/0730-0832.26.5.277>.
22. OEHMICHEN, Manfred; SCHLEISS, Daniela; PEDAL, Ingo; SATERNUS, Klaus-Steffen; GERLING, Ivana; MEISSNER, Christoph. Shaken baby syndrome: re-examination of diffuse axonal injury as cause of death. *Acta Neuropathologica*, [S. l.], v. 116, n. 3, p. 317–329, 2008. DOI: 10.1007/s00401-008-0356-4. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-008-0356-4>.
23. ORMAN, Gunes et al. Pediatric skull fracture diagnosis: should 3D CT reconstructions be added as routine imaging? *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, [S. l.], v. 16, n. 4, p. 426–431, 2015. DOI: 10.3171/2015.3.PEDS1553. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg-pediatr/16/4/article-p426.xml>.

24. RABELO, Nícollas Nunes; MATUSHITA, Hamilton; CARDEAL, Daniel Dante. Traumatic brain lesions in newborns. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S. l.], v. 75, n. 3, p. 180–188, 2017. DOI: 10.1590/0004-282x20170016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2017000300180&lng=en&tlng=en.
25. ROSÉN, M.; LYNØE, N.; ELINDER, G.; HALLBERG, B.; SUNDGREN, P.; ERIKSSON, A. Shaken baby syndrome and the risk of losing scientific scrutiny. *Acta Paediatrica*, [S. l.], v. 106, n. 12, p. 1905–1908, 2017. DOI: 10.1111/apa.14056. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.14056>.
26. SARKAR, Subrata; BHAGAT, Indira; DECHERT, Ronald; SCHUMACHER, Robert; DONN, Steven. Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Comparison of Risk Factors and Short-Term Neonatal Morbidities between Grade 3 and Grade 4 Intraventricular Hemorrhage. *American Journal of Perinatology*, [S. l.], v. 26, n. 06, p. 419–424, 2009. DOI: 10.1055/s-0029-1214237. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1214237>.
27. SIESWERDA-HOOGENDOORN, Tessa; BOOS, Stephen; SPIVACK, Betty; BILO, Rob A. C.; VAN RIJN, Rick R. Educational paper. *European Journal of Pediatrics*, [S. l.], v. 171, n. 3, p. 415–423, 2012. DOI: 10.1007/s00431-011-1598-z. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-011-1598-z>.
28. ZALATIMO, Omar; RANASINGHE, Moksha; DIAS, Mark; IANTOSCA, Mark. Treatment of depressed skull fractures in neonates using percutaneous microscrew elevation. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, [S. l.], v. 9, n. 6, p. 676–679, 2012. DOI: 10.3171/2012.2.PEDS11304. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg-pediatr/9/6/article-p676.xml>.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA ESTÁGIO INICIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 24/05/2021

Giovanna Giacomini

Acadêmica de medicina, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7700933311647010>

Ana Luísa Hümmelgen

Acadêmica de medicina, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8029224584895956>

Carolina dos Anjos Bastos

Acadêmica de medicina, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9878678197704887>

Rafael Granemann da Silva Piola

Acadêmico de medicina, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0216412140188064>

Ana Fátima Volkmann

Médica neurologista, mestre em Medicina Interna, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6458612140354551>

RESUMO: Introdução: A prevalência da doença de Alzheimer (DA) aumenta progressivamente com o envelhecimento, sendo este, o maior fator

de risco para o desenvolvimento da doença. Decorre do acúmulo de fragmentos de proteínas no cérebro com formação de placas amiloides e emaranhados neuronais. A formação destas predispõe uma inflamação de baixo grau e perda neuronal; comprometendo, desta forma, progressivamente regiões cerebrais responsáveis por funções cognitivas, alterando memória, atenção, compreensão, entre outros. Ainda não existem tratamentos eficazes disponíveis no controle da progressão da DA. **Objetivo:** revisão de literatura sobre as diferentes opções terapêuticas na doença de Alzheimer em estágio inicial. **Métodos:** busca sistemática utilizando os descritores «(early alzheimer [Title]) AND (treatment) AND (prognosis) NOT (case report)» na base de dados pubmed, totalizando 16 artigos. Foram incluídos os artigos completos dos últimos 10 anos em humanos e excluídos os artigos de revisão, resultando na revisão em 8 artigos. **Resultados:** Pacientes com DA submetidos a terapias de estimulação léxico-semântica e magnética transcraniana apresentaram melhora nas habilidades de linguagem e psicomotora, respectivamente. Pacientes com DA leve após treinamento de memória prospectiva, obtiveram maior precisão (90%) pós-tratamento para realização de tarefas de memória prospectiva. Em pacientes idosos com risco de declínio cognitivo foi observada uma progressão mais lenta em pacientes que fizeram uso de drogas do IFN β 1a. A medicação “atabecestat” reduziu o biomarcador A β nestes pacientes. Por fim, Bredesen demonstrou que protocolos relacionados à avaliação de estado metabólico podem interferir positivamente no cognitivo dos

pacientes. **Conclusão:** Diversas abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas a fim de amenizar os déficits cognitivos gerados pela doença. A estimulação elétrica e léxico-semântica causaram melhoras em diversas habilidades. Medicamentos, tais como, IFN β 1a e “atabecestat” revelaram-se protetoras e redutoras de biomarcadores, respectivamente.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; Tratamento; Prognóstico.

THERAPEUTIC OPTIONS FOR INITIAL STAGE OF ALZHEIMER'S DISEASE: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Alzheimer's disease (AD) increases progressively with aging, which is the biggest risk factor for this disease. It results from the accumulation of protein fragments in the brain with the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles. This formation predisposes to low-grade inflammation and neuronal loss which progressively compromise brain regions responsible for cognitive functions, altering memory, attention, understanding, among others. Still, there are no effective treatments available to control the progression of AD. **Objective:** a review of literature on the different therapeutic options in early-stage Alzheimer's disease. **Methods:** systematic search using the descriptors “(early Alzheimer [Title]) AND (treatment) AND (prognosis) NOT (case report)” in PubMed database, resulting in 16 articles. Were included the full articles of the last 10 years in humans and were excluded the review articles, resulting in the review of 8 articles. **Results:** Patients with AD who underwent lexical-semantic and transcranial magnetic stimulation therapies showed improvement in language and psychomotor skills, respectively. Patients with mild AD after prospective memory training, achieved greater accuracy (90%) post-treatment to perform prospective memory tasks. In elderly patients at risk of cognitive decline, a slower progression was observed in patients who used IFN β 1a drugs. The drug “atabecestat” reduced the A β biomarker in these patients. Finally, Bredesen demonstrated that protocols related to the assessment of metabolic status can positively interfere with the patients' cognitive. **Conclusion:** Several therapeutic approaches have been studied in order to improve the cognitive deficits generated by the disease. Electrical and lexical-semantic stimulation caused improvements in several skills. Drugs such as IFN β 1a and “atabecestat” proved to be protective and reduce biomarkers, respectively.

KEYWORDS: Alzheimer Disease; Treatment; Prognosis.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) apresenta maior incidência e prevalência na população idosa, apresentando impacto na saúde pública, uma vez que estima-se que o número de casos dobre a cada 20 anos, sendo considerada a terceira maior causa de óbitos nos Estados Unidos ^(2,5,6). Decorre do acúmulo significativo de fragmentos de proteínas no cérebro, com consequente formação de placas amiloides e emaranhados neuronais ⁽⁶⁾. A formação destas, predispõe uma inflamação de baixo grau e perda neuronal, com isso, comprometendo progressivamente a função cognitiva e resultando em prejuízos na memória, atenção e compreensão que interferem na funcionalidade do paciente

(5, 7). Pacientes com biomarcadores positivos, como baixo nível de A β 1–42 no líquido cefalorraquidiano (LCR), genótipo ApoE e/ou aumento de placas amiloides, possuem fatores de risco importantes para o desenvolvimento da sintomatologia (8). Aqueles que apresentam a doença em estágio inicial sem perdas cognitivas significativas, têm melhores resultados quando tratados com intervenções modificadoras da doença (8). Ainda hoje, não existem tratamentos eficazes disponíveis no controle da progressão da DA, assim, uma estratégia para interromper o declínio dessas funções, é necessária (5). Exercícios cognitivos, principalmente quando realizados em estágio inicial, podem ser uma estratégia para retardar o início deste comprometimento e melhorar o desempenho cognitivo global, por meio da telerreabilitação, com possibilidades de intervenções à distância, fornecendo maior acessibilidade (6,7,8). Mudanças na dieta também podem melhorar tais declínios, além de diminuir a taxa de progressão e seu impacto (1). Com isso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre as diferentes opções terapêuticas na doença de Alzheimer em estágio inicial.

MÉTODOS

Realizada busca sistemática utilizando os descritores «(early alzheimer [Title]) AND (treatment) AND (prognosis) NOT (case report)» na base de dados pubmed, totalizando 16 artigos. Foram incluídos os artigos completos dos últimos 10 anos em humanos e excluídos os artigos de revisão, resultando na revisão em 8 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados foram que, em pacientes com DA após estimulação léxico-semântica (LSS) com tecnologia de teleconferência (LSS-tele), observou-se melhora das habilidades de linguagem ($p=0,04$ em fluência fonêmica e $p=0,03$ de fluência semântica) (6). Além disso, observou-se melhora significativa ($p=0,01$) do mini-mental após o tratamento de LSS-tele e administração direta face a face de LSS (LSS-direta) (6). Eliasova et al., em estudo com pacientes com comprometimento cognitivo leve (MCI) ou demência devido à DA, perceberam que a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta frequência no giro frontal inferior induziu melhora significativa da atenção e velocidade psicomotora em pacientes com comprometimento cognitivo leve (MCI) ou demência devido a DA (4). Pacientes com DA leve após participarem do programa computadorizado de treinamento de memória baseado em aprendizagem sem erros (CELP), obtiveram mudanças positivas significativas no mini-exame de estado mental (MEEM) ($p=0,04$), na escala de avaliação de demência (DRS) ($p=0,03$), além de maior precisão (90%) pós-tratamento para realização de tarefas de memória prospectiva (7). Ademais, os pacientes que receberam terapias baseadas no programa de aprendizagem sem erros liderado por terapeutas (TELP), obtiveram melhora no índice de Barthel (MBI) ($p=0,04$) e na escala

de depressão geriátrica (GDS) ($p=0,03$) após o tratamento ⁽⁷⁾. Em pacientes idosos com risco de declínio cognitivo foi observado um declínio mais lento naqueles que fizeram uso de drogas do IFN β 1a, cujo mecanismo de ação inclui alteração na produção de citocinas, inibição da ativação de células T e redução da atividade de metaloproteases, protegendo a ruptura da barreira hematoencefálica⁽⁶⁾. Assim observou-se um efeito protetor prolongado da droga, além desta ter se demonstrado segura, tolerável e viável ⁽⁵⁾. Outra medicação analisada foi “atabecestat” que, após quatro semanas de uso, reduziu significativamente A β em pacientes com DA em estágio inicial ⁽⁸⁾. Além disso, apenas 33% dos pacientes apresentaram efeitos adversos à medicação ⁽⁸⁾. A DA está associada ao metabolismo de glicose prejudicada e a gravidade da demência da doença está relacionada à diminuição na captação de glicose ⁽¹⁾. Desta forma, estudo por Bredesen et al. demonstrou que protocolos personalizados que visem a melhora de parâmetros que avaliem o estado metabólico (como glicose, marcadores inflamatórios e hemocisteína) dos pacientes com DA podem levar à reversão do declínio cognitivo em pacientes com DA precoce e MCI ⁽²⁾. A melhora obtida foi mantida por todos os pacientes, além de também ter sido notada pelos familiares e colegas de trabalho ⁽²⁾. A percepção de familiares e cuidadores acerca do estado de saúde do paciente, é fundamental para aspectos de desenvolvimento de novas drogas, além de determinações de pagamentos aos pacientes, visto que existem poucos conceitos bem descritos a fim de medir resultados clínicos obtidos baseados em percepções qualitativas⁽³⁾.

CONCLUSÃO

Apesar de não existir comprovação de um tratamento disponível e eficaz que interrompa a progressão da DA, algumas abordagens terapêuticas têm sido estudadas com intuito de atenuar os declínios cognitivos relacionados à doença. Métodos para detecção precoce e identificação de fatores de risco associados, também estão sendo avaliados a fim da obtenção de prognósticos positivos. A estimulação elétrica causou melhora nas habilidades de atenção e velocidade psicomotora dos pacientes, enquanto que a estimulação léxico-semântica melhorou as habilidades de linguagem. Outro tratamento analisado foram os treinamentos de memória cujos resultados trouxeram melhoras em diversas escalas de avaliação neurológicas. Além disso, novas medicações como IFN β 1a e “atabecestat” tem demonstrado serem protetoras e reduzirem biomarcadores da doença, respectivamente. Ademais, a ascensão do estado metabólico causa melhora no cognitivo dos pacientes com DA que foi percebida por pessoas do seu núcleo de convívio, sendo um importante preditor positivo, além de auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos.

REFERÊNCIAS

1. BRANDT, Jason et al. **Preliminary report on the feasibility and efficacy of the modified Atkins diet for treatment of mild cognitive impairment and early Alzheimer’s disease.** Journal of Alzheimer’s Disease, v. 68, n. 3, p. 969-981, 2019.

2. BREDESEN, Dale E. et al. **Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease.** Aging (Albany NY), v. 8, n. 6, p. 1250, 2016.

3. EDGAR, Chris J.; VRADENBURG, G.; HASSENSTAB, J. **The 2018 Revised FDA Guidance for Early Alzheimer's Disease: Establishing the Meaningfulness of Treatment Effects.** The journal of prevention of Alzheimer's disease, v. 6, n. 4, p. 223-227, 2019.

4. ELIASOVA, Ilona et al. **Non-invasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: a pilot study.** Journal of the neurological sciences, v. 346, n. 1-2, p. 318-322, 2014.

5. GRIMALDI, Luigi Maria Edoardo et al. **A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects.** Journal of neuroinflammation, v. 11, n. 1, p. 30, 2014.

6. JELCIC, Nela et al. **Feasibility and efficacy of cognitive telerehabilitation in early Alzheimer's disease: a pilot study.** Clinical interventions in aging, v. 9, p. 1605, 2014.

7. LEE, Grace Y. et al. **Evaluation of a computer-assisted errorless learning-based memory training program for patients with early Alzheimer's disease in Hong Kong: a pilot study.** Clinical interventions in aging, v. 8, p. 623, 2013.

8. TIMMERS, Maarten et al. **Pharmacodynamics of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor in patients with early Alzheimer's disease: randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Alzheimer's research & therapy, v. 10, n. 1, p. 85, 2018.

PARTO NORMAL OU CESÁRIA? PERFIL DA PARTURIENTE BRASILEIRA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 31/05/2021

Taiany Flaviany Lucia de Sousa

UniFai, Centro Universitário de Adamantina
Adamantina – SP
<http://lattes.cnpq.br/6777204296575106>

Fernando Augusto Horikawa Leonardi

UniFai, Centro Universitário de Adamantina
Adamantina – SP
<http://lattes.cnpq.br/7473044282899533>

Tayná Vilela Lima Gonçalves

UniFai, Centro Universitário de Adamantina
Adamantina – SP
<http://lattes.cnpq.br/6313921505066106>

Bruna Eduarda Costa Cavalari

UniFai, Centro Universitário de Adamantina
Adamantina – SP
<http://lattes.cnpq.br/4596721476230349>

Marcelo Benetti da Silva Junior

UniFai, Centro Universitário de Adamantina
Adamantina – SP
<http://lattes.cnpq.br/553000497544143>

RESUMO: Com a evolução da medicina, as práticas de assistência ao parto e nascimento sofreram modificações, principalmente, ao decorrer do século XX. Atualmente, a cesárea é considerada um problema de saúde pública e, na busca de compreender esse fenômeno, estudos recentes tem abordado sobre os fatos associados à cesárea, como região geográfica,

nível socioeconômico das mulheres ou mesmo, características dos profissionais da assistência médica. Esse estudo objetiva caracterizar o perfil da mulher brasileira, na escolha entre a via de parto cesariana ou vaginal, por meio da coleta de dados disponíveis pelo Sinasc, nas categorias região do Brasil, escolaridade materna, idade materna, estado civil, cor/raça, número de consultas de pré-natal, tipo de gravidez e duração da gestação. Este é um estudo descritivo de corte transversal, em que se avaliou o número de cesarianas realizadas entre os anos de 2011 e 2019, contrapondo-os com o número de partos naturais, e como esse número foi modificado durante esse período. Em relação à cor/raça, indígenas tiveram proporcionalmente o maior número de partos vaginais por nascimento, totalizando 80,36% dos partos, seguido das mulheres pretas com 51,18% de partos vaginais; já as mulheres brancas, lideraram os partos cesarianos, com 66,68% dos partos. Com relação à idade, o percentual de partos vaginais foi decrescendo de acordo com o aumento da idade. Mulheres até 19 anos tiveram 60,29% de seus partos via vaginal, já mulheres entre 30 e 39 anos tiveram 67,67% de partos cesarianos. A escolaridade também refletiu no tipo de parto realizado, a proporção de partos vaginais foi caindo conforme o nível de escolaridade aumentava; 75,52% das mulheres sem nenhum grau de instrução realizou parto vaginal em oposição às mulheres com ensino médio e/ou superior que chegou até 79,8% dos partos sendo cesárea.

PALAVRAS-CHAVE: Cesariana, Parto vaginal, Perfil socioeconômico, Parturiente.

NORMAL OR CESAREAN DELIVERY? PROFILE OF THE BRAZILIAN PARTURIENTE

ABSTRACT: With the evolution of medicine, the practices of childbirth and birth assistance underwent changes, mainly during the twentieth century. Currently, cesarean is considered a public health problem and, in an attempt to understand this phenomenon, recent studies have addressed the facts associated with cesarean, such as geographic region, socioeconomic status of women or even characteristics of health care professionals. This study aims to characterize the profile of the Brazilian woman, in the choice between cesarean or vaginal delivery, through the collection of data available by Sinasc, in the categories region of Brazil, maternal education, maternal age, marital status, color / race, number of prenatal consultations, type of pregnancy and duration of pregnancy. This is a descriptive cross-sectional study, in which the number of cesarean sections performed between 2011 and 2019 was evaluated, comparing them with the number of natural births, and how this number was modified during this period. In relation to color/race, indigenous people had proportionally the highest number of vaginal deliveries per birth, totaling 80.36% of deliveries, followed by black women with 51.18% of vaginal deliveries; white women, on the other hand, led cesarean deliveries, with 66.68% of deliveries. With regard to age, the percentage of vaginal births decreased with increasing age. Women up to 19 years old had 60.29% of their births vaginally, whereas women between 30 and 39 years old had 67.67% of cesarean deliveries. Education also reflected in the type of delivery performed, the proportion of vaginal deliveries dropped as the level of education increased; 75.52% of women with no education had a vaginal delivery as opposed to women with high school and/or higher education, who reached up to 79.8% of deliveries being cesarean.

KEYWORDS: Cesarean section, vaginal delivery, socioeconomic profile, parturient.

INTRODUÇÃO

Com a evolução da medicina, as práticas de assistência ao parto e nascimento sofreram modificações, principalmente, ao decorrer do século XX. Dos eventos assistidos pelas tradicionais parteiras em ambiente doméstico, essas práticas foram transferidas gradativamente para o meio hospitalar, onde o médico, como figura central, tornou-se cada vez mais dependente das intervenções tecnológicas e, o aumento da utilização da cesárea é parte deste processo.¹ Atualmente, a cesárea é considerada um problema de saúde pública e, na busca de compreender esse fenômeno, estudos recentes tem abordado sobre os fatos associados a cesárea, como a instituição, região geográfica, nível socioeconômico das mulheres ou mesmo, características dos profissionais da assistência médica.^{2,3} Conforme dados do Ministério da Saúde, a taxa de cesáreas no Brasil é uma das maiores do mundo. Dados da ONU definem que não existem justificativas para uma taxa superior a 15%, já que a recomendação é utilizar a cesárea quando realmente for necessária que,⁴ segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, existem somente duas indicações consideradas absolutas do parto cesariano, uma é a desproporção céfalo-pélvica e a outra placenta prévia total.⁵

A Rede Cegonha, principal política pública brasileira que abrange a saúde materna infantil, tem como fundamento garantir atendimento de qualidade, humanizado e com segurança, desde o planejamento familiar, pré-natal, parto, puerpério até o segundo ano de vida do bebê. Uma de suas diretrizes tem como fundamento a utilização de procedimentos sabidamente benéficos e seguros, para o acompanhamento do parto e do nascimento, sem práticas intervencionistas desnecessárias.⁶ A mulher precisa participar ativamente do processo de parturição, sendo informada de seus direitos em saúde pois, a falta de informação ou o recebimento de informações equivocadas contribuem para o não alcance dessas diretrizes, de forma que, a gestante desconheça as vantagens do parto vaginal em relação ao cesáreo, quando este, não tem indicação de procedimento cirúrgico.⁷ É importante lembrar que a vivência da gestação e do nascimento são eventos sociais que marcam alguns dos momentos mais importantes na vida da mulher e, envolvem também, o parceiro e sua família, numa experiência singular e cheia de significados.⁸

Diferentes estudos têm apontado para desigualdades sociais da cesariana no Brasil com taxas mais elevadas entre mulheres atendidas no setor privado, com melhores níveis de escolaridade, da etnia/cor da pele branca e em regiões com melhor acesso aos serviços de saúde.⁹ Altas taxas de cesariana e o perfil das desigualdades sociais apontam para o paradoxo de que mulheres com piores condições socioeconômicas e, por consequência, maior risco de complicações no parto, têm menor acesso à cesariana do que aquelas com baixo risco e alto poder aquisitivo.¹⁰ No Brasil, em uma pesquisa desenvolvida na região Sul para identificar desigualdades sociais nas intercorrências após operação cesariana, encontrou-se complicações duas vezes mais frequentes após cesárea, independentemente das condições socioeconômicas da parturiente.¹¹

O número de nascidos vivos constitui-se em relevante informação para o campo da Saúde Pública, pois a partir do mesmo podem-se construir inúmeros indicadores voltados para avaliação de riscos à saúde do segmento maternoinfantil¹ e, da necessidade de implantação de um sistema de informações específico, que pudesse coletar dados sobre os nascidos vivos,¹² em 1990, criou-se o Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC) que busca subsidiar as intervenções relacionadas à saúde da mulher e da criança para todos os níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS), com ações direcionadas à gestante e ao recém-nascido. O acompanhamento da evolução das séries históricas do SINASC permite a identificação de prioridades de intervenção, o que contribui para efetiva melhoria do sistema.¹³ Para atender às necessidades desse segmento, é necessário que o governo federal, por meio do Ministério da Saúde (MS), assim como os estados e municípios desenvolvam estratégias com o objetivo de organizar os sistemas de atenção à gestação, parto e puerpério, visando uma assistência hierarquizada e integralizada no sentido de cumprir os princípios constitucionais do SUS¹⁴. Nos países em desenvolvimento, particularmente no Brasil, a alta incidência de cesariana desnecessária, ou seja, aquela que ocorre sem indicação, é preocupante, o que se caracteriza como um

grave problema de Saúde Pública.¹⁵ Assim, o objetivo desta pesquisa foi definir o perfil da parturiente brasileira, a fim de permitir elucidar os fatores mais sensíveis a intervenções, trazendo uma perspectiva diferente para futura abordagem dessas gestantes, a fim de, tentar diminuir essas taxas de cesárea altíssimas do Brasil.

OBJETIVO

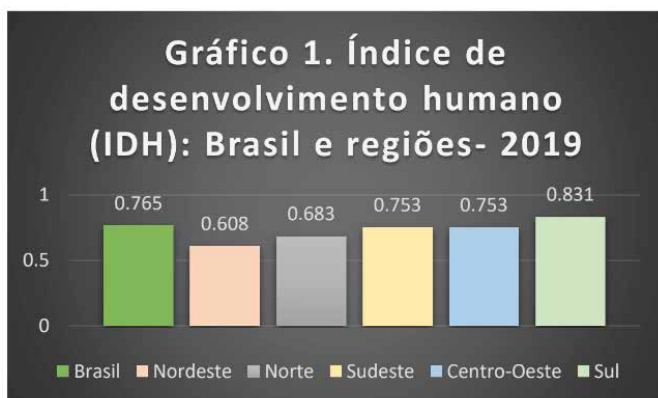
Caracterizar o perfil da mulher brasileira, na escolha entre a via de parto cesariana ou vaginal, por meio da coleta de dados disponíveis pelo Sinasc, nas categorias região do Brasil, escolaridade materna, idade materna, estado civil, cor/raça, número de consultas de pré-natal, tipo de gravidez e duração da gestação.

METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo de corte transversal, em que se avaliou o número de cesarianas realizadas entre os anos de 2011 e 2019, contrapondo-os com o número de partos naturais, e como esse número foi modificado durante esse período. O primeiro passo do estudo foi hierarquizar as regiões brasileiras, da região mais rica para a mais pobre, de acordo com a média do índice de desenvolvimento humano (IDH) dos estados compostos de cada macrorregião brasileira, com o auxílio de dados estatísticos obtidos no sítio eletrônico do Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. A partir de então, utilizou-se o DATASUS para determinação da proporção de partos cesáreos em relação aos partos naturais nessas regiões acima elencados nos anos de 2011 a 2019. Finalmente, esses dados foram tabulados e analisados através do programa de tabulação disponibilizado pelo DATASUS, TabNet, onde inserido os dados, foi possível definir o perfil da parturiente brasileira, com as características objetivadas, bem como as diferenças estatísticas encontradas entre as macrorregiões brasileiras e os padrões esperados pela organização mundial de saúde (OMS). Para a fundamentação teórica, foi realizada uma revisão de literatura na base de dados PubMed e Scielo. A busca ocorreu em abril de 2021 e teve como critérios de inclusão artigos na língua portuguesa, disponíveis online e em texto completo, no período dos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram: parto cesariano, parto vaginal, vias de parto, escolha do parto. Esse levantamento reuniu 33 artigos, e após organização dos dados, com base nos descritores mais frequentes e adequados ao tema, e posterior leitura dos resumos, foram selecionados 21 periódicos identificados como mais pertinentes para elucidar os objetivos propostos. A inclusão dos periódicos foi realizada considerando quatro aspectos principais: via de parto, tendência temporal, aspectos sociais e influências na escolha do parto. A exclusão dos artigos foi definida por duplicidade do tema ou por fuga do tema objetivado. Para o processamento e a análise dos dados foi realizada uma leitura analítica com finalidade de ordenar as informações contidas nas fontes, de forma que estas possibilitassem a obtenção da resposta ao problema da pesquisa.

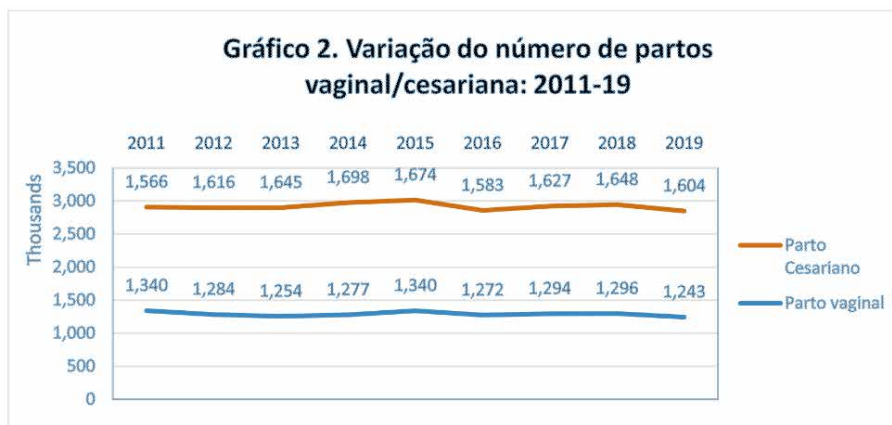
RESULTADOS

Segundo análise do índice de desenvolvimento humano (IDH), para um melhor entendimento, utilizou-se o padrão de hierarquização, sendo, a faixa entre 0,6-0,699 considerado desenvolvimento médio, entre 0,7-0,799 alto desenvolvimento e, acima de 0,8 até 1, muito alto desenvolvimento. O Brasil possui um IDH médio de 0,765 e, entre as regiões brasileiras, constatou-se que a pior índice ficou para a região nordeste, com 0,608 e o melhor para a região sul, que ultrapassou a média brasileira com um valor de 0,831. Deste modo, considerando que esse índice engloba as variáveis renda, educação e longevidade, pode-se concluir que a região mais desenvolvida e rica seria a região sul e, em contrapartida, a região mais deficitária de poder aquisitivo e intelectual, a região nordeste.



Fonte: Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Pnud Brasil, Ipea e FJP, 2020.

Em uma visão geral, o número de partos cesarianos cresceu 2,43% comparando o ano de 2019 em relação a 2011. Em direção oposta, o número de partos vaginais decresceu 7,24% no mesmo período. Dos partos desse período, no Brasil, 11.599.534 foram vaginais (44,17%) e 14.660.010 (55,83%) de parto cesariana. Quando esses dados são analisados pelas regiões do Brasil, tem-se a maior proporção de partos vaginais na região Norte (54,02%) e de partos cesarianos na região centro-oeste (61,96%).



Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

Região	Parto vaginal	Parto cesariano	Total partos
Norte	1.526.904	1.299.870	2.826.774
Nordeste	3.715.826	3.707.074	7.422.900
Sudeste	4.178.836	6.163.980	10.342.816
Sul	1.360.899	2.158.510	3.519.409
Centro-Oeste	817.069	1.330.603	2.147.672
Brasil	11.599.534	14.660.010	26.259.544

Tabela 1. Número de partos vaginais e cesarianas por regiões do Brasil: 2011-19.

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

Os fatores qualitativos utilizados para caracterizar o perfil materno foram: cor/raça, idade, estado civil e escolaridade. Em relação a cor/raça, indígenas tiveram proporcionalmente o maior número de partos vaginais por nascimento, totalizando 80,36% dos partos para essa categoria, seguido das mulheres pretas com 51,18% de partos vaginais; já as mulheres brancas, lideraram os partos cesarianos, com 66,68% dos partos para essa categoria. Com relação a idade, o percentual de partos vaginais foi decrescendo de acordo com o aumento da idade. Mulheres até 19 anos tiveram 60,29% de seus partos via vaginal, já mulheres entre 30 e 39 anos tiveram 67,67% de partos cesarianos. Analisando o estado civil, 50,95% as mulheres que não tinham um parceiro optaram por parto vaginal, oposto das mulheres que tinham uma união estável que, 61,41% optou pelo parto cesariano. A escolaridade também refletiu no tipo de parto realizado, segundo os dados, a proporção de partos vaginais foi caindo conforme o nível de escolaridade aumentava; 75,52% das mulheres sem nenhum grau de instrução realizou parto vaginal em oposição as mulheres com ensino médio e/ou superior que chegou até 79,8% dos partos sendo cesárea.

Cor/raça	Parto vaginal	Parto cesariano	Total partos
Branca	3.165.639	6.336.271	9.501.910
Preta	705.382	672.886	1.378.268
Amarela	43.002	58.357	101.359
Parda	7.089.793	6.983.164	14.072.957
Indígena	168.070	41.072	209.142
Ignorada	427.648	568.260	428.476

Tabela 2. Número de partos vaginais e cesarianas por cor/raça materna: 2011-19.

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

Idade materna	Parto vaginal	Parto cesariano	Total partos
< 10 anos	8	4	12
10-14 anos	139.610	85.733	225.343
15-19 anos	2.658.780	1.757.439	4.416.219
20-24 anos	3.388.025	3.246.459	7.034.484
25-29 anos	2.602.030	3.733.316	6.335.346
30-34 anos	1.752.368	3.439.077	5.191.445
35-39 anos	839.723	1.913.246	2.752.969
40-44 anos	204.180	455.558	659.738
45-49 anos	13.214	27.104	40.318
≥ 50 anos	1.596	2.074	3.670

Tabela 3. Número de partos vaginais e cesarianas por idade materna: 2011-19.

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

Estado civil	Parto vaginal	Parto cesariano	Total de partos
Solteira	5.793.038	5.456.183	11.249.221
Casada	2.549.245	6.068.437	8.617.682
Viúva	19.519	28.052	47.571
Separada judicialmente	93.779	202.776	296.555
União consensual	2.992.886	2.751.533	5.744.419
Ignorado	151.070	153.029	304.099

Tabela 4. Número de partos vaginais/cesarianas por estado civil da mãe: 2011-19.

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

Escolaridade	Parto vaginal	Parto cesariano	Total de partos
Nenhuma	118.374	42.626	161.000
1-3 anos	515.618	294.281	809.899
4-7 anos	2.900.879	2.061.593	4.962.472
8-11 anos	6.894.924	8.223.207	15.118.131
>12 anos	966.010	3.816.322	4.782.332

Ignorado	203.729	221.981	425.710
-----------------	---------	---------	---------

Tabela 5. Número de partos vaginais/cesarianas por escolaridade materna: 2011-19.

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

Com relação ao número de fetos, gestações múltiplas, apresentaram 82,98% dos partos via cesariana, gestações de feto único, também apresentaram maior proporção de partos cesarianos, ao contrário do recomendado pela OMS, totalizando 55,25% desses partos.

Tipo de gravidez	Parto vaginal	Parto cesariano	Total de partos
Única	11.492.048	14.191.023	25.683.071
Dupla	91.482	441.348	532.830
Tripla ou mais	1.487	11.943	13.430
Ignorada	14.517	15.696	30.213

Tabela 6. Número de partos vaginais/cesarianas por tipo gravidez: 2011-19.

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

Fazendo o cruzamento dos dados do número de consultas pré-natal com a via de parto realizada, observou-se uma queda no percentual de partos vaginais com o aumento do número de consultas realizadas. Mulheres que não realizaram nenhuma consulta pré-natal tiveram 60,87% de seus partos por via vaginal, se opondo a esse dado, pacientes que realizaram o pré-natal adequado, inclusive com 7 consultas ou mais, tiveram 62% de resolução de seus partos por cesariana. Em relação a idade gestacional das progenitoras no momento do parto, será considerado: recém-nascido pré-termo, os partos realizados com menos de 37 semanas; a termo os realizados entre 37 semanas e 41 semanas e; pós termo, maior ou igual a 42 semanas. Dos partos pré-termo, 55,75% das progenitoras realizaram cesariana, assim como, 56,39% dos partos a termo também foram por esse procedimento cirúrgico. Apenas nos partos pós-termo ocorreu a prevalência dos partos vaginais, sendo esse percentual de 51,57% em relação aos partos dessa categoria.

Número consultas	Parto vaginal	Parto cesariano	Total de partos
Nenhuma	354.409	227.784	582.193
1-3 consultas	1.117.958	574.116	1.692.074
4-6 consultas	3.410.620	2.969.849	6.380.469
7 ou mais consultas	6.619.073	10.800.674	17.419.747
Não especificado ou número ignorado	97.474	87.587	185.061

Tabela 7. Número de partos vaginais/cesarianas por nº consulta pré-natal: 2011-19.

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

Tempo gestacional	Parto vaginal	Parto cesariano	Total de partos
< 22 semanas	10.726	2.790	13.516
22-27 semanas	79.533	48.222	127.755
28-31 semanas	115.564	150.488	266.052
32-36 semanas	1.076.066	1.413.556	2.489.622
37-41 semanas	9.540.890	12.338.677	21.879.567
≥ 42 semanas	402.782	378.281	781.063
Não especificado ou número ignorado	373.973	327.996	701.969

Tabela 8. Número de partos vaginais/cesarianas por tempo gestacional: 2011-19.

Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

DISCUSSÃO

Algumas limitações dos resultados aqui descritos devem ser consideradas: as variáveis tomadas como indicadoras de situação socioeconômica (IDH) são indiretas, pois não foram obtidos dados de renda ou específicos para aferição de nível socioeconômico. A proporção de cesariana apresenta distribuição desigual no país, sendo maior nas mulheres brancas, com maior idade, escolaridade, com assistência pré-natal adequada e nas regiões de melhor IDH, sendo determinada, em muitos casos, por fatores não clínicos.¹⁶ Para entender melhor esses dados, deve-se considerar, a relação dos especialistas em obstetria, o investimento no desenvolvimento da técnica e da prática da cesárea que acabou favorecendo a ampliação de seu uso, difundindo a prática da cesariana e promovendo a acumulação do capital sócio científico.¹⁷ Os obstetras são, portanto, participantes privilegiados da rede de difusão da cesariana, atuando de modo expressivo na produção valores a ela associados. Em estudos precedentes, observou-se que há um estilo de pensamento médico-obstetra materializado em um conjunto de práticas, técnicas, tecnologias e saberes que cria disposições para o entendimento da cesariana como um modo normal de nascer.¹⁸

A decisão em torno da via de parto, muitas vezes, têm como premissa, uma dinâmica entre escolha, preferência ou desejo da mulher, de um lado, e indicação, conveniência ou interesse do médico, de outro.¹⁹ A noção de *cultura material* enfatiza os usos e os efeitos sociais de procedimentos técnicos e artefatos tecnológicos na construção de representações, nos sistemas de produção, consumo e, nas categorias de diferenciação social²⁰ (classe, gênero, origem cultural e outras descritas nos resultados desse estudo). Nessa perspectiva, as tecnologias e técnicas implicadas na operação cesariana podem ser interpeladas como atores em uma rede complexa de relações que envolvem atores humanos e não humanos, que se influenciam e se co-constituem.²¹

Deste modo, entende-se o perfil obstétrico brasileiro como uma interação complexa entre todos os fatores discutidos, que, basicamente podem ser diferenciados entre as

classes dominantes e as classes dominadas, onde, o parto cesariano tornou-se privilégio de quem “pode”, perdendo-se o contraponto de ser um procedimento realmente necessário. Esquece-se os valores de beneficência e não maleficência, e coloca-se como ator principal os valores de status e comodismo, onde a assistência pré-natal fica deficiente, em uma cadeia de relações que não tem interesse em dialogar, mostrando os pontos positivos e negativos de cada procedimento médico, utilizando o princípio básico do SUS de igualdade e equidade, a fim de proporcionar o mesmo atendimento e as mesmas oportunidades para todas as mulheres, evitando procedimentos desnecessários e melhorando as estatísticas brasileiras.

CONCLUSÃO

Ocorreu aumento absoluto do número de partos cesarianos em relação aos vaginais, seguindo esse aumento, proporcionalmente as regiões brasileiras de melhor IDH. A redução do número de partos vaginais reflete a deficiência multifatorial da assistência pré-natal, que engloba tanto a associação do parto cesariano com um melhor status social quanto, a influência médica dessa escolha. Comprovando a influência cultural no parto, as mulheres indígenas tiveram 80,36% de seus partos de forma vaginal, refletindo não somente a cultura, como o acesso ao serviço médico especializado. Dado oposto ao das mulheres brancas, que dominam o ranking de partos cesarianos, onde, mais de 66% dos partos dessas mulheres foram cirúrgicos. Ainda, foi possível constatar que quanto maior o nível de escolaridade materna e ainda, o convívio familiar que engloba uma união estável, influenciam para o aumento percentual de partos cesarianos em relação ao vaginal, reforçando a deficiência da assistência pré-natal, planejamento familiar e instrução dessas famílias sobre os benefícios do parto vaginal. As pacientes que tiveram o pré-natal adequado, ao contrário do esperado pelas diretrizes do SUS, apresentaram maior proporção de partos cesarianos, mais uma vez, demonstrando o caráter multifatorial da escolha da via de parto, incitando uma profunda reflexão acerca das políticas públicas neonatais brasileiras e como elas são abordadas na prática médica.

REFERÊNCIAS

1. Jordan B. Birth in Four Cultures. A crosscultural investigation of childbirth in Yucatan, Holland, Sweden, and the United States. Long Grove (IL): Waveland press, Inc; 1993.
2. Hofelmann DA. Tendência temporal de partos cesáreos no Brasil e suas Regiões: 1994 a 2009. *Epidemiol Serv Saúde*. 2012 Out-Dez; 21(4):561-8.
3. RISCADO, L.C.; JANNOTTI, B.B.; BARBOSA, R.H.S. A decisão pela via de parto no Brasil: Temas e tendências na produção da saúde coletiva. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2016; 25(1):1-10.

4. WHO. World Health Organization. WHO statement on Caesarean section rates; 2015. [Acesso em 20 abril 2021]. Disponível em : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf;jsessionid=4D1525D59A951EF32CBCD5DA24D9421B?sequence=1
5. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Comissão de Parto: James Cadidé. Só há duas indicações absolutas de cesária, diz médico da Federação de Obstetrícia. Brasília: Febrasgo,2014.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Conheça a Rede Cegonha [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/folder/rede_cegonha.pdf (Acessado em: 4 de agosto de 2014).
7. Souza JP, Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Carroli G, Fawole B, et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse shortterm maternal outcomes: the 20042008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. *BMC Med* 2010; 8: 7181.
8. Ministerio da Saude. Parto, aborto e puerperio: assistência humanizada a mulher. Brasília: Ministerio da Saude; 2001.
9. Souza Junior JC, Kunkel N, Gomes MA, Freitas PF. Equidade inversa e desigualdades no acesso à tecnologia no parto em Santa Catarina, Brasil, 2000 a 2004. *Rev Bras Saude Matern Infant* 2007; 7(4): 397-403.
10. Freitas PF, Savi EP. Desigualdades sociais nas complicações da cesariana: uma análise hierarquizada. Social inequalities in post-caesarean complication rates: a hierarchical analysis. *Cad Saúde Pública* 2011; 27(10): 2009-20.
11. Ministério da Saúde (BR). Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde;2009.
12. Ministério da Saúde (BR). Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde;2005.
13. Portal da saúde – SUS: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos SINASC [homepage]. Brasília(DF); Ministério da Saúde; [acesso em 23 abril 2021]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21379.
14. Ministério da Saúde (BR). PréNatal e Puerpério: Atenção Qualificada e Humanizada. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005.
15. Amorin MMR, Souza ASR, Porto AMF. Indicações de cesariana baseadas em evidências: parte I. *Rev.Femina*. 2010 Ago; 38(8): 415422.
16. DOMINGUES, R.M.S.M; DIAS, M.A.B.; NAKAMURA-PEREIRA, M.; TORRES, J.A.; D'ORSI, E.; PEREIRA, A.P.E.; SCHILITZ, A.O.C.; LEAL, M.C. Processo de decisão pelo tipo de parto no Brasil: da preferência inicial das mulheres à vis de parto final. *Caderno de Saúde Pública*. 2014; 30:S101-S116.
17. NAKANO, A.R.; BONAN, C.; TEIXEIRA, L.A. Cesárea, aperfeiçoando a técnica e normatizando a prática: uma análise do livro *Obstetrícia*, de Jorge de Rezende. *História, Ciências, Saúde*. Manguinhos, v. 23, n. 1, p. 155-172, 2016.

18. NAKANO, A.R.; BONAN, C.; TEIXEIRA, L.A. O trabalho de parto do obstetra: estilo de pensamento e normalização do “parto cesáreo” entre obstetras. *Phsis Revista de Saúde Coletiva*. 2017; 27(3):415-432.
19. DIAS, M. A. B et al. Trajetória das mulheres na definição pelo parto cesáreo: estudo de caso em duas unidades do sistema de saúde suplementar do estado do Rio de Janeiro. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 13. n. 5, p. 1521-1534, 2008.
20. APPADURAI, A. *A vida social das coisas: as mercadorias sob uma perspectiva cultural*. Niterói: EDUFF, 2008.
21. NAKANO, A.R.; BONAN, C.; TEIXEIRA, L.A. A normalização da cesárea como modo de nascer: cultura material do parto em maternidades privadas no Sudeste do Brasil. *Phsis Revista de Saúde Coletiva*. 2015; 25(3):885-904.

PLANTAS MEDICINAIS COMO TERAPIA ALTERNATIVA NO ENVENENAMENTO POR SERPENTES

Data de aceite: 01/09/2021

Dwight Assis Chaves

Department in Biotechnology and Biodiversity of Goiás / PRPPG / UFG IPTSP-UFG Building
Goiânia, GO, Brazil
<https://orcid.org/0000-0002-5524-4112>

Benedito Matheus dos Santos

Department of Clinical and Toxicological Analyses, School of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo
São Paulo-SP, Brazil
<https://orcid.org/0000-0002-2196-260X>

Mirian Machado Mendes

Special Academic Unit of Biological Sciences, Federal University of Jataí, GO, Brazil
<https://orcid.org/0000-0003-2878-1999>

Nelson Jorge da Silva Júnior

Graduate Department in Biotechnology and Biodiversity of Goiás / PRPPG / UFG IPTSP-UFG Building
Goiânia, GO, Brazil
<https://orcid.org/0000-0001-5517-3791>

RESUMO: Acidentes envolvendo serpentes peçonhentas afetam milhões de pessoas a cada ano em todo mundo, gerando alto índice de óbitos. Na terapia antiofídica, em geral, pode haver desvantagens em virtude de sua baixa eficiência. Neste sentido, pesquisas envolvendo o uso de métodos alternativos, como a testagem do potencial de vegetais para neutralizar a ação do veneno de serpentes, têm se tornado bastante frequentes. Existem vários relatos sobre o uso

popular de plantas medicinais contra picadas de serpentes em todo o mundo, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, como na Ásia, na África e na América do Sul. O uso de plantas medicinais contra picada de serpentes é uma prática histórica ao longo da trajetória humana, o qual foi transferido entre as comunidades rurais de geração após geração. A grande variedade de metabólitos secundários vegetais é atrativa para a pesquisa científica e consequente descoberta de moléculas possivelmente úteis para a saúde animal e humana. Sendo assim para o surgimento de novas terapias necessita-se de novas pesquisas, que vão desde a avaliação dos substâncias alvo, formulação de projetos, aperfeiçoamento dos compostos atuais para estipular aqueles que melhor se adaptariam a necessidade específica de cada localidade.

PALAVRAS-CHAVE: Extrato vegetal; Ofidismo, Veneno de cobra.

ABSTRACT: Accidents involving venomous snakes affect millions of people a year worldwide, resulting in a large number of deaths. In general, the inefficiency of antiophidic therapy means it can have disadvantages. In this respect, research involving the use of alternative methods, such as testing the potential of plants to neutralize snake venom, has becoming increasingly common. There are a number of reports on the use of medicinal plants for snakebites worldwide, especially in tropical and subtropical regions such as Asia, Africa and South America. Medicinal plants have long been used to counteract snake venom; a practice passed down through the generations in rural communities. The large

variety of plant secondary metabolites is appealing to researchers and has led to the discovery of molecules that may be useful to human and animal health. As such, further research is needed to produce new therapies, including assessing target substances, formulating projects and improving current compounds to identify those that would best adapt to the specific needs of each location.

KEYWORDS: Plant extract; Ophidism; Snake venom.

1 | INTRODUÇÃO

Anualmente são estimados mais de 4,5 milhões de acidentes com serpentes no mundo. Aproximadamente 2,7 milhões de homens, mulheres e crianças ficam gravemente feridos. Além disso, a cada ano cerca de 400.000 indivíduos ficam com deficiências a longo prazo, como necrose do membro que leva a amputações (Gray, 2021).

Não obstante, as sequelas psicológicas também bastante pronunciadas nesses indivíduos vítimas de acidentes ofídicos, ou seja, aqueles que envolvem serpentes. Em geral, as vítimas desse tipo de acidente podem se tornar incapazes de trabalhar, não se encaixando, assim, na sociedade (Willians et al., 2011).

A Organização Mundial da Saúde incluiu em 2017, os acidentes ofídicos na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas, pois se tratam de um relevante problema de saúde pública, particularmente importante nas regiões rurais, onde a escassez de serviços de saúde é mais proeminente (Chippaux, 2017).

As serpentes da família Viperidae, responsáveis pela maioria dos acidentes ofídicos, possuem denteção solenóglifa e qual é caracterizada por dentes caninos curvos e retraídos em formato tubular. Tais dentes inoculadores estão localizados na região superior da maxila e se comunicam diretamente com as glândulas de veneno (Frare et al., 2019).

No Brasil, os acidentes causados por serpentes viperídeas dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* são bastante comuns e, mais raramente, dos gêneros *Lachesis* e *Micrurus*. Os venenos de serpentes botrópicas induzem efeitos locais como hemorragia, edema, inflamação e necrose tecidual. Uma das implicações da picada de serpentes do gênero *Bothrops* é a necrose muscular, que pode levar à perda permanente do tecido ou da função e, em casos mais severos, exige a amputação do membro acometido. A taxa de mortalidade por *Bothrops* atinge 7%, e pode cair para 0,5 e 3% pelo uso de soro antiofídico e de de tratamentos adjuntos (França & Málaque, 2009; Luna et al., 2011; Tokarnia et al., 2014; Souza et al., 2018).

Cabe destacar que o gênero *Bothrops* é constituído pelas serpentes popularmente conhecidas por jararacas, cotiaras, jararacussus e urutus. São reconhecidas mais de 30 espécies neste gênero, e a maior diversidade se concentra na América Central e América do Sul (Melgarejo, 2009; Alencar et al., 2016; SBH, 2018).

Os envenenamentos botrópicos apresentam um quadro clínico importante, sendo responsáveis pela maior parte dos acidentes ofídicos na América do Sul. Em tais acidentes,

as principais espécies envolvidas são: *Bothrops asper*, com ocorrência maior no Peru, na Colômbia e na Venezuela; *Bothrops atrox*, na Amazônia brasileira, e *Bothrops jararaca*, na região centro-sul brasileira (França & Málaque, 2009; Fenwick *et al.*, 2009).

O envenenamento por jararacas, sem tratamento devido, causa uma estimativa de taxa de mortalidade de 7%, enquanto que a taxa pelo uso de soro antiofídico e de tratamentos adjuntos reduz a mortalidade para entre 0,5 e 3% (França & Málaque, 2009; Souza *et al.*, 2018).

Dentre as jararacas conhecidas, a *Bothrops atrox* é a espécie responsável pela maior mortalidade em humanos, se comparada com qualquer outra serpente sul-americana. Essa espécie é responsável pela maior quantidade de picadas de cobra na região amazônica, e a variabilidade de seus venenos tem sido relacionada com a ontogenia da espécie, inter e intra populações, estendendo-se até o tipo de *habitat* (Guércio *et al.*, 2006; Melgarejo, 2009; Salazar *et al.*, 2007; Nunez *et al.*, 2009; Amazonas *et al.*, 2018).

As características de camuflagem e a imobilidade das jararacas são elementos que dificultam sua visualização e, conseqüentemente, favorecem os acidentes ofídicos. No quadro clínico são evidenciados danos teciduais locais (inflamação, edema, hemorragia e mionecrose) e efeitos sistêmicos relativos a distúrbios da coagulação sanguínea, com efeito coagulante, anticoagulante e plaquetopenia (Freitas, 2003; Melgarejo, 2009; Yamashita *et al.*, 2014).

Estudos apontam que os efeitos de coagulação sistêmicos ocasionados por jararacas são decorrentes de proteínas contidas no veneno, como as metaloproteínases (SVMPs), serina proteases (SVSPs), fosfolipases A₂ (PLA₂s) e lectinas do tipo C (CTLs). Essas toxinas têm o potencial de atuar sobre os componentes da cascata de coagulação, promovendo hemorragia e interferindo na formação do tampão hemostático e na agregação plaquetária (Morita, 2005; França & Málaque, 2009; Baldo *et al.*, 2010; Matias *et al.*, 2017).

Estudos também demonstraram que as SVMPs, especificamente da classe P-III, são as mais abundantes no veneno do gênero *Bothrops*, além de serem os componentes de maior antigenicidade e imunorreatividade. Acerca disso, estão inclusas algumas populações de *Bothrops atrox* da Amazônia brasileira. Conseqüentemente, diversas SVMPs foram isoladas em venenos de *Bothrops*, e dentre muitas, a capacidade de ativar fatores de coagulação, principalmente o fator X e a protrombina, foi detectada em diferentes estudos (Loria *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2003; Modesto *et al.*, 2005; Kitano *et al.*, 2013).

No Brasil, existem cerca de 30 espécies do gênero *Bothrops* com a maior taxa de mortalidade ocorrendo na região norte do país, onde os estados do Amazonas, Roraima e Amapá apresentam os maiores registros desses acidentes (Fenwick *et al.*, 2009; SBH, 2018; Brasil, 2019).

2 I ANIMAIS VENENOSOS, OFIOLOGIA E OFIDISMO

Na natureza, encontramos animais venenosos e peçonhentos, com representantes desde esponjas marinhas e moluscos, cnidários (águas-vivas, caravelas, corais, anêmonas e medusas-cubo) até vertebrados superiores. Além da presença entre peixes e invertebrados terrestres, venenos são encontrados em anfíbios, lagartos, serpentes, aves e mamíferos. No Brasil, são considerados de interesse epidemiológico os acidentes com serpentes, aracnídeos e insetos (Cardoso *et al.*, 2009).

2.1 Adaptações anatômicas orais das serpentes

O aparelho de veneno das serpentes consiste de glândulas exócrinas modificadas que produzem substâncias tóxicas, o veneno, e dentes maxilares modificados, por onde o veneno é injetado nas presas ou em organismos inimigos. Independente da classificação zoológica, as serpentes também são categorizadas de acordo com quatro estágios evolutivos do aparelho venenífero, que representam a complexidade das adaptações morfológicas envolvendo essas glândulas especializadas e a dentição (Silva Jr., 1997; Melgarejo, 2009; Oliveira *et al.*, 2021).

Essas especializações podem ser classificadas como: a) Dentição áglifa – serpentes com dentição homodonte (dentes de igual formato), sem presas especializadas; b) Dentição opistóglifa – serpentes que apresentam dentes semicanaliculados alongados posteriores, associados a uma glândula especializada conhecida como glândula de Duvernoy; essas glândulas são constituídas por células serosas e seromucosas que produzem substâncias efetivamente tóxicas, daí a sua importância médica; c) Dentição proteróglifa – nesse tipo de dentição, o osso maxilar perdeu todos os integrantes posteriores, com uma presa especializada canaliculada anterior e imóvel; d) Dentição solenóglifa – serpentes que possuem um aparelho de veneno altamente desenvolvido, com uma glândula de veneno mista e grande lúmen, abrindo-se em dentes modificados longos, completamente canaliculados, fixos aos ossos maxilares móveis (Melgarejo, 2009) (Figura1).

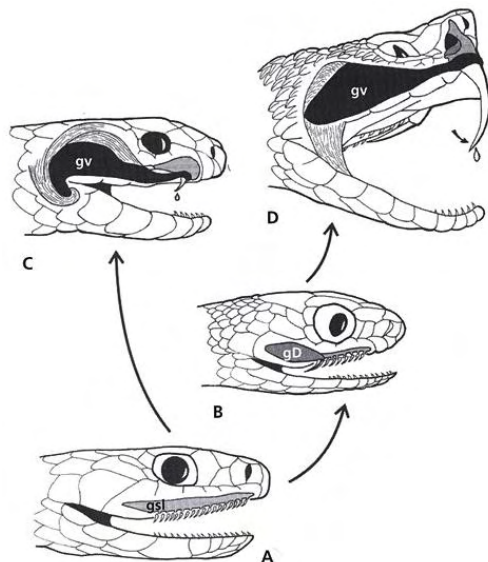


Figura 1. Representação do provável processo de especialização peçonhenta das serpentes: A) Dentição Áglifa, B) Opistóglifa, C) Proteróglifa, D) Solenóglifa. Legenda: glândula supralabial = gsl, glândula de Duvernoy = gD, glândula venenosa = gv.

Fonte: Melgarejo, 2009.

2.2 Venenos ofídicos

O veneno das serpentes é produzido através de glândulas especializadas presentes na mandíbula superior, sendo esta uma característica derivativa e compartilhada entre serpentes avançadas do ponto de vista evolutivo (Fry *et al.*, 2005). Os venenos apresentam importantes papéis fisiológicos para as serpentes: iniciar e auxiliar a digestão de uma presa e constituir um mecanismo de defesa contra predadores/agressores. Esses venenos são os fatores responsáveis pela subjugação das presas, sendo de vital importância para estes animais (Gans & Elliot, 1968; Thomas & Pough, 1979; Mackessy, 1993).

Acredita-se que a glândula de veneno nas serpentes representa uma modificação de glândulas salivares. O aparecimento e o desenvolvimento de um aparato venenífero são fatores cruciais na radiação adaptativa e no consequente sucesso ecológico das serpentes (Thomas & Pough, 1979; Kochva *et al.*, 1983).

Segundo Fry *et al.* (2005), o aparato venenífero surgiu pela primeira vez há cerca de 200 milhões de anos, no final do período Triássico/Jurássico Inferior, mediante a evolução dos *Squamata*, sendo o principal fator norteador da diversidade ecológica em serpentes e lagartos.

A estrutura da glândula de veneno é organizada em muitos túbulos contíguos que podem ser simples ou compostos. Os túbulos costumam se arranjar em direção pósterio-anterior, convergindo para o centro da glândula e abrindo uma área relativamente pequena

chamada de lúmen. Em serpentes viperídeas, apenas 4% do volume do veneno está disposto em vesículas contidas na glândula principal. A maior parte do volume é ocupada no retículo endoplasmático rugoso. Nas células secretoras da glândula de veneno das serpentes, as proteínas geradas são transportadas do retículo endoplasmático rugoso, através do complexo de Golgi, para vacúolos de condensação. Esses vacúolos são transformados em grânulos secretores mais densos, que foram a fonte do veneno secretado (Bdolah, 1979; Oliveira et al., 2021).

Os venenos de serpentes são misturas complexas, derivadas de glândulas especializadas da cavidade oral. Possuem componentes enzimáticos, não enzimáticos, não proteicos e inorgânicos. Os componentes enzimáticos incluem: fosfolipases A₂, metaloproteases, serinoproteases, fosfodiesterases, colinesterases, aminotransferases, L-aminoácido oxidases, catalases, ATPases, hialuronidases, NAD nucleosídeos e β-glucosaminidases. Os componentes não enzimáticos incluem: a) neurotoxinas (de ação pré ou pós-sináptica); b) citotoxinas; c) cardiotoxinas; d) miotoxinas; e) peptídeos potenciadores da bradicinina; f) inibidores da ação enzimática, e g) fator estimulante do crescimento de nervos (NGF). Os componentes não proteicos incluem lipídeos, carboidratos, riboflavina, nucleotídeos, nucleosídeos, aminoácidos e aminas biogênicas. Os componentes inorgânicos incluem: cálcio, cobre, ferro, potássio, magnésio, sódio, fósforo, cobalto e zinco. Entretanto, cerca de 90 a 95% do peso seco do veneno corresponde a componentes proteicos (Bjarnason & Fox, 1995; Tu, 1996; Silva Jr., 1997; Fry & Wüster, 2004; Calvete *et al.*, 2007).

Os diferentes componentes do veneno, de natureza enzimática ou não, provavelmente evoluíram de enzimas digestivas primitivas produzidas por glândulas não orais. Vários componentes do veneno podem ter evoluído baseados em um processo específico de adaptação à dieta, sendo extremamente eficazes para os animais de sua dieta natural, e menos eficazes para outros organismos. Daí a enorme variabilidade de sinais e sintomas quando o homem entra acidentalmente nesse ciclo, podendo ser interespecífico ou até mesmo intraespecífico (Silva Jr. & Bucarechi, 2009).

A composição do veneno das serpentes, por sua vez, é influenciada por múltiplos fatores, incluindo tipo de espécie, idade da serpente, localidade geográfica, estação do ano e fatores genéticos e evolutivos. Tais fatores contribuem para a produção de venenos com propriedades farmacológicas muito diferentes em uma única espécie (Fiero *et al.*, 1972; Chippaux *et al.*, 1991; Souza *et al.*, 2013; Casewell *et al.*, 2014; Gren *et al.*, 2017; Tasoulis & Isbister, 2017).

As alterações mais prevalentes estão relacionadas com os níveis da ação proteolítica dos venenos, que aumentam aproximadamente cinco vezes do animal jovem ao adulto. Vários mecanismos podem atuar no aumento da ação de enzimas proteolíticas, como metaloproteases, presentes em venenos de serpentes juvenis. Em geral, o veneno de serpentes jovens tende a apresentar um teor mais elevado de proteases em relação ao

veneno de adultos (Kochva *et al.*, 1983; Mackessy, 1993; Gibbs *et al.*, 2011; Wray *et al.*, 2015; Cipriani *et al.*, 2017).

Estudo sobre o efeito do veneno de serpentes na digestão de suas presas aponta que a atividade proteolítica em viperídeas visa a facilitar a entrada de secreções do estômago da serpente que reduzem o risco de putrefação da presa antes que esta possa ser digerida. Tal atividade ocorre mais em serpentes que se alimentam de presas grandes em relação ao seu tamanho corporal, com mais frequência e apresentam temperatura corporal relativamente baixa (Thomas & Pough, 1979; Sanhajariya *et al.*, 2018).

A função digestiva do veneno provavelmente apareceu em uma fase inicial na evolução desses animais. O efeito proteolítico do veneno enfraquece os tecidos do corpo da presa da cobra e acelera a ruptura da cavidade visceral e do intestino da presa. Esta ação é provavelmente o papel mais significativo que o veneno desempenha na digestão de uma serpente. Se a digestão prosseguir lentamente, como ocorre sob condições de baixas temperaturas, as bactérias contidas no intestino da presa podem causar sua putrefação, o que força a serpente a regurgitar sua presa (Thomas & Pough, 1979; Sanhajariya *et al.*, 2018).

2.3 Envenenamentos ofídicos

Existe uma variabilidade da extensão e apresentação dos efeitos sintomatológicos ocasionados pelo envenenamento por serpentes peçonhentas, em especial pelas viperídeas e crotalídeas. Estes sintomas podem incluir edema local ou hemorrágico, necrose gangrenosa, coagulopatia a sangramento grave, desintegração do músculo esquelético e choque hipovolêmico, podendo ainda levar o indivíduo acometido pelo envenenamento a óbito (Caldas, 2008; Motta, 2008; França & Málaque, 2009; Yamashita, 2013).

No envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops* é comum a sintomatologia com manifestações locais (quadro álgico, edema e eritema) e manifestações sistêmicas (sangramento). As complicações do envenenamento podem incluir acidente vascular cerebral hemorrágico em indivíduos com fatores de risco preexistentes, tais como doença cardiovascular e hipertensão arterial sistêmica (França & Málaque, 2009; Oliveira-Pardal *et al.*, 2015; Pérez Gómez *et al.*, 2019).

Os constituintes do veneno de serpentes viperídeas, em especial as fosfolipases miotóxicas A_2s (PLA_2s) e as metaloproteases dependentes de zinco, podem induzir efeitos patológicos diretos no tecido muscular, gerando mionecrose, hemorragia e degradação da matriz extracelular (MEC). Além disso, podem ocorrer danos aos vasos linfáticos e nervos. Esta patologia tecidual é caracterizada por uma resposta inflamatória que leva ao quadro álgico e ao edema no indivíduo. Desta forma, ocorre a ativação de células residentes no tecido, tais como macrófagos e mastócitos, as quais favorecem o processo inflamatório, podendo gerar danos teciduais ou patologias adicionais. Por sua vez, a inflamação é seguida por respostas reparatórias e regenerativas que, em dependência da homeostase

dos múltiplos eventos no tecido, pode favorecer a regeneração funcional ou cicatrização e perda de tecido afetado pelo veneno (Figura 2) (Gutiérrez *et al.*, 2016).

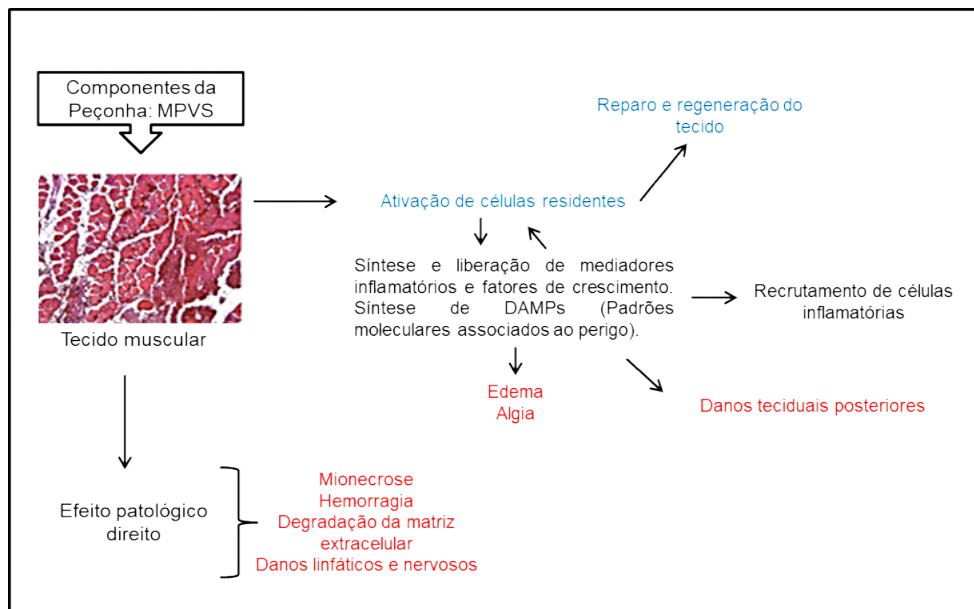


Figura 2. Resumo esquemático dos principais eventos envolvidos na patogênese do dano tecidual local e na inflamação induzida por venenos de serpentes viperídeas.

Fonte: adaptada de Gutiérrez (2016).

2.4 Classes de toxinas ofídicas

2.4.1 Metaloproteases

As metaloproteases do veneno de serpentes (MPVS) são enzimas dependentes de zinco de massa molecular variável. Elas mostram um efeito pronunciado na cascata de coagulação e exibem um elevado efeito pró-coagulante. Em continuação, esgotam o fibrinogênio plasmático, causando sangramento anormal em fases posteriores do envenenamento. Além de sua forte interferência na coagulação sanguínea, algumas MP podem induzir à hemorragia (Markland & Swenson, 2013; Kini & Koh, 2016).

O efeito hemorrágico induzido pelas MPVS é uma das mais severas consequências do envenenamento por serpentes do gênero *Bothrops*. Na ação hemorrágica, há uma significativa relação com o efeito dessas toxinas nos vasos sanguíneos, o que resulta em hemorragia interna. Nos acidentes menos severos, o efeito hemorrágico é limitado ao local da picada. Entretanto, em situações mais graves, a hemorragia tende a se espalhar e afetar tecidos circunvizinhos ou órgãos mais distantes (Setubal *et al.*, 2011).

A ação degradativa das MPVS em relação às proteínas da membrana basal torna

os vasos sanguíneos vulneráveis à ruptura. Além disso, diferentes estudos revelaram seu envolvimento na patogênese da mionecrose, nos danos à pele, no edema e na inflamação. Assim, as metaloproteases são importantes atrizes na patogênese do dano tecidual local induzido pelo veneno. As patologias induzidas por MPVS podem caracterizar o efeito direto de proteases do veneno ou o efeito indireto de alterações por elas mediadas, primariamente na hemorragia (Teixeira *et al.*, 2005; Baldo *et al.*, 2010; Mamede *et al.*, 2016).

Um efeito indireto da hemorragia é a necrose da fibra muscular, ocasionada pelo influxo sanguíneo ao local lesionado. Apesar de o mecanismo acerca dos efeitos dessas toxinas não estar plenamente elucidado, estudos descrevem que essas toxinas, em virtude de seu potencial em interagir com receptores específicos, tais como integrinas, células endoteliais e fibroblastos, podem ativar ou inibir a resposta celular. Seu efeito proteolítico sobre constituintes da membrana basal dos vasos sanguíneos, como o colágeno tipo IV e a laminina, também compromete a integridade celular, promovendo a formação de lacunas através das quais o sangue extravasa e atinge o espaço intersticial, contribuindo também para efeitos isquêmicos (De Moraes *et al.*, 2008; Baldo *et al.*, 2010).

As MPVS induzem à hemorragia, formação de bolhas, dermonecrose e degradação geral da MEC, enquanto as PLA² induzem à mionecrose e também afetam vasos linfáticos. Além disso, as alterações vasculares proeminentes que levam a hemorragia e edema podem contribuir para isquemia e necrose tecidual adicional (Gutiérrez *et al.*, 2009; Silva-Neto *et al.*, 2018).

O comum efeito da mionecrose (dano muscular) observado no envenenamento por serpentes viperídeas do gênero *Bothrops*, por exemplo, se deve principalmente pela ação de proteínas altamente básicas com estrutura de fosfolipase A² e, em menor grau, por MPVS (Soares & Fontes, 2004; Oliveira *et al.*, 2016).

As MPVS eram inicialmente categorizadas segundo a sequência de aminoácidos de sua composição, na qual os subtipos I, II, III e IV eram os mais comuns. Contudo, essas toxinas passaram por uma reclassificação em 2008. Na ocasião, os autores Fox e Serrano propuseram 11 subtipos, a saber: PIa, PIIa, PIIIb, PIIc, PIId, PIIe, D-I, PIIIa, PIIIb, PIIIc e PIIID. A classificação foi baseada em características dos elementos precursores das MPs e seus subprodutos formados mediante tais precursores com alterações na pós-tradução pelo mecanismo de síntese (Achê 2013; Silva, 2009).

As MPVS PI possuem efeito hemorrágico quase nulo e dispõem de uma estrutura mais simples, entre 20 e 30 kDa, apresentando somente o domínio catalítico maduro. No entanto, apresentam peptídeo sinal e pró-domínio antecedente à ação proteolítica. Na classe PII, os constituintes possuem massa molecular de 30 a 60 kDa, além do domínio desintegrina, cujo processamento ocorre na pós-tradução mediante o domínio proteínase. Isso gera uma porção não enzimática com efeito inibidor do agregamento plaquetário. As PIII, por sua vez, possuem elevado efeito hemorrágico e massa molecular de 60 a 80 kDa. Além disso, tais proteases se distinguem entre si por apresentarem outros domínios na

porção C-terminal denominados de desintegrina-like, dotados de cisteína, podendo ou não ter liberação em forma precursora. A classe PIII ainda se divide em PIIIb (proteolítica), PIIIc (dimerização) e PIIId (Achê, 2013 *apud* Fox & Serrano, 2008; Moura-da-Silva *et al.*, 2016).

2.4.2 Serinoproteases

As serinoproteases (SP) são enzimas que atuam na clivagem de proteínas e correspondem em torno de um terço das proteases. Sua estrutura é composta por um resíduo central de aminoácido serina, além dos resíduos histidina e ácido aspártico. Os domínios de catálise das SPs possuem elevada homologia entre si, sendo as principais SPs: trombina, tripsina, quimiotripsina e elastase (Neitzel, 2010; Ayres *et al.*, 2015; Megale *et al.*, 2018).

Uma característica comum das SPs é a presença de uma tríade catalítica formada por resíduos Asp 102, His 57 e Ser 195, cuja disposição está no centro ativo. Em seus resíduos, a serina tem atuação como fator nucleófilo, contribuindo para o efeito catalítico (Minaya, 2012; Silva, 2015).

Dentre as principais ações das SPs em humanos está sua participação na coagulação e fibrinólise. Essas enzimas também são responsáveis por funções essenciais, tais como a digestão, coagulação do sangue e fibrinólise. Em geral, as SPs afetam a cascata de coagulação, devido à sua capacidade de ativar componentes envolvidos nos processos de coagulação, promovendo fibrinólise e agregação plaquetária através de mecanismos que mimetizam enzimas de mamíferos (Miszta *et al.*, 2014). Durante o final da cascata de ativação da trombina, essa SP é responsável pela converção do fibrinogênio em monômeros de fibrina, formando uma rede filamentosa que retém plaquetas, células sanguíneas e plasma, resultando em coágulos (Ayres *et al.*, 2015; Kini & Koh, 2016).

Interessantemente, algumas SPs degradam o fibrinogênio, gerando a formação de coágulos de fibrina, enquanto outras clivam o fibrinogênio em múltiplos locais de trombina, sem induzir a coagulação da fibrina (Silva, 2015; Sanchez *et al.*, 2017).

O mecanismo geral para que ocorra a coagulação pode ser sintetizado em três etapas fundamentais: 1) em resposta ao rompimento do vaso ou a problemas relativos ao próprio sangue, gera-se uma cascata de reações químicas com participação de múltiplos fatores de coagulação sanguínea. O resultado efetivo é a formação do complexo de substâncias ativadas, denominadas ativadoras da protrombina; 2) o ativador da protrombina realiza a catálise da conversão da protrombina em trombina; 3) a trombina realiza a conversão do fibrinogênio em filamentos de fibrina, formando o agregamento de plaquetas, células sanguíneas e plasmáticas para a formação do coágulo. Esta conversão ocorre dentre 10 a 15 segundos (Hall, 2011).

Durante a atividade da trombina sobre a conversão do fibrinogênio em fibrina, ocorre

a remoção de quatro peptídeos de baixo peso molecular, que constituem cada molécula do fibrinogênio. Destarte, diversas moléculas são polimerizadas em poucos segundos, gerando as fibras de fibrina que são responsáveis por formar o retículo do coágulo sanguíneo (Carlos & Freitas, 2007).

Nas fases iniciais do processo de polimerização, os monômeros da fibrina permanecem ligados por hidrogênios de modo não covalente, enquanto as novas fibras não possuem ligações entre si; em seguida, o coágulo formado tem baixa força, podendo facilmente se romper. Porém, nos segundos próximos, ocorre um novo processo envolvendo a ação do fator estabilizador de fibrina, o qual deixa o coágulo mais resistente (Hall, 2017).

O coágulo é formado por uma malha de fibras de fibrinas que cursa em múltiplas direções e que retém células sanguíneas, plaquetas e plasma. As fibras da fibrina também se aderem à superfície lesada do vaso sanguíneo. Assim, o coágulo sanguíneo se adere em qualquer abertura vascular e impede a continuação da perda de sangue (Hall, 2011; Alvarez-Flores *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018).

A formação de coágulo induzido pelo consumo do veneno é o tipo mais comum de coagulopatia relacionada ao envenenamento por serpentes, como as do gênero *Bothrops*. Nesta situação, a coagulopatia ocorre devido à ação de toxinas pró-coagulantes do veneno, como das SPs. Tais toxinas geram *in vitro* uma rápida formação de coágulos. No entanto, *in vivo*, promovem um elevado consumo de fatores de coagulação e, portanto, geram um risco de hemorragia (Maduwage & Isbister, 2014; Duarte *et al.*, 2019).

Em geral, essas toxinas pró-coagulantes presentes no veneno de serpentes do gênero *Bothrops* induzem a ativação dos fatores de coagulação, modulando a função plaquetária e a fibrinólise. O veneno de *B. moojeni*, por exemplo, induz a ativação da protrombina *in vitro*, induzindo a coagulopatia (Sartim *et al.*, 2016).

2.4.3 Fosfolipases

No veneno de inúmeras serpentes também é comumente identificada a presença de fosfolipases miotóxicas A₂s, ou PLA₂. As PLA₂s do ser humano possuem uma significativa relevância na catálise da hidrólise do segundo ácido graxo do fosfolípido de membrana. Esta hidrólise permite a liberação do ácido araquidônico e inicia a via metabólica da cascata deste ácido, a qual é fundamental no processo inflamatório (Dennis *et al.*, 2011; Mouchlis *et al.*, 2015).

As PLA₂s são responsáveis pela liberação do ácido araquidônico, um ácido graxo derivado do ácido linoleico. No processo bioquímico, este ácido é utilizado para sintetizar importantes mediadores lipídicos que atuam em processos patológicos humanos, conhecidos por eicosanoides, dentre os quais estão as prostaglandinas e os tromboxanos (Burke & Dennis, 2009; Hanna & Hafez, 2018).

As PLA₂s, ao serem translocadas para o retículo endoplasmático, clivam o ácido

araquidônico na superfície citosólica das membranas. Este ácido, posteriormente, atravessa a membrana e serve de substrato às lipoxigenases, que são responsáveis por catalizar moléculas de oxigênio que se incorporam ao ácido araquidônico. Este ácido, por sua vez, produz eicosanoides pela via da cicloxigenase. Os corticoides atuam no bloqueio da fosfolipase A_2 e impedem a formação do ácido araquidônico (Figura 3) (Leslie, 2015; Weinberger *et al.*, 2015).

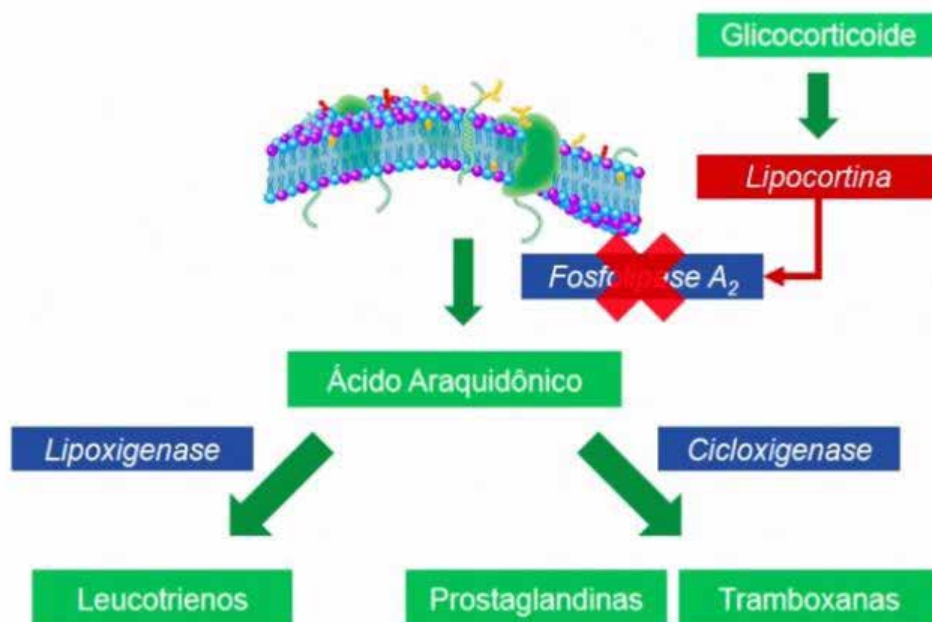


Figura 3. Esquematização da ação dos glicocorticoides.

Fonte: adaptada de Ramamoorthy & Cidlowski (2016).

Na ação das PLA₂s, a coagulação sanguínea é inibida através da hidrólise de fosfolípidos coagulantes (FCs). Existe uma compatibilidade maior entre algumas PLA₂s com PL aniônicos. Assim, infere-se que a natureza anticoagulante dessas enzimas se dá em virtude de sua competição com fatores de coagulação por meio da ligação aos FCs, e não necessariamente pela hidrólise lipídica (Nanjaraj *et al.*, 2013; Mukherjee *et al.*, 2014).

A função plaquetária pode ser afetada em função de PLA₂s do veneno de serpentes. Algumas dessas enzimas podem induzir à agregação plaquetária mediante a clivagem de FCs da membrana plaquetária, enquanto outras bloqueiam a agregação plaquetária utilizando produtos de clivagem. As PLA₂s presentes em veneno que possuem efeitos bifásicos são restritas; na primeira fase, ocorre uma agregação reversível, e a segunda promove um efeito inibidor da agregação plaquetária. A agregação ocorre por meio da formação de tromboxanos e pela inibição dos efeitos de produtos clivados durante o

metabolismo do ácido araquidônico. Os efeitos plaquetários podem ocorrer de forma independente da ação enzimática, podendo ser mediados por extremas alterações na estrutura do citoesqueleto (Nanjaraj *et al.*, 2013; Kini & Koh, 2016; Sanchez *et al.*, 2017).

Os envenenamentos por *Bothrops asper*, por exemplo, estão frequentemente associados a manifestações patológicas locais complexas e graves, incluindo edema, bolhas, dermonecrose, mionecrose e hemorragia. A patogênese dessas alterações tem sido investigada em estudos experimentais, que apontam que estes efeitos ocorrem principalmente em consequência da ação direta de MPs e fosfolipases miotóxicas A₂ (PLA₂) (Gutiérrez *et al.*, 2009; Teixeira *et al.*, 2009; Rucavado *et al.*, 2011).

2.5 Efeitos do envenenamento

Os acidentes envolvendo envenenamento pelo veneno de serpentes possuem importantes efeitos e têm significativa influência na indução de infecção bacteriana. O desenvolvimento de reações inflamatórias proeminentes é decorrente de alterações patológicas locais, tais como síntese e liberação de mediadores abundantes, o que resulta em edema e dor. Entretanto, não há plena clareza se as células inflamatórias e os mediadores podem contribuir para o dano tecidual (Gutiérrez *et al.*, 2009; Resiere *et al.*, 2010; Rucavado *et al.*, 2011; Herrera *et al.*, 2016).

Nas patologias locais induzidas pelo veneno de serpentes viperídeas, é frequentemente observada a presença de edema, formação de bolhas, hemorragia, lesão de vasos linfáticos e necrose dérmica e muscular, alguns efeitos dos quais podem ser atribuídos à degradação da MEC. Essas alterações desenvolvem-se muito rapidamente após a picada e, em alguns casos, podem levar a danos permanentes nos tecidos, independentemente da aplicação do tratamento antiofídico (Rucavado *et al.*, 2005; Escalante *et al.*, 2011; Herrera *et al.*, 2016).

Os métodos tradicionais têm sido aplicados para investigar a patogênese dos efeitos locais induzidos pelo veneno de espécies do gênero *Bothrops*. Tais métodos incluem análise histológica e ultraestrutural, imuno-histoquímica e quantificação de componentes e marcadores teciduais em homogenatos ou fluidos teciduais, como consequência do efeito do veneno e das toxinas purificadas (Gutiérrez *et al.*, 2009; Saravia-Otten *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2015).

Apesar dos importantes avanços das pesquisas sobre o dano tecidual local com essas abordagens, modulações tênues entre os principais biomarcadores de danos e reparos teciduais durante o percurso do envenenamento continuam sendo identificadas e caracterizadas. Além disso, visto que o veneno se trata de complexa mistura de componentes, informações relevantes relativas à ação sinérgica de toxinas podem não ser aproveitadas quando as toxinas são trabalhadas de modo isolado. Portanto, pesquisas com o veneno bruto podem contribuir para a compreensão de uma visão precisamente reducionista para a holística de tais fenômenos multifatoriais. Essas pesquisas constataram diferenças na

espécie e teor de proteínas intracelulares e dos exsudatos, além de componentes da MEC, oferecendo maior clareza sobre o mecanismo de ação dessas toxinas no dano tecidual. Contudo, esses estudos tendem a ser realizados em curto tempo durante o curso do envenenamento e, logo, ainda fornecem uma importante compreensão de todo o cenário da patologia local (Rucavado *et al.*, 2011; Herrera *et al.*, 2016; Xiao *et al.*, 2017).

O envenenamento por serpentes peçonhentas dá origem a uma fisiopatologia extensa em virtude da complexidade dos venenos e pelo fato de que as toxinas presentes no veneno produzem múltiplos efeitos nos tecidos. A investigação proteômica de exsudatos de feridas, coletados próximos ao tecido lesionado, constitui uma importante ferramenta para estudar a patogênese do dano tecidual induzido por venenos de serpentes de forma mais abrangente. Isso pode complementar as análises histológicas, ultraestruturais e bioquímicas. Essa ferramenta metodológica tem sido aplicada para investigação de alterações precoces ocasionadas pelo veneno e por algumas de suas toxinas, principalmente das PLA₂s miotóxicas e MPs hemorrágicas, além da ação inibitória do soro antiofídico e de inibidores de massa molecular (Baldo *et al.*, 2010; Escalante *et al.*, 2011; Gutiérrez *et al.*, 2016; Oliveira, 2016).

Em investigações da ação local induzida pelo veneno de *Bothrops asper* no músculo gastrocnêmio de camundongos em múltiplos intervalos de tempo, muitas pesquisas apontam que existe um desenvolvimento rápido da mionecrose e hemorragia, precedido pelo processo inflamatório que se caracteriza pela infiltração de neutrófilos e macrófagos em tempos posteriores (Hernández *et al.*, 2011; Gutiérrez *et al.*, 2018).

Constratando com as proteínas citosólicas, parte significativa de proteínas do citoesqueleto, como a actina, miosina e tropomiosina, é mais frequente nos exsudatos coletados em períodos posteriores ao dano tecidual. A presença tardia destas proteínas infere que a presença de fragmentos proteicos do citoesqueleto no exsudato é dependente do efeito de proteinases responsáveis pela liberação desses componentes estruturais das células danificadas. Um proeminente influxo de cálcio nas células musculares é gerado após o dano na membrana plasmática, devido ao efeito do veneno (Francischinelli *et al.*, 2009; Herrera *et al.*, 2015; 2016).

2.6 Epidemiologia dos acidentes ofídicos

O ofidismo é considerado pela OMS como um problema de saúde pública negligenciado, apesar de sua incidência elevada, além do significativo número de mortes e sequelas funcionais e permanentes que podem se desenvolver em indivíduos afetados (WHO, 2018).

Estimativas globais sugerem que a magnitude desse problema é consideravelmente maior do que o relatado pelas agências de saúde, especialmente em países tropicais em desenvolvimento (Gutiérrez *et al.*, 2014). Cerca de 5,4 milhões de casos de picadas por serpente podem estar ocorrendo anualmente no mundo, dos quais 2,5 milhões podem

envolver envenenamento, gerando cerca de 125 mil mortes. Por outro lado, existem estimativas de que o total de envenenamentos globais anuais pode variar entre 421 mil e 1,8 milhões de casos, com aproximadamente 94 mil mortes (Yañez-Arenas *et al.*, 2016).

No Brasil, existe uma grande variedade de espécies de serpentes, das quais cerca de 17% são peçonhentas. Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) mostram que, no Brasil, os acidentes ofídicos envolvendo serpentes são mais comuns em indivíduos do sexo masculino com faixa etária de 20 a 39 anos de idade (DATASUS, 2019).

Segundo dados do SINAN, entre 2007 a 2017, ocorreram no Brasil 15.519 casos de acidentes com serpentes não peçonhentas, enquanto os acidentes envolvendo as peçonhentas somaram 257.002 casos. Os acidentes ofídicos envolvendo o gênero *Bothrops* lideraram o ranking das notificações de 2007 a 2017, com um total de 222.503 casos (Figura 4). Todavia é importante salientar que os dados podem ser ainda maiores em virtude de notificações de casos ignorados ou brancos, os quais tiveram 1.362.038 registros (DATASUS, 2019).

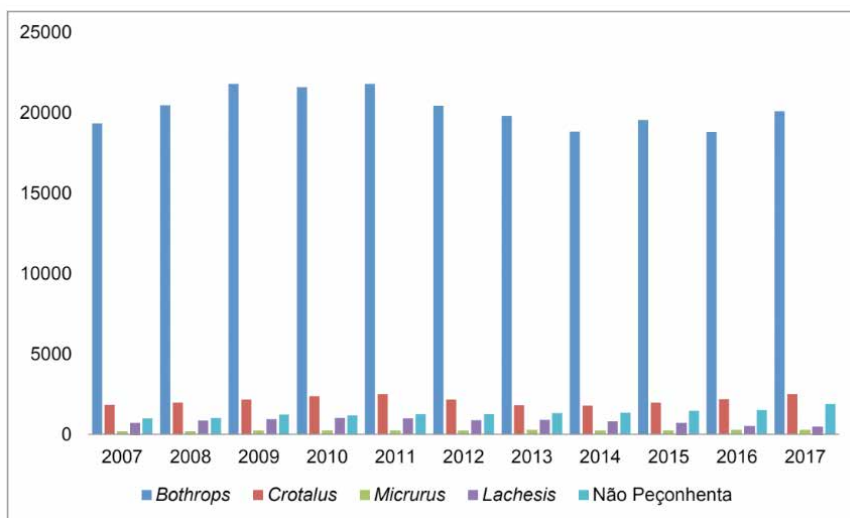


Figura 4. Acidentes por animais peçonhentos no Brasil, entre 2007 e 2017.

Fonte: DATASUS (2019).

Visto que no Brasil os acidentes por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* são mais comuns, a Tabela 1 mostra que, em relação ao gênero *Bothrops*, houve uma incidência maior de acidentes nos estados do Pará, de Minas Gerais e da Bahia, entre 2007 e 2017. Somente o estado do Pará foi responsável por 46.748 notificações. Em relação ao gênero *Crotalus*, a incidência maior dos acidentes ocorreu respectivamente nos estados de Minas Gerais, Maranhão e São Paulo, entre 2007 e 2017. O estado de Goiás, por sua vez,

apresentou um total de 7.220 acidentes, ocupando, assim, a 10ª colocação dos estados brasileiros com maior incidência de acidentes por este gênero de serpentes.

Estado de notificação	<i>Bothrops</i>	Estado de notificação	<i>Crotalus</i>
Pará	46.748	Minas Gerais	5.735
Minas Gerais	24.059	Maranhão	3.287
Bahia	21.517	São Paulo	2.280
São Paulo	12.727	Goiás	2.060
Amazonas	11.773	Bahia	1.581
Maranhão	11.418	Paraná	1.151
Mato Grosso	10.802	Pernambuco	1.096
Rio Grande do Sul	8.541	Tocantins	904
Espírito Santo	8.322	Mato Grosso	768
Goiás	7.220	Ceará	664
Tocantins	6.837	Piauí	645
Santa Catarina	6.773	Pará	535
Paraná	6.507	Mato Grosso do Sul	500
Rio de Janeiro	5.189	Paraíba	341
Ceará	4.729	Roraima	307
Mato Grosso do Sul	4.298	Rio Grande do Norte	280
Rondônia	4.058	Alagoas	279
Amapá	4.015	Distrito Federal	200
Acre	3.297	Rio de Janeiro	176
Pernambuco	2.874	Sergipe	100
Roraima	2.432	Amazonas	64
Paraíba	2.354	Santa Catarina	63
Rio Grande do Norte	2.028	Rio Grande do Sul	63
Piauí	1.152	Amapá	62
Alagoas	1.132	Rondônia	57
Distrito Federal	1.024	Espírito Santo	51
Sergipe	848	Acre	32
Total	7.539		2.109

Tabela 1. Incidência de acidentes por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Brasil, entre 2007 e 2017.

Fonte: DATASUS (2019).

Uma análise epidemiológica retrospectiva realizada com dados referentes ao período de 2007 a 2016 no estado do Rio Grande do Norte mostrou que um total de 3.909

casos de picadas por serpentes foi relatado. Dentre esses casos, 58% envolveram espécies peçonhentas, e mais de 80% destes foram causados por espécies do gênero *Bothrops* (Tavares *et al.*, 2017).

Outro estudo retrospectivo do perfil de casos de ofidismo registrado no SINAN mostrou que, no estado da Bahia, ocorreram 83.063 casos de acidentes ofídicos entre 2010 e 2015. Os casos de envenenamento revelaram sazonalidade, com maior frequência nos meses de novembro a maio. Além disso, o gênero *Bothrops* foi o principal causador dos acidentes. O estudo mostrou que o perfil clínico-epidemiológico do ofidismo demonstra que o ofidismo no Brasil é considerado um problema de saúde pública ambiental, necessitando de monitoramento e controle, somado à melhoria do registro de notificação epidemiológica e à assistência soroterápica adequada aos indivíduos acidentados (Nascimento, Carmo Júnior & Braga, 2017).

No estado de Goiás, entre 2007 e 2017, foram notificados 10.128 casos de acidentes envolvendo picadas por serpentes. Deste total, 9.749 casos envolveram serpentes peçonhentas e 379 não peçonhentas. O gênero *Bothrops* foi o mais comum, seguido pelo gênero *Crotalus*. A evolução dos casos ocorreu principalmente para cura, no entanto, houve registros de óbito pelo agravo notificado, dos quais 36 óbitos ocorreram pela mordida por serpentes do gênero *Bothrops* (Tabela 2) (DATASUS, 2019).

Evolução Caso	Branco	<i>Bothrops</i>	<i>Crotalus</i>	<i>Micrurus</i>	<i>Lachesis</i>	Não peçonhenta
Ign/Branco	2.196	858	247	17	2	19
Cura	22.596	6.644	1.850	78	4	360
Óbito pelo agravo notificado	39	36	11	-	-	-
Óbito por outra causa	9	1	1	-	-	-
Total	24.840	7.539	2.109	95	6	379

Tabela 2. Incidência de acidentes por serpentes no estado de Goiás, entre 2007 e 2017, segundo a evolução dos casos.

Fonte: DATASUS (2019).

2.7 Soro antiofídico

Sendo a letalidade a consequência final e mais desastrosa do envenenamento por picada de serpentes peçonhentas, a neutralização desse efeito tornou-se o elemento crucial da avaliação da eficácia pré-clínica dos soros antiofídicos desde o surgimento desse tipo de imunoterapia (Cardoso, 2003; Silva, 2008).

A sorologia heteróloga antiveneno é concentrada em imunoglobulinas que atuam na imunização passiva. Tais anticorpos são obtidos mediante um processo de sensibilização em diferentes animais, sendo a maior parte de origem equina. A soroterapia é o recurso indicado para neutralizar a ação de venenos inoculados por animais peçonhentos. Como o seu intuito é anular o maior teor possível do veneno circulante, independente do peso do indivíduo, a soroterapia necessita ser administrada o mais rápido possível após a picada de um animal peçonhento (Solano *et al.*, 2010; Brazil, 2011; Tokarnia *et al.*, 2014).

Na produção de soro antiofídico (Figura 5), ocorre inicialmente a extração do veneno da serpente, o qual, depois de mantido a seco e refrigerado e tratado com substâncias adjuvantes, visam a aumentar sua capacidade antigênica. Posteriormente, o veneno é inoculado no animal (principalmente no cavalo) em doses com concentração crescente. Assim, o animal oferece considerável volume sanguíneo rico em anticorpos, através de uma sangria estimada em 3% sobre o peso do animal (aproximadamente 12 litros de sangue para um cavalo de 400 quilos) (Parra, 2005).

Posteriormente, o plasma é coletado e direcionado para purificação e fracionamento de proteínas, no qual aquelas inativas são excluídas, e as gamaglobulinas específicas permanecem. O soro é então submetido a diferentes tipos de controle de qualidade, os quais incluem: verificação da quantidade de anticorpos; ação inócua para uso humano; esterilidade e pirogenicidade, quando ocorre a detecção de compostos que possam alterar a temperatura dos pacientes (Silva, 2008; Mott *et al.*, 2011).

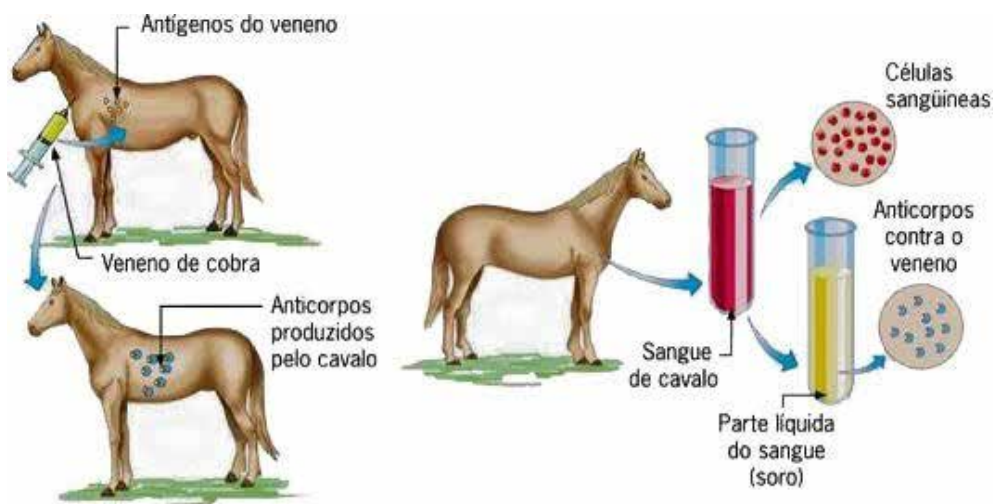


Figura 5. Esquema da produção de soro antiofídico.

Fonte: César e Seza (2010).

No Brasil, no início do século XIX, o médico cientista Vital Brazil (1865-1950) realizou

a primeira descrição de uma terapêutica específica para tratar casos de envenenamento por serpentes. Posteriormente a leitura de relatos sobre o soro desenvolvido pelo francês Albert Calmette usado contra o veneno de *Naja tripudians*, Vital Brazil obteve soros monovalentes contra os venenos da *Bothrops jararaca* e *Crotalus durissus* (Sant'Anna & Faria, 2005; Luna, 2010; Marcolin, 2011).

No ano de 1889, com a obtenção dos soros, houve a primeira evidência da especificidade do soro contra o venenoso e, posteriormente, foi desenvolvido o soro polivalente usado na terapêutica. Naquele período, Vital Brazil realizou a imunização de cavalos com venenos das espécies *Lachesis lanceolatus* (*Bothrops jararaca*) e *Crotalus terrificus* (*Crotalus durissus terrificus*). A partir de então, a soroterapia foi inserida de modo definitivo na prática clínica. No Brasil, os principais produtores do soro antiofídico para a rede pública são o Instituto Butantan, a Fundação Ezequiel Dias e o Instituto Vital Brazil (Luna, 2010; Oliveira, 2016).

Os anticorpos usados para neutralizar as toxinas do veneno são especificamente direcionados àquelas responsáveis pelos efeitos locais e sistêmicos. Em geral, o soro antiofídico necessita ser específico, com exceção nos casos em que existem sintomas semelhantes, como em acidentes ocasionados por serpentes do gênero *Lachesis* e *Bothrops*. Contudo, a soroterapia poliespecífica tende a apresentar desvantagens em virtude de sua baixa eficiência (Luna *et al.*, 2011).

O soro antiofídico para o tratamento de acidentes envolvendo jararacas é produzido através do plasma de cavalos imunizados com uma mistura de veneno (*pool* imunizante) das seguintes espécies: *Bothrops jararaca* (50%), *Bothrops neuwiedi* (12,5%), *Bothrops alternatus* (12,5%), *Bothrops moojeni* (12,5%) e *Bothrops jararacussu* (12,5%). Apesar de a espécie *Bothrops atrox* ter grande importância médica devido à elevada taxa de mortalidade causada pelo envenenamento, o seu veneno não está incluído no *pool* imunizante (Souza *et al.*, 2018).

Um estudo que avaliou o veneno das espécies *Bothrops asper* e *B. atrox* da Colômbia, do Brasil, Peru e Equador, verificou que os soros antiofídicos disponíveis neutralizavam 100% do veneno das espécies do Equador. No caso do Brasil e do Peru, mais de 90% dos venenos foram neutralizados. Este perfil de reatividade cruzada evidencia o parentesco evolutivo próximo entre ambas as espécies (Nuñez *et al.*, 2009).

Outra pesquisa mostrou que os soros antiofídicos comerciais poliespecíficos, produzidos em equinos, que foram submetidos a injeções adicionais do veneno, apresentaram maior ação neutralizante em comparação com os soros preparados a partir do plasma de cavalos submetidos a apenas uma imunização. Assim, os ciclos de imunização repetida tendem a ser uma alternativa para aumentar a eficácia neutralizadora do plasma hiperimune (Gutiérrez *et al.*, 2010).

Em decorrência também das divergências relativas à estrutura de cada toxina, algumas podem gerar a produção de anticorpos contra toxinas dominantes em detrimento de

outras. Outrossim, essas toxinas também tendem a reduzir a resposta do animal submetido à imunização e, por conseguinte, diminuir o teor de anticorpos produzidos, em virtude da ação imunossupressora de determinadas venenos, tais como de *Crotalus durissus terrificus* e *Lachesis muta muta*. A diversidade entre espécies e indivíduos também é outro fator que necessita ser considerado, visto que as variações relativas à idade do animal e sua distribuição geográfica, por exemplo, podem influenciar o processo de imunização (Luna *et al.*, 2011).

Alguns produtores de soro antiofídico clivam moléculas de imunoglobulina em fragmentos independentes, gerando somente porções F (ab) '2 ou Fab, a fim de reduzir os problemas de imunização (Cardoso, 2003; Marques, 2016).

Diversas pesquisas relativas à correlação genética de serpentes pertencentes ao mesmo gênero também foram realizadas para caracterizar as proteínas dos venenos. Esta alternativa pode favorecer uma melhor compreensão da biologia, ecologia e fisiopatologia de envenenamentos provocados por esses animais. A caracterização de famílias distintas de toxinas também é importante para criar procedimentos imunizantes que se baseiam na produção de anticorpos com mais especificidade e efetividade em relação aos convencionais, produzidos a partir de equinos (Binh *et al.*, 2010; Luna *et al.*, 2011; Sajevic *et al.*, 2011).

3 I PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL ANTIOFÍDICO

As plantas são utilizadas desde a antiguidade para inúmeras aplicações, dentre elas a medicinal. A mais remota evidência escrita sobre o uso de plantas medicinais foi encontrada em uma laje de argila suméria da cidade indiana de Nagpur, com aproximadamente 5.000 anos de idade (Almeida, 2011).

O livro chinês sobre raízes e gramíneas *Pen T'Sao*, escrito pelo imperador Shen Nung por volta de 2.500 a.C, relata 365 drogas (utilizando-se partes secas de plantas medicinais). Os livros sagrados indianos *Vedas* mencionam o tratamento com plantas, e muitas delas são até hoje amplamente utilizadas, principalmente como condimentos: noz-moscada, pimenta, cravo etc. (Brito *et al.*, 2013).

Desde tempos imemoriais, as pessoas tentam encontrar medicamentos para aliviar dores e curar diferentes tipos de enfermidades. Em cada período, a cada século sucessivo do desenvolvimento da humanidade, as propriedades curativas de certas plantas medicinais (fitoterápicos) eram identificadas e transmitidas às sucessivas gerações (Costa & Mayworm, 2011).

A presença de uma grande variedade de constituintes vegetais tem recebido grande atenção em pesquisas científicas, especialmente em estudos farmacológicos, devido às múltiplas atividades biológicas que apresentam. Além das atividades destes compostos para a sobrevivência do vegetal, eles também podem, no organismo humano, apresentar

diversas atividades medicinais, como: ação anti-inflamatória, antitumoral, analgésica, dentre outras (Maciel *et al.*, 2002).

As espécies vegetais produzem uma grande variedade de metabólitos secundários, tais como: saponinas, terpenos e alcaloides, que desempenham um papel essencial em sua sobrevivência, bem como na manutenção do equilíbrio ambiental. Esses compostos naturais também desempenham funções importantes na interação planta/planta e planta/inseto, resistência contra pragas e doenças, atração de polinizadores e interação com microrganismos simbióticos. Portanto, a biodiversidade vegetal é considerada como verdadeiro tesouro para a descoberta de novas drogas (Mathur & Hoskins, 2017; Ota & Ulrih, 2017).

Estudos apontam que as plantas com propriedades medicinais e medicamentos fitoterápicos têm excelente potencial para tratar a picada de uma serpente. Muitos dos constituintes ativos, ou metabólitos secundários, de um vegetal são candidatos promissores para o desenvolvimento de drogas com ação neutralizante do veneno (Bastos *et al.*, 2016; Chakraverty, 2015).

Existem vários relatos sobre o uso popular de plantas medicinais contra picada de serpente em todo o mundo, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, como na Ásia, África e América do Sul (Silva *et al.*, 2017; Upasani *et al.*, 2018). Os povos rurais e tribais que vivem em áreas remotas dependem grandemente de medicamentos populares para o tratamento de picadas de quaisquer espécies de venenos (Sulochana *et al.*, 2015).

O uso de plantas medicinais contra o veneno de serpentes é uma prática histórica, e esse conhecimento foi transferido entre as comunidades rurais de geração após geração. Atualmente, esses antídotos naturais utilizados na medicina popular tradicional ganharam ampla atenção de toxicologistas em todo o mundo, pois podem ser uma ferramenta para a projeção de inibidores contra as toxinas do veneno de serpentes. As principais vantagens das plantas antiofídicas são o baixo custo, fácil acesso, a estabilidade à temperatura ambiente e capacidade de neutralizar um amplo espectro de toxinas, incluindo o dano tecidual local (Butt *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2017).

Pesquisas que avaliaram o efeito de plantas contra a ação do veneno das serpentes do gênero *Naja*, da família Elapidae, revelaram resultados importantes. As najas são comumente identificadas em regiões da África e do sul da Ásia. Os resultados da toxicidade do veneno incluem neurotoxicidade, cardiotoxicidade, colapso respiratório e circulatório, necrose, hemorragia e edema (Shabbir *et al.*, 2014).

Algumas evidências científicas das atividades antiofídicas das espécies vegetais são baseadas em ensaios enzimáticos *in vitro*, especialmente contra as SVs e PLA₂. Molander *et al.* (2014) constataram diversas plantas medicinais com significativa ação inibidora das SVs e PLA₂ da *Naja nigricollis*, indicando uma fonte promissora de inibidores da necrose induzida pelas toxinas do veneno, a qual deveria ser avaliada em estudos *in vivo*.

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores, ao investigar a permeação

cutânea usando extratos etanólicos na concentração de 10 µg/mL da *Tamarindus indica* e *Paullinia pinnata*, observou a inibição do dano tecidual ex vivo induzido por enzimas de ação necrótica extraídas da *Naja nigricollis* e *Bitis arietans* (Molander *et al.*, 2015).

Estudos envolvendo o uso de plantas medicinais contra os danos teciduais gerados pelo veneno de serpentes do gênero *Bothrops* também apontam resultados promissores. Os acidentes botrópicos são caracterizados por uma série proeminente e complexa de alterações patológicas locais que surgem rapidamente após a mordida no local anatômico, onde o veneno é inoculado (Nadur-Andrade *et al.*, 2016). Em alguns casos de envenenamento pela mordida de *Bothrops*, a falta de neutralização dos efeitos locais resulta em sequelas permanentes, com significativa perda tecidual (Resiere *et al.*, 2010).

A maior parte dos estudos com investigação de moléculas vegetais inibitórias do efeito do veneno de serpentes do gênero *Bothrops* foi realizada no Brasil, o que pode estar associado à riqueza da flora brasileira e aos aspectos epidemiológicos do país. Moura *et al.* (2015), em uma pesquisa etnobotânica, entrevistaram membros das comunidades Cucurunã, São Pedro e Alter do Chão em Santarém, no estado do Pará. Os autores verificaram um total de 24 plantas citadas, pertencentes a 19 famílias, as quais foram mencionadas para tratar picadas de serpente. Além disso, as partes vegetais utilizadas mais citadas foram as folhas (84%), sementes (60,9%) e casca (53%). Segundo relatos dos entrevistados, a hemorragia induzida pelo veneno de *Bothrops jararaca* foi totalmente inibida pelos extratos aquosos de *Bellucia dichotoma*, *Connarus favosus*, *Plathymenia reticulata* e *Philodendron megalophyllum*, os quais possuem alto teor de compostos fenólicos e taninos condensados e hidrolisáveis. Em experimentos moleculares realizados, os autores detectaram que o veneno de *Bothrops jararaca*, quando pré-incubado com os extratos das plantas citadas, inibiu completamente a atividade hemorrágica.

Recentemente, Alves *et al.* (2019) avaliaram as atividades das raízes da *Bredemeyera floribunda*, popularmente conhecida por botica inteira e utilizada no tratamento de acidentes ofídicos no Nordeste do Brasil. Os autores investigaram, em camundongos, os efeitos antifosfolipásico, antiproteolítico, antihemorrágico, antinecrótico e antiedematogênico, do extrato da raiz de *B. floribunda*, contra a ação do veneno de *Bothrops jararacussu*. Os resultados da investigação mostraram que as atividades proteolíticas e da PLA₂ foram inibidas *in vitro* pelo extrato da raiz. Além disso, o vegetal em dose de 150 mg/kg inibiu o efeito edemático pelo veneno em camundongos. As ações hemorrágica e necrosante do veneno também foram consideravelmente reduzidas pelo tratamento com o extrato da raiz. As maiores quantidades de rutina encontradas na BFRE podem desempenhar um papel nessa inibição, uma vez que os flavonóides 3' e 4'-OH são inibidores conhecidos das fosfolipases A₂.

Para os autores, o bloqueio das ações tóxicas do veneno de *Bothrops jararacussu* pode ter ocorrido em virtude da presença de saponinas, flavonóides e açúcares, sendo a rutina e a sacarose os principais constituintes do extrato da raiz de *B. floribunda*.

Singh *et al.* (2017), ao realizarem uma revisão bibliográfica sobre os principais metabólitos secundários vegetais responsáveis por neutralizar a ação do veneno de serpentes, citaram uma variedade dessas substâncias, tais como:

- Atropina, um alcaloide encontrado na família *Solanaceae*, o qual pode inibir o veneno das serpentes *Dendroaspis viridis* e *Dendroaspis polylepsis*, conhecidas, respectivamente, por mamba verde e mambanegra;
- Ácido aristolóquico, encontrado principalmente em *Aristolochia sp.*, atua no aumento da imunidade e na redução da atividade das fosfolipases do veneno de serpentes;
- Esteroides, como o sitosterol (β -sitosterol), obtidos de vegetais como a *Humiranthera ampla* (comum na Amazônia) e *Pluchea indica* (comum nas ilhas do Pacífico), sendo ativos contra diferentes venenos da *Bothrops atrox*, *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Crotalus durissus terrificus* e *Lachesis muta*;
- Flavonoides representam um dos mais importantes constituintes vegetais que atua contra a PLA², além de apresentarem efeito anti-inflamatório, anti-hepatotóxico, anti-hipertensivo e antialérgico. Um importante exemplo é o flavonoide rutina, que pode inibir fracamente o grupo I da PLA₂ da *Naja naja*, mas inibe fortemente o grupo II da PLA² de *Vipera russelli* e *Crotalus atrox*.
- Terpenoides, como o diterpeno clerodano isolado da planta *Baccharis trimera*. Este metabólito secundário vegetal possui propriedades anti-proteolíticas e anti-hemorrágicas contra a peçonhas botrópicas, além de neutralizar a ação hemorrágica, fibrinolítica e caseinolítica das metaloproteases de classe I e III presentes no veneno de *Bothrops neuwiedi* e *Bothrops jararacussu*.

Semelhantemente, Nanjaraj *et al.* (2014), ao realizarem uma revisão acerca das preparações populares à base de plantas usadas para tratar as complicações induzidas por veneno de serpentes, apontaram que, apesar dos extratos vegetais serem constituídos por numerosos metabólitos secundários, apenas alguns deles conseguem neutralizar a toxicidade do veneno. Os autores citaram diversos vegetais com potencial neutralizante do veneno, tais como: extrato da raiz da Salsaparrilha (*Hemidesmus indicus*); *Pimpinella anisum*, a qual tem seus extratos amplamente usados para tratar os efeitos do veneno da *Daboia russelii* e de seu composto fenólico, o ácido hidroxil anísico, pode neutralizar a hemorragia pulmonar induzida por uma PLA₂ desta serpente; os derivados de *Hortia brasiliiana*, que inibem as atividades miotóxica, proteolítica e a ação da PLA₂ da *Bothrops jararacussu*; o extrato aquoso da *Withania somnifera*, o qual neutraliza os efeitos tóxicos do veneno de *Naja naja*, mediante a ação de glicoproteínas, que inibem a hialuronidase, um fator de espalhamento presente no veneno de serpentes que favorece a disseminação de toxinas.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

De modo geral, as pesquisas apontam que a soroterapia não é capaz de mitigar a progressão dos efeitos locais gerados pelo veneno de serpentes. Assim, os extratos vegetais têm se tornado uma alternativa promissora para complementar a soroterapia. Os metabólitos com ação anti-inflamatória, como flavonoides e terpenoides, por exemplo, são importantes adjuvantes na soroterapia e podem reduzir principalmente os efeitos locais da peçonha e, conseqüentemente, a morbidade (Corrêa *et al.*, 2019).

Diante disso dos relatos científicos, é evidente que as plantas apresentam moléculas promissoras no tratamento antiofídico. Todavia, o desenvolvimento de novas medicações, em especial de fitoterápicos com efeito antiofídico, se esbarra em importantes questões desafiodoras, sendo elas o tempo consumido nos experimentos *in vivo* e *in vitro* para obtenção de informações precisas, o dinheiro empregado na descoberta e formulação de tais terapias, além da toxicidade dos produtos obtidos para o tratamento antiofídico (Gomez-Betancur *et al.*, 2019).

Para tanto, o conhecimento tradicional, em especial nas investigações de vegetais usados por comunidades tradicionais contra envenenamentos, e os bancos de dados oriundos da prática clínica são de grande relevância para ampliar as taxas de sucesso na descoberta de medicações em relação às abordagens convencionais, que incluem isolar, rastrear e sintetizar quimicamente, o que prolonga o tempo para disponibilização de novas formulações antiofídicas (Yirgu & Chippaux, 2019).

Na medicina tradicional chinesa, por exemplo, já existem diferentes tipos de bancos de dados com informações acerca de plantas medicinais que podem ser usadas contra acidentes ofídicos, tais como o Banco de dados integrado de medicamentos tradicionais chineses e a base de dados de conhecimento de informações de ervas (Huang & Hsieh, 2020).

A descoberta de novas terapias antivenômicas ainda requer o enfrentamento de fatores desafiantes que vão desde a avaliação das substâncias alvo, formulação de projetos, produção da terapia e refinamentos dos compostos atuais para estipular aqueles que melhor atendem as necessidades de cada localidade (Gomez-Betancur *et al.*, 2019; Omid *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS

Achê, D. C. (2013). *Análise bioquímica e funcional de uma metaloprotease PI (BpMP11) isolada do veneno de Bothrops pauloensis*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Alencar, L. R. V., Quental, T. B., Grazziotin, F. G., Alfaro, M. L., Martins, M., Venzon, M., & Zaher, H. (2016). Diversification in vipers: Phylogenetic relationships, time of divergence and shifts in speciation rates. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 105, 50-62. doi:10.1016/j.ympev.2016.07.029.

Almeida, M. Z. (2011). *Plantas Mediciniais* [online] (3a. ed). Salvador: EDUFBA.

Alvarez-Flores M.P., Faria F., de Andrade S.A., Chudzinski-Tavassi A.M. (2017) Snake Venom Components Affecting the Coagulation System. In: Gopalakrishnakone P., Inagaki H., Vogel CW., Mukherjee A., Rahmy T. (eds) *Snake Venoms. Toxinology*. Springer, Dordrecht.

Alves, N.T.Q., Ximenes, R.M., Jorge, R.J.B., Silveira, J.A.M., Santos, J.V.A., Rodrigues, F.A.P., Costa, P.H.S., Xavier Jr., F.A.F., Evangelista, J.S.A.M., Havt, A., Soares, V.C.G., Toyama, M.H., Oliveira, A.N.A., Araújo, R.M., Alves, R. S., & Monteiro, H. S. A. (2019). Anti-ophidian activity of *Bredemeyera floribunda* Willd. (Polygalaceae) root extract on the local effects induced by *Bothrops jararacussu* venom. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(1), e7581.

Amazonas, D. R., Portes-Junior, J. A., Nishiyama-Jr, M. Y., Nicolau, C. A., Chalkidis, H. M., Mourão, R. H. V., Moura-da-Silva, A. M. (2018). Molecular mechanisms underlying intraspecific variation in snake venom. *Journal of Proteomics*, 181, 60-72.

Ayres, L. R., Récio, A. R., Burin, S. M., Pereira, J. C., Martins, A. A. C., Sampaio, S. V., Castro, F. A de, & Pereira-Crott, L. S. (2015). Bothrops snake venoms and their isolated toxins, an L-amino acid oxidase and a serine protease, modulate human complement system pathways. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 21(29), 1-8.

Baldo, C., Jamora, C., Yamanouye, N., Zorn, T. M., & Moura-da-Silva, A. M. (2010). Mechanisms of Vascular Damage by Hemorrhagic Snake Venom Metalloproteinases: Tissue Distribution and In Situ Hydrolysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 4(6), e727.

Bastos, V. A., Gomes-Neto, F., Perales, J., Neves-Ferreira, A. G., & Valente, R. H. (2016). Natural Inhibitors of Snake Venom Metalloendopeptidases: History and Current Challenges. *Toxins*, 8(9), p. 250.

Bdolah A. (1979). *The Venom Glands of Snakes and Venom Secretion*. In C. Y. 57). New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Binh, D. V., Thanh, T. T., & Chi, P. V. (2010). Proteomic characterization of the thermostable toxins from *Naja naja* venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 16(4), 631-638.

Bjarnason, J. B., & Fox, K. W. (1995). Snake venom metalloendopeptidases: reprolysins. *Methods in Enzymology*, 248, 345-368.

Borges, M. H., Soares, V. M., Rodrigues, V. M., Oliveira, F., Francheschi, A.M., Rucavado, A., Giglio, J. R., & Homs-Brandenburg, M. I. (2001). Neutralization of proteases from *Bothrops* snake venoms by the aqueous extract from *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae). *Toxicon*, 39, 1863-1869.

Brasil. (2019). *Boletim epidemiológico*. Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo, floresta e águas, Brasil 2007 a 2017. V. 50.

Brito, A. M. G., Rodrigues, S. A., Brito, R. G., & Xavier-Filho, L. (2013). Aromaterapia: da gênese a atualidade. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 15(4), 789-793.

Burke, J. E., & Dennis, E. A. (2009). Phospholipase A₂ biochemistry. *Cardiovascular drugs and therapy*, 23(1), 49-59.

- Butt, M. A., Ahmad, M., Fatima, A., Sultana, S., Zafar, M., Yaseen, G., Ashraf, M. A., Shinwari, Z. K., & Kayani, S. (2015). Ethnomedicinal uses of plants for the treatment of snake and scorpion bite in Northern Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 168, 164-181.
- Caldas, S. A. (2008). *Aspectos clínico-patológicos e laboratoriais do envenenamento experimental por Bothrops alternatus em bovinos*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Calvete, J. J., Juarez, P., & Sanz, L. (2007). Snake venomomics. Strategy and applications. *Journal Mass Spectrometry*, 42, 1405-1414.
- Campbell, J. A., & Lamar, W. W. (2004). *The Venomous Reptiles of Western Hemisphere*. 2 volumes. Ithaca: Cornell University Press. 503p.
- Campos, S. C. et al. (2016). Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 18(1), p. 373-382.
- Cardoso, D. F. P. (2003). Produção de soro antitoxinas e perspectivas de modernização por técnicas de biologia molecular. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, F. H. Wen, C. M. S. Málaque, & V. Haddad Jr. (Eds.). *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes* (pp. 44-64). São Paulo: Sarvier/FAPESP.
- Cardoso, J. L. C., & Wen, F. H. (2009). Introdução ao Ofidismo. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, F. H. Wen, C. L. S. Málaque, & V. Haddad Jr. *Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (pp. 3-5). São Paulo: Editora Sarvier.
- Carlos, M. M. L., & Freitas, P. D. F. S. (2007). Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta Veterinaria Brasília*, 1(2), 49-55.
- Casewell, N. R., Wagstaff, S. C., Wüster, W., Cook, D. A., Bolton, F.M, King, S. I., Pla, D., Sanz, L., Calvette, J. J., & Harrison, R. A. (2014). Medically important differences in snake venom composition are dictated by distinct postgenomic mechanisms. *PNAS*, 111(25), 9205-9210.
- Cavalheiro, A. H., Godoi, A. P. T., Carvalho, T. C. de, Catirse, A. B., & Furtado, N. A. J. C. (2016). Antimicrobial potential of *Casearia sylvestris* against oral bacteria. *Revista de Odontologia da UNESP*, 45(4), 214-218.
- César, da S. J., & Seza, N. C. J. (2010). Ciências, entendendo a natureza. Ed. Saraiva Edição: 9º Ano. São Paulo (SP).
- Chezem, W. R., & Clay, N. K. (2016). Regulation of plant secondary metabolism and associated specialized cell development by MYBs and bHLHs. *Phytochemistry*, 131, 26–43.
- Chippaux, J.P., Williams, V., & White, J. (1991). Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, 29(11), 1279-1303.
- Chippaux, J.P. (2017). Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 23:38.

Cipriani, V., Debono, J., Goldenberg, J., Jackson, T. N. W., Arbuckle, K., Dobson, J., Koludarov, I., Li, B., Hay, C., Dunstan, N., Allen, L., Hendrikk, I., Kwok, H. F., & Fry, B. G. (2017). Correlation between ontogenetic dietary shifts and venom Variation in Australian brown snakes (*Pseudonaja*). *Comparative Biochemistry and Physiology C*, 197, 53-60.

Corrêa, A. L., Oliveira, A. P., Ruppelt, B. M., de Araújo, E. R. de A., Santos, M. G., Caldas, G. R., & Rocha, L. (2019). Protective effect of *Myrsineparvifolia* plant extract against the inflammatory process induced by *Bothrops jararaca* snake venom. *Toxicon*, 157, 66-76.

Costa, V. P., & Mayworm, M. A. S. (2011). Plantas medicinais utilizadas pela comunidade do bairro dos Tenentes - município de Extrema, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 13(32), 282-292.

Datasus. Tabnet. *Acidente por animais peçonhentos - notificações registradas no sistema de informação de agravos de notificação – Brasil*. Recuperado em 5 de dezembro, 2019, de <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>

Dennis, E. A., Cao, J., Hsu, Y. H., Magrioti, V., & Kokotos, G. (2011). Phospholipase A² enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chemical reviews*, 111(10), 6130-6185.

Duarte, R. C. F., Rios, D. R. A., Leite, P. M., Alves, L. C., Magalhães, H. P. B., & Carvalho, M. das G. (2019). Thrombin generation test for evaluating hemostatic effects of Brazilian snake venoms. *Toxicon*, 2019(163):36-43.

Fenwick, A. M., Gutberlet, R.L., Evans, J.A., & Parkinson, C. L. (2009). Morphological and molecular evidence for phylogeny and classification of South American pitvipers, genera *Bothrops*, *Bothriopsis*, and *Bothrocophias* (Serpentes: Viperidae). *Zoological Journal of the Linnean Society*, 156(3), 617-640.

Fernandes, C. C., Cursino, L. M. de C., Novaes, J. de A. P., Demetrio, C. A., Pereira Júnior, O. L., Nunez, C. V., & Amaral, I. L. do. (2009). Salicilatos isolados de folhas e talos de *Salix martiana* Leyb. (Salicaceae). *Química Nova*, 32(4), 983- 986.

Fernandes, F. F. A., Tomaz, M. A., El-Kik, C. Z., Monteiro-Machado, M., Strauch, M. A., Cons, B. L., & Melo, P. A. (2014). *Counteraction of Bothrops snake venoms by Combretum leprosum root extract and arjunolic acid*. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(1), 552-562.

Fiero, M. K., Seifert, M. W., Weaver, T. J., & Bonilla, C. A. (1972). Comparative study of juvenile and adult prairie rattlesnake (*Crotalusviridisviridis*) venoms. *Toxicon*, 10(1), 81-113.

FOX, J.W.; SERRANO, S.M.T. Insights into and speculations about snake venom metalloproteinase (SVMP) synthesis, folding and disulfide bond formation and their contribution to venom complexity. **Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters**, v.275, p 3016-3030, 2008.

França, F. O. S., & Málaque, C. M. A. (2009). Acidente Botrópico. In J. L. C. Cardoso, F.O.S. França, F.H. Wen, C.M.S. Málaque, & V. Haddad Jr. *Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (pp. 81-96). São Paulo: Editora Sarvier.

Frare, B. T., Silva Resende, Y. K., Dornelas, B. C., Jorge, M. T., Souza Ricarte, V. A., Alves, L. M., & Izidoro, L. (2019). Clinical, Laboratory, and Therapeutic Aspects of *Crotalus durissus* (South American Rattlesnake) Victims: A Literature Review. *BioMed research international*, 2019, 1345923.

Freitas, M. A. *Serpentes Brasileiras*. (2003). Feira de Santana, BA: Malha-de-sapo publicações. 120p. ISBN: 85-86967-02-5.

Fry, B. G., Vidal, N., Norman, J. A., Vonk, F. J., Scheib, H., Ramjan, S. F., Kuruppu, S., Fung, K., Hedges, S. B., Richardson, M. K., Hodgson, W. C., Iqjatovick, V., Summerhayes, K., & Kochva, E. (2005). Early evolution of the venom system in lizards and snakes. *Nature*, *439*, 584-588.

Fry, B. G., & Wüster, W. (2004). Assembling and arsenal: origin and evolution of the snake venom proteome inferred from phylogenetic analysis of toxin sequences. *Molecular Biology and Evolution*, *21*(5), 870-883.

Gans, C., & Elliot, W. B. (1968). Snake venoms: production, injection, action. *Archives of Oral Biology*, *3*, 45-81.

Gibbs, H. L., Sanz, L., Chiucchi, J. E., Farrell, T. M., & Calvette, J. J. (2011). Proteomic analysis of ontogenetic and diet-related changes in venom composition of juvenile and adult Dusky Pigmy rattlesnakes (*Sistrurus miliariusbarbouri*). *Journal of Proteomics*, *74*, 2168-2179.

Gómez-Betancur, I., Gogineni, V., Salazar-Ospina, A., & León, F. (2019). Perspective on the Therapeutics of Anti-Snake Venom. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *24*(18), 3276.

Gren, E. C. K., Kelln, W., C. Person, J. G. McCabe, R. Kornhauser, A. J. Hart, K. Erbas-White, L. R. Pompe, & W. K. Hayes. 2017. Geographic Variation of Venom Composition and Neurotoxicity in the Rattlesnakes *Crotalus oreganus* and *C. helleri*: Assessing the Potential Roles of Selection and Neutral Evolutionary Processes in Shaping Venom Variation. In M. J. Dreslki, W. K. Hayes, S. J. Beaupre, & Mackessy, S. P (Eds.). *The Biology of Rattlesnakes II* (pp. 228-252). New Mexico: ECO Herpetological Publishing and Distribution, Rodeo.

Gray, R. (2021). The global fight against snake bites. BBC.

Guércio, R. A., Shevchenko, A., Shevchenko, A., López-Lozano, J. L., Paba, J., Sousa, M. V., & Ricart, C. A. (2006). *Proteome Science*, *4*(1), p. 11.

Gutiérrez, J. M. (2016). Understanding and confronting snakebite envenoming: The harvest of cooperation. *Toxicon*, *109*, 51-62.

Gutiérrez, J. M., Sanz, L., Flores-Días, M., Figueroa, L., Madrigal, M., Herrera, M., Villalta, M., León, G., Estrada, R., Borges, A., Alape-Girón, A., & Calvete, J. J. (2010). Impact of regional variation in *Bothrops asper* snake venom on the design of antivenoms: integrating antivenomics and neutralization approaches. *J Proteomes Res.*, *9*, 564-77.

Gutiérrez, J. M., Rucavado, A., Chaves, F., Díaz, C., & Escalante, T. (2009). Experimental pathology of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom. *Toxicon*, *54*(7), 958-975.

Gutiérrez, J. M., Sanz, L., Flores-Días, M., Figueroa, L., Madrigal, M., Herrera, M., Villalta, M., León, G., Estrada, R., Borges, A., Alape-Girón, A., & Calvete, J. J. (2009). Impact of regional variation in *Bothrops asper* snake venom on the design of antivenoms: integrating antivenomics and neutralization approaches. *Journa of Proteomes Research*, *9* (1): 564-77.

Hall, J. E. (2011). *Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica* (12a. ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.

Hall, J. E. (2017). *Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica* (13a. ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.

Hanna, V. S., & Hafez, E. (2018). Synopsis of arachidonic acid metabolism: a review. *Journal of advanced research*, 11, 23-32.

Herrera, C., Escalante, T., Voisin, M. B., Rucavado, A., Morazán, D., Macêdo, J. K., Calvete, J.J., Sanz, L., Nourshargh, S., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2015). Tissue localization and extracellular matrix degradation by PI, PII and PIII snake venom metalloproteinases: clues on the mechanisms of venom-induced hemorrhage. *PLoS Negl Trop Dis.*, 9, e0003731.

Herrera, C., Macêdo, J. K. A., Feoli, A., Escalante, T., Rucavado, A., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2016). Muscle Tissue Damage Induced by the Venom of *Bothrops asper*: Identification of Early and Late Pathological Events through Proteomic Analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(4), e0004599.

Huang, T. I., & Hsieh, C. L. (2020). Effect of Traditional Chinese Medicine on Long-Term Outcomes of Snakebite in Taiwan. *Toxins*, 12(2), 132.

Kini, R. M., & Koh, C. Y. (2016). Metalloproteases Affecting Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelet Aggregation from Snake Venoms: Definition and Nomenclature of Interaction Sites. *Toxins*, 8(10), p. 284.

Kitano, E. S., Garcia, T. C., Menezes, M. C., Tashima, A. K., Zelanis, A., & Serrano, S. M. T. (2013). Cotiarinase is a novel prothrombin activator from the venom of *Bothrops cotiari*. *Biochimie*, 95(8), 1655-1659.

Kochva, E., Nakar, O., & Ovadia, M. (1983). Venom Toxins: Plausible Evolution from Digestive Enzymes. *American Zoologist*, 23(2), 427-430.

Leite-Ferreira, M. D., Rocha-Souza, M. S., Ramirez, R. R. de A., Chaves, O. S., Teles, Y. C. F., Pereira, F. de O., Braz-Filho, R., Lima, E. de O., Sarquis, R. do S.

F. R., Silva, T. M. S. da, & Souza, M. de F. V. de. (2018). Phytochemistry investigation of *Casearia arborea* (rich.) urb. (Salicaceae) and antimicrobial analysis of its diterpene. *Química Nova*, 41(6), 619-622.

Leslie, C. C. (2015). Cytosolic phospholipase A2: physiological function and role in disease. *The Journal of Lipid Research*, 56, 1386-1402.

Li, H., Huang, Y., Wu, X., Wu, T., Cao, Y., Wang, Q., & Pang, J. (2018). Effects of hemocoagulase agkistrodon on the coagulation factors and its procoagulant activities. *Drug design, development and therapy*, 12, 1385-1398.

Loria, G. D., Rucavado, A., Kamiguti, A. S., Theakston, R. D. G., Fox, J. W., Alape, A., & Gutiérrez, J. M. (2003). Characterization of "basparin A", a prothrombin-activating metalloproteinase, from the venom of the snake *Bothrops asper* that inhibits platelet aggregation and induces defibrination and thrombosis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 418(1), 13-24.

- Luna, K. P. O. (2010). *Avaliação da resposta imune relacionada à ação dos venenos das serpentes Bothrops erythromelas e Crotalus durissus cascavella*. Tese de doutorado, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
- Luna, K. P. O. da Silva, M. B., & Pereira, V. R. A. (2011). Clinical and immunological aspects of envenomations by Bothrops snakes. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 17(2), 130-141.
- Mackessy, S. P. (1993). Fibrinolytic proteases from the venoms of juvenile and adult northern pacific rattle snakes (*Crotalus viridis oregonus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 106(1), 181 – 189.
- Maduwage, K., & Isbister, G. K. (2014). Current treatment for venom-induced consumption coagulopathy resulting from snakebite. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(10), e3220.
- Marcolin, N. (2011). Veneno contra veneno. Há 100 anos Vital Brazil publicava “A defesa contra o ofidismo”. *Pesquisa Fapesp*, 2(18).
- Markland, F. S., & Swenson, S. (2013). Snake venom metalloproteinases. *Toxicon*, 62, 3-18.
- Marques, R. F. (2016). Ação de enzimas de origem vegetal (Bromelina e Ficina) sobre anticorpos produzidos por cavalos imunizados com veneno de *Bothrops jararaca*. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- Martelli, A., Moretti, T. A., & Santos, G. M. T. (2018). Perspectivas da utilização da *Casearia sylvestris sw* na prática clínica. *Revista Ciência & Saúde*, 3(2), 31-38.
- Mathur, S., & Hoskins, C. (2017). Drug development: Lessons from nature. *Biomedical Reports*, 6(6), 612-614.
- Matias, M. S., de Sousa, B. B., da Cunha Pereira, D. F., Dias, E., Mamede, C., de Queiroz, M. R., & de Oliveira, F. (2017). BaltDC: purification, characterization and infrared spectroscopy of an antiplatelet DC protein isolated from *Bothrops alternatus* snake venom. *The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases*, 23, p. 36.
- Melgarejo, A. R. (2009). Serpentes Peçonhentas do Brasil. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, F. H. Wen, C. L. S. Málaque, & V. Haddad Jr. *Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (pp. 42-47). São Paulo: Editora Sarvier.
- MG Biota. (2016). *Florística do Parque Municipal do Bairro União*. Belo Horizonte: MG Brioflora do Parque Estadual do Ibitipoca, MG. Recuperado em 10 agosto, 2019, de http://www.ief.mg.gov.br/images/stories/2016/PESQUISA_PROTECAO_BIODIVERSIDADE/MG_Biota/MG.Biota_v.9_n.2.pdf.
- Minaya, M. A. B. (2012). *Avaliação das atividades farmacológicas de uma serinoprotease isolada a partir do veneno de Bothrops barnetti*. Dissertação de mestrado, Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
- Miszta, A., Pelkmans, L., Lindhout, T., Krishnamoorthy, G., de Groot, P. G., Hemker, C. H., & de Laat, B. (2014). Thrombin-dependent Incorporation of von Willebrand Factor into a Fibrin Network. *The Journal of biological chemistry*, 289(52), 35979- 35986.

Modesto, J. C. de, Junqueira-de-Azevedo, I. L. M., Neves-Ferreira, A. G. C., Fritzen, M., Oliva, M. L. V., Ho, P. L., & Chudzinski-Tavassi, A. M. (2005). Insularinase A, a prothrombin activator from *Bothrops insularis* venom, is a metalloprotease derived from a gene encoding protease and disintegrin domains. *Biological Chemistry*, 386(6), 589-600.

Molander, M., Nielsen, L., Søgaard, S., Staerk, D., Rønsted, N., Diallo, D., Chifundera, K. Z., van Staden, J., & Jäger, A. K. (2014). Hyaluronidase, phospholipase A₂ and protease inhibitory activity of plants used in traditional treatment of snakebite-induced tissue necrosis in Mali, DR Congo and South Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 171-180.

Molander, M., Staerk, D., Mørck-Nielsen, H., Brandner, J. M., Diallo, D., Kusamba, Z. C., van Staden, J., & Jäger, A. K. (2015). Investigation of skin permeation, ex vivo inhibition of venom-induced tissue destruction, and wound healing of African plants used against snakebites. *Journal of Ethnopharmacology*, 165, 1-8.

Morita, T. (2005). Structures and functions of snake venom CLPs (C-type lectin-like proteins) with anticoagulant-, procoagulant-, and platelet-modulating activities. *Toxicon*, 45(8), 1099-1114.

Mott, M. L., Alves, O. S. F., Dias, C. E. S. B., Fernandes, C. S., & Ibañez, N. (2011). A defesa contra o ofidismo de Vital Brazil e a sua contribuição à Saúde Pública brasileira. *Cadernos de História da Ciência*, 7(2), 89-110.

Motta, Y. P. (2008). *Aspectos clínico, laboratorial e histopatológico da intoxicação experimental pelos venenos das serpentes Bothrops jararaca e Crotalus durissus terrificus em ratos Wistar tratados com antiveneno e Mikania glomerata*. Dissertação de mestrado, Faculdade De Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Mouchlis, V. D., Bucher, D., McCammon, J. A., & Dennis, E. A. (2015). Membranes serve as allosteric activators of phospholipase A2, enabling it to extract, bind, and hydrolyze phospholipid substrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(6), E516-E525.

Mohiuddin, A. K. (2019). Chemistry of Secondary Metabolites. *Annals of Clinical Toxicology*, 2(1), e.1014.

Moura, V. M., Freitas de Sousa, L. A., Cristina Dos-Santos, M., Almeida Raposo, J. D., Evangelista Lima, A., de Oliveira, R. B. Veras Mourão, R. H. (2015). *Plants used to treat snakebites in Santarém, western Pará, Brazil: An assessment of their effectiveness in inhibiting hemorrhagic activity induced by Bothrops jararaca venom*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015 (161) 224–232.

Moura-da-Silva, A. M., Almeida, M. T., Portes-Junior, J. A., Nicolau, C. A., Gomes- Neto, F., & Valente, R. H. (2016). Processing of Snake Venom Metalloproteinases: Generation of Toxin Diversity and Enzyme Inactivation. *Toxins*, 8(6), p. 183.

Mukherjee, A. K., Kalita, B., & Thakur, R. (2014). Two acidic, anticoagulant PLA² isoenzymes purified from the venom of monocled cobra *Naja kaouthia* exhibit different potency to inhibit thrombin and factor Xa via phospholipids independent, non-enzymatic mechanism. *PLoS one*, 9(8), e101334.

Nanjaraj, A. N., Vikram, J., Manjunaath, Y., & Angaswamy, N. (2013). Implications of Phytochemicals in Snakebite Management: Present Status and Future Prospective. *Toxin Reviews*, 33(3), 1-24.

- Nanjaraj, A. N., Yariswamy, M., Joshi, V., Nataraju, A., Gowda, T. V., & Vishwanath, S. B. (2014). Implications of phytochemicals in snakebite management: present status and future prospective. *Toxin reviews*, 33(3), 60-83.
- Nanjaraj, U. A. N., Yariswamy, M., Joshi, V., Suvilesh, K. N., Sumanth, M. S., Das, D., Nataraju, A., & Vishwanath, B. S. (2014). "Local and systemic toxicity of Echiscarinatus venom: Neutralization by Cassia auriculata L. leaf methanol extract". *Journal of Natural Medicines*, 69(1), 111-122.
- Nascimento, L. S., Carmo Júnior, U. R., & Braga, J. R. M. (2017). Perfil epidemiológico do ofidismo no estado da Bahia – Brasil (2010-2015). *South American Journal of Basic Education, Technical and Technological*, 4(2), 4-16.
- Nasri, H.; Shirzad, H. (2013). Toxicity and safety of medicinal plants. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 2(2), 21-22.
- Neitzel, J. J. (2010). Enzyme Catalysis: The Serine Proteases. *Nature Education*, 3(9), p. 21.
- Núñez, V., Cid, P., Sanz, L., de La Torre, P., Angulo, Y., Lomonte, B., & Calvete, J. J. (2009). Snake venomomics and antivenomics of Bothropsatrox venoms from Colombia and the Amazon regions of Brazil, Perú and Ecuador suggest the occurrence of geographic variation of venom phenotype by a trend towards pedomorphism. *Journal of Proteomics*, 73(1), 57-78.
- Oliveira, C. H. M., Simão, A. A., Trento, M. V. C., César, P. H.S., & Marcussi, S. (2016, outubro 10). Inhibition of proteases and phospholipases A² from Bothropsatrox and Crotalus durissus terrificus snake venoms by ascorbic acid, vitamin E, and B-complex vitamins. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88(3, Suppl.), 2005-2016.
- Oliveira, I. S. (2016). *Proteoma de peçonhas de serpentes Crotalus durissus collilineatus: análise de variações individuais*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- Oliveira-Pardal, P. P., Pinheiro, A. C., Silva, C. T., Santos, P. R., & Gadelha, M. A. (2015). Hemorrhagic stroke in children caused by Bothropsmarajoensis envenoming: a case report. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.*, 14, 21-53.
- Omidi, S., Mehrpouya, M., Oladnabi, M., Azadmehr, A., Kazemi-Lomedasht, F., et al. (2021). Venomics and antivenomics data: Current and future perspective. *Archives of Biotechnology and Biomedicine*, 5: 026-031.
- Ota, A., & Ullrich, N. P. (2017). An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 8, p. 436.
- Pérez-Gómez, A. S., Monteiro, W. M., João, G. A. P., Sousa, J. D. de B., Safe, I. P., Damian, M. M., Sachett, J. A. G., & Silva, I. M. da. (2019, julho 18). Hemorrhagic stroke following viper bites and delayed antivenom administration: three case reports from the Western Brazilian Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52, e20190115.
- Pierri, E. G., Castro, R. C., Vizioli, E. O., Ferreira, C. M. R., Cavalheiro, A. J., Tininis, A. G., Chin, C. M., & Santos, A. G. (2017). Anti-inflammatory action of ethanolic extract and clerodane diterpenes from Caseariasyvestris. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(4), 495-501.

Pyne, M. E., Narcross, L., & Martin, V. (2019). Engineering Plant Secondary Metabolism in Microbial Systems. *Plant physiology*, 179(3), 844-861.

Ramamoorthy, S., & Cidlowski, J. A. (2016). Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 42(1), 15–vii.

Resiere, D., Mégarbane, B., Valentino, R., Mehdaoui, H., & Thomas, L. (2010). Bothrops lanceolatus bites: guidelines for severity assessment and emergent management. *Toxins*, 2(1), 163-73.

Rucavado, A., Escalante, T., Shannon, , Gutierrez, M , & Fox, (2011). Proteomics of Wound Exudate in Snake Venom-Induced Pathology: Search for Biomarkers To Assess Tissue Damage and Therapeutic Success. *Journal of Proteome Research*, 10(4), 1987-2005.

Rucavado, A., Soto, M., Escalante, T., Loría, G. D., Arni, R., & Gutiérrez, J. M. (2005). Thrombocytopenia and platelet hypoaggregation induced by Bothrops asper snake venom: toxins involved and their contribution to metalloproteinase- induced pulmonary hemorrhage. *Thrombosis and Haemostasis*, 94(1), 123-31.

Sajevic, T., Leonardi, A., & Križaj, I. (2011). Haemostatically active proteins in snake venoms. *Toxicon*, 57(5), 627-645.

Salazar, A. M., Rodriguez-Acosta, A., Girón, M. E., Aguilar, I., & Guerrero, B. (2007). A comparative analysis of the clotting and fibrinolytic activities of the snake venom (Bothrops atrox) from different geographical areas in Venezuela. *Thrombosis Research*, 120(1), 95-104.

Salvador, M. J., Carvalho, J. E. de, Wisniewski-Jr, A., Kassuya, C. A. L., Santos, É. P., Riva, D., & Stefanello, M. É. A. (2011). Chemical composition and cytotoxic activity of the essential oil from the leaves of Casearia lasiophylla. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21(5), 864-868.

Sanchez, E. F., Flores-Ortiz, R. J., Alvarenga, V. G., & Eble, J. A. (2017). Direct Fibrinolytic Snake Venom Metalloproteinases Affecting Hemostasis: Structural, Biochemical Features and Therapeutic Potential. *Toxins*, 9(12), p. 392.

Sanhajariya, S., Duffull, S., & Isbister, J. K. (2018). Pharmacokinetics of snake venoms. *Toxins*, 12(12), p. 73.

Sant'Anna, O A , & Faria, M. (2005). Origens da imunologia: os anti-soros e a caracterização da especificidade na resposta imune. *Revista de Medicina (São Paulo)*, 84(1), 34-7.

Santos, E. D., Silva Filho, J. R., Machado, T. P., Dau, S. L., Rodriguez, R., & Motta, A. C. da. (2015). Oral fibrosarcoma in jararaca (Bothrops pubescens): anatomopathological and immunohistochemical aspects. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 35(7), 664-670.

Saravia-Otten, P., Robledo, B., Escalante, T., Bonilla, L., Rucavado, A., Lomonte, B., & Gastaldello, S. (2012). Homogenates of skeletal muscle injected with snake venom inhibit myogenic differentiation in cell culture. *Muscle & Nerve*, 47(2), 202-212.

Sartim, M. A., Costa, T. R., Laure, H. J., Espíndola, M. S., Frantz, F. G., Sorgi, C. A., Cintra, A. C., Arantes, E. C., Faccioli, L. H., Rosa, J. C., & Sampaio, S. V. (2016). Moojenactivase, a novel pro-coagulant PI1IId metalloprotease isolated from Bothrops moojeni snake venom, activates coagulation factors II and X and induces tissue factor up-regulation in leukocytes. *Archives of Toxicology*, 90(5), 1261-78.

SBH. Sociedade Brasileira de Herpetologia. (2018). Herpetologia Brasileira. *Sociedade Brasileira de Herpetologia*, 7(1), p.

Setubal, S. S., Pontes, A. S., Furtado, J. L., Kayano, A. M., Stábeli, R. G., & Zuliani, J. P. (2011). Effect of Bothrops alternatus snake venom on macrophage phagocytosis and superoxide production: participation of protein kinase C. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 17(4), 430-441.

Shabbir, A., Shahzad, M., Masci, P., & Gobe, G. C. (2014). Protective activity of medicinal plants and their isolated compounds against the toxic effects from the venom of Naja (cobra) species. *Journal of Ethnopharmacology*, 157, 222–227.

Silva, C. S. N. (2015). *Estudo da interação proteína-ligando em proteases de serina para desenvolvimento de inibidores da Uroquinase*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Caparica, Portugal.

Silva, F. S. Q. (2008). *Avaliação da pureza de soros anti-ofídicos brasileiros e desenvolvimento de nova metodologia para essa finalidade*. Tese de doutorado, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Silva, J. G. (2009). *Estudo dos efeitos do veneno de Crotalus durissus terrificus sobre o metabolismo e estresse oxidativo em fígado de ratos*. 52f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Silva Jr., N. J. (1997). *Fundamentos de Ofiologia*. Goiânia: Editora UCG.

Silva Jr., N. J. (2016). *As Cobras-Corais do Brasil: Biologia, Taxonomia, Venenos e Envenenamentos*. (2016). Goiânia: PUC Goiás. v. 1. 369p.

Silva Jr., N. J., & Bucaretychi, F. (2009). Mecanismos de ação do veneno elapídico e aspectos clínicos de acidentes. In J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, F. H. Wen, C. M. S. Málaque, & V. Haddad Jr. *Animais Peçonhentos no Brasil – Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (pp. 116-124). São Paulo: Editora Sarvier.

Silva, M. B., Schattner, M., Ramos, C. R. R., Junqueira-De-Azevedo, I. L. M., Guarnieri, M. C., Lazzari, M. A., & Chudzinski-Tavassi, A. M. (2003). A prothrombin activator from Bothrops erythromelas (jararaca-da-seca) snake venom: characterization and molecular cloning. *Biochemical Journal*, 369(1), 129-139.

Silva, M. M., Seneviratne, S. S., Weerakoon, D. K., & Goonasekara, C. L. (2017). Characterization of Daboia russelii and Najanaja venom neutralizing ability of an undocumented indigenous medication in Sri Lanka. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 8(1), 20-26.

Silva-Neto, A. V., Santos, W. G., Botelho, A. F. M., Diamantino, G. M. L., Soto-Blanco, B., & Melo, M. M. (2018). Use of EDTA in the treatment of local tissue damage caused by the Bothrops alternatus venom. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 70(5), 1529-1538.

- Singh, P., Yasir, M., Hazarika, R., Sugunan, S., & Shrivastava, R. (2017). A Review on Venom Enzymes Neutralizing Ability of Secondary Metabolites from Medicinal Plants. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(3), 173-178.
- Soares, A., Fontes, M., & Giglio, J. (2004). Phospholipase A² Myotoxins from Bothrops Snake Venoms: Structure- Function Relationship. *Current Organic Chemistry*, 8(17), 1677-1690.
- Solano, G., Segura, A., Herrera, M., Gómez, A., Villalta, M., Gutiérrez, J. M., & León, (2010). Study of the design and analytical properties of the lethality neutralization assay used to estimate antivenom potency against *Bothrops asper* snake venom. *Biologicals*, 38, 577-585.
- Sousa, L. F., Nicolau, C. A., Peixoto, P. S., Bernardoni, J. L., Oliveira, S. S., Portes- Júnior, J. A., Mourão, R. H. V., Lima-dos-Santos, I., Sano-Martins, I. S., Chalkidi, M., Valente, R. H., & Moura-da-Silva, A. M. (2013). Comparison of phylogeny, venom composition and neutralization by antivenom in diverse species of *Bothrops* complex. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10.1371/journal.pntd.0002442.
- Souza, A., de Almeida Gonçalves Sachett, J., Alcântara, J. A., Freire, M., Alecrim, M. das G. C., Lacerda, M., Monteiro, W. M. (2018). Snakebites as cause of deaths in the Western Brazilian Amazon: Why and who dies? Deaths from snakebites in the Amazon. *Toxicon*, 145, 15–24.
- Sulochana, A., Raveendran, D., Krishnamma, A., & Oommen, O. (2015). Ethnomedicinal plants used for snake envenomation by folk traditional practitioners from Kallar forest region of South Western Ghats, Kerala, India. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 4(1), p. 47.
- Taiz, L., & Zeiger, E. (2013). *Fisiologia Vegetal* (4a. ed.). Porto Alegre: Artmed. 820p.
- Tasoulis, T., & Isbister, J. K. (2017). A review and database of snake venom proteomes. *Toxins*, 9, p. 290.
- Teixeira, C., Cury, Y., Moreira, V., Picolo, G., & Chaves, F. (2009). Inflammation induced by *Bothrops asper* venom. *Toxicon*, 54(7), 988-997.
- Teixeira, C. de F. P., Fernandes, C. M., Zuliani, J. P., & Zamuner, S. F. (2005). Inflammatory effects of snake venom metalloproteinases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100(Suppl. 1), 181-184.
- Thomas, R. G., & Pough, F. H. (1979). The effect of rattlesnake venom on digestion of prey. *Toxicon*, 17(3), 221-228.
- Tokarnia, C. H., Brito, M. F., Barbosa, J. D., & Döbereiner, J. (2014). Quadros clínico-patológicos do envenenamento ofídico por *Crotalus durissus terrificus* e *Bothrops* spp. em animais de produção. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34(4), 301-312.
- Tu, A. T. (1996). Overview of snake venom chemistry. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 391, 37-62.
- Upasani, M. S., Upasani, S. V., Beldar, V. G., Beldar, C. G., & Gujarathi, P. P. (2018). Infrequent use of medicinal plants from India in snakebite treatment. *Integrative Medicine Research*, 7(1), 9-26.
- Weinberger, B., Hirsch, D., Yin, K., & Spur, B. W. (2015). Lipid Mediators and Lung Function. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Richard A. Parent. Cap. 21, 2ªEd. 403-421.

WHO. World Health Organization. (2018). *Global snakebite burden Report by the Director-General*. Seventy-first world health assembly. Provisional agenda item 12.1.

Williams, S. S., Wijesinghe, C. A., Jayamanne, S. F., Buckley, N. A., Dawson, A. H., Laloo, D. G., & de Silva, H. J. (2011). Delayed psychological morbidity associated with snakebite envenoming. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(8), e1255.

Wink, M. (2015). Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 2(3), 251-286. doi:10.3390/medicines2030251.

Wray, K. P., Margres, M. J., Seavey, M., & Rokyta, D. R. (2015). Early significant ontogenetic changes in snake venoms. *Toxicon*, 96, 74-81.

Yamashita, K. M. (2013). *Patogênese dos distúrbios hemostáticos sistêmicos induzidos pelo veneno da serpente Bothrops Jararaca*. Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Yamashita, K. M., Alves, A. F., Barbaro, K. C., & Santoro, M. L. (2014). Bothrops jararaca Venom Metalloproteinases Are Essential for Coagulopathy and Increase Plasma Tissue Factor Levels during Envenomation. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(5), e2814.

Yañez-Arenas, C., Arenas, A. Y., & Martínez-Ortíz, D. (2016). Epidemiological panorama of venomous snake bites in the state of Yucatan, Mexico (2003-2012). *Gaceta Médica de México*, 152, 511-6.

Yirgu, A., & Chippaux, J. P. (2019). Ethnomedicinal plants used for snakebite treatments in Ethiopia: a comprehensive overview. *The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases*, 25, e20190017.

PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA E CRÔNICA DO TRANSPLANTES CARDÍACOS

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 28/05/2021

Marco Antônio Camardella da Silveira Júnior

Discente do curso de Bacharelado em Medicina pela Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí pelo Instituto de Educação de Superior do Vale da Parnaíba Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí pelo Instituto de Educação de Superior do Vale da Parnaíba (FAHESP/IESVAP) Parnaíba - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0899772328887743>

Lucas de Carvalho Freires

Discente do curso de Bacharelado em Medicina pela Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí pelo Instituto de Educação de Superior do Vale da Parnaíba Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí pelo Instituto de Educação de Superior do Vale da Parnaíba (FAHESP/IESVAP) Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/8591460203323109>

Taicy Ribeiro Fideles Rocha

Discente do curso de Bacharelado em Medicina pela Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí pelo Instituto de Educação de Superior do Vale da Parnaíba Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí pelo Instituto de Educação de Superior do Vale da Parnaíba (FAHESP/IESVAP) Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/9051164593020115>

Daniela Machado Bezerra

Docente do curso de Bacharelado em Medicina pela Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí pelo Instituto de Educação de Superior do Vale da Parnaíba Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí pelo Instituto de Educação de Superior do Vale da Parnaíba (FAHESP/IESVAP) Parnaíba - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/8760432701534774>

RESUMO: Em 3 de dezembro de 1967, o primeiro coração humano foi transplantado por um cirurgião sul-africano de nome Christiaan Barnard. Esse paciente viveu 18 anos chegando a óbito por uma infecção. Assim, podemos evidenciar o processo de transplante cardíaco como um fator que tem se tornado a cada dia mais presente em diversos serviços médicos, o que nos trás a refletir e avaliar um ponto fundamental em todo esse processo, que são as terapias de imunossupressão utilizadas a fim de fornecer essa profilaxia contra a rejeição aguda e crônica desses pacientes, de modo a garantir um melhor prognóstico. A maioria dos protocolos de imunossupressão atual após o transplante cardíaco há o que chamamos de terapia de manutenção, que consiste em manter em imunossupressão de maneira objetiva e personalizada de acordo com cada indivíduo, minimizando a rejeição aguda do enxerto. Dessa forma, O transplante de coração é um tratamento estabelecido para pacientes com insuficiência cardíaca refratária ou em estágio final que se

esgotou a sobrevida por medicação sendo necessário o transplante. Assim, é necessário que se tenha uma imunossupressão bem realizada é de fundamental importância para prevenir a morbimortalidade associada à rejeição do enxerto, uma vez que o objetivo da terapia imunossupressora seja aumentar a sobrevida dos pacientes selecionados.

PALAVRAS-CHAVE: Imunossupressão, Transplante cardíaco.

PROPHYLAXIS OF ACUTE AND CHRONIC REJECTION OF HEART TRANSPLANTS

ABSTRACT: On December 3, 1967, the first human heart was transplanted by a South African surgeon named Christiaan Barnard. This patient lived 18 years and died of an infection. Thus, we can highlight the heart transplant process as a factor that has become increasingly present in various medical services, which brings us to reflect and evaluate a fundamental point in this entire process, which are the immunosuppression therapies used to in order to provide this prophylaxis against acute and chronic rejection of these patients, in order to guarantee a better prognosis. Most current immunosuppression protocols after heart transplantation are what we call maintenance therapy, which consists of maintaining immunosuppression in an objective and personalized way according to each individual, minimizing acute graft rejection. Thus, heart transplantation is an established treatment for patients with refractory or end-stage heart failure who have run out of medication survival and transplantation is necessary. Thus, it is necessary to have a well-performed immunosuppression, which is of fundamental importance to prevent the morbidity and mortality associated with graft rejection, since the objective of immunosuppressive therapy is to increase the survival of selected patients.

KEYWORDS: Immunosuppression, Heart Transplantation.

1 | INTRODUÇÃO

Na história da prática cirúrgica, podemos evidenciar que os transplantes cardíacos vivenciaram diversas dificuldades. Um exemplo disso era o desconhecimento de quase todo o processo de rejeição do paciente transplantado. Já nos dias atuais, o tratamento de escolha para inúmeros casos de falência orgânica é o transplante do órgão. Assim, com o passar dos anos, muitos avanços sobrevieram trazendo uma melhor compreensão do processo imunológico em questão.

Outro fator a ser considerado foi a descoberta de novas drogas imunossupressoras, embora não exista totalidade em sua eficácia no processo de transplantes. Um transplante pode desencadear diferentes fatores de uma imunidade inata e humoral, com os mais diferentes tipos de especificidade. A rejeição de um órgão de modo geral, sofre múltiplos processos complexos de citocinas, quimiocinas e outros mediadores pró-inflamatórios que são identificados, possuindo maior incidência com linfócitos T que podem ser interpretados por uma resposta mediada através de moléculas de maior complexo de histocompatibilidade (MHC), uma vez que a superfície do órgão em contato com o organismo do transplantado levando à identificação de células apresentadoras de antígeno de uma forma indireta levando assim, a rejeição do órgão.

Sobre a avaliação do candidato ao transplante, é possível destacar o processo de avaliação imunológica pré-transplante no qual há formas de dessensibilização. Esse processo possui o objetivo de minimizar os antígenos leucocitários humanos (HLA) assim como o anticorpo específico contra o doador (DSA) a fim de viabilizar o transplante. Dessa forma, o alvo da dessensibilização é a depleção de plasmócitos, células B, neutralização de anticorpos circulantes como os Natural Killers (NK) e a inibição do sistema complemento.

Segundo a 3ª Diretriz Brasileira de Transplantes Cardíacos, os critérios para que haja um transplante são classificados por indicações, sendo estas são divididas por níveis de evidências A, B e C. Além disto, o paciente que será transplantado tem de passar por avaliações clínicas, laboratoriais, hemodinâmicas, imunológica, psicológica, social, nutricional e de enfermagem.

2 | OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo analisar o processo de rejeição em indivíduos que receberam um transplante cardíaco bem como avaliar o desenvolvimento das drogas imunossupressoras utilizadas nesses pacientes.

3 | METODOLOGIA

A fim de alcançar a o objetivo evidenciado, realizamos uma revisão de bibliografia, de natureza qualitativa, sobre correlação do transplante cardíaco com a imunossupressão.

A metodologia de construção desse trabalho, teve início com a busca de descritores em ciências da saúde da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo encontrado os descritores “Transplante de Coração” e “Imunossupressão”. A partir desses resultados, foram pré-selecionados diversos artigos que mais se relacionam com o tema proposto, das quais foram utilizados como referência do trabalho.

4 | DISCUSSÃO

As indicações de transplante cardíaco devem analisar a relação risco-benefício individual e, idealmente, populacional. As principais considerações relacionadas às indicações clássicas para transplante cardíaco podem ser divididas em classes de recomendações e níveis de evidencia, são elas: Classe I, II e III; Nível A, B, C.

A Classe I representa que há evidência e/ou acordo geral de que um determinado procedimento é útil e eficaz. Já Classe II refere que a evidência mostra alguns conflitos, pelo que há divergência de opiniões sobre a utilidade e eficácia do procedimento. Essa se divide em duas subclasses (Subclasse IIa e IIb), onde a subclasse IIa refere que apesar da divergência o peso da opinião pende a favor da utilidade/eficácia do procedimento, já a subclasse IIb refere que essa utilidade / eficácia está menos bem estabelecida. Por

fim pode-se citar a Classe III, cujo é quando não há evidência a favor de determinado procedimento.

O Nível A de evidência conceitua-se da seguinte forma quando há vários estudos clínicos aleatorizados sustentando a evidência e conseqüentemente a recomendação. Já o Nível B refere-se quando há apenas um estudo clínico aleatorizado, ou estudos não aleatorizados. Por fim, o Nível C que representa quando a evidência se baseia apenas em estudos retrospectivos ou opinião de especialistas.

Nas indicações de transplante cardíaco referente a Classe I, nível C, pode-se citar Insuficiência Cardíaca (IC) avançada na dependência de drogas inotrópicas e/ou suporte circulatório mecânico, IC avançada classe funcional III persistente e IV com tratamento otimizado na presença de outros fatores de mau prognóstico, Arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao manejo com fármacos, dispositivos elétricos e procedimentos de ablação. Já referente à classe I, nível B, pode-se citar IC avançada e VO₂ de pico ≤ 12 mL/kg/minuto em pacientes em uso de betabloqueadores B, além de IC avançada e VO₂ de pico ≤ 14 mL/kg/minuto em pacientes intolerantes a betabloqueadores.

Nas indicações de transplante cardíaco referente a subclasse IIa, nível C, pode-se citar a doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização, já no nível B, cita-se IC refratária e VO₂ de pico ≤ 50% do previsto em pacientes com < 50 anos e mulheres. Na subclasse IIb, nível B, relata como indicações a IC refratária e VO₂ de pico ajustado para massa magra ≤ 19 mL/kg/minuto em pacientes com índice de massa corporal > 30, além de citar a IC refratária e equivalente ventilatório de gás carbônico (relação VE/VCO₂) > 35 particularmente se VO₂ de pico ≤ 14 mL/kg/minuto e/ou teste cardiopulmonar submáximo (RER < 1,05) como outra indicação.

Por fim, nas indicações de transplante cardíaco referente a Classe III, nível C, mostra as seguintes indicações: Disfunção sistólica isolada; Prognóstico adverso estimado apenas por escores prognósticos ou VO₂ de pico isoladamente; IC classe funcional NYHA III-IV sem otimização terapêutica.

O paciente com IC avançada geralmente necessita de acompanhamento médico e multidisciplinar periódico e rigoroso. Este seguimento abrange inúmeras avaliações prognósticas a fim de detectar se o paciente é candidato ao Transplante Cardíaco e em que momento ele deve ser incluído na fila do transplante. A avaliação do candidato deve ser clínica, imunológica, laboratorial, psicológica, hemodinâmica e social.

Indicações de transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	IC avançada na dependência de drogas inotrópicas e/ou suporte circulatório mecânico	C
	IC avançada classe funcional III persistente e IV com tratamento otimizado na presença de outros fatores de mau prognóstico	
	IC avançada e VO_2 de pico ≤ 12 mL/kg/minuto em pacientes em uso de betabloqueadores	B
	IC avançada e VO_2 de pico ≤ 14 mL/kg/minuto em pacientes intolerantes a betabloqueadores	
IIa	Arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao manejo com fármacos, dispositivos elétricos e procedimentos de ablação	C
	IC refratária e VO_2 de pico $\leq 50\%$ do previsto em pacientes com < 50 anos e mulheres	B
	Doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização	C
IIb	IC refratária e VO_2 de pico ajustado para massa magra ≤ 19 mL/kg/minuto em pacientes com índice de massa corporal > 30	B
	IC refratária e equivalente ventilatório de gás carbônico (relação VE/VCO_2) > 35 particularmente se VO_2 de pico ≤ 14 mL/kg/minuto e/ou teste cardiopulmonar submáximo ($RER < 1,05$)	
III	Disfunção sistólica isolada	C
	Prognóstico adverso estimado apenas por escores prognósticos ou VO_2 de pico isoladamente	
	IC classe funcional NYHA III-IV sem otimização terapêutica	

IC: insuficiência cardíaca; VO_2 : consumo de oxigênio; VE/VCO_2 : equivalente ventilatório de gás carbônico; RER: coeficiente respiratório; NYHA: New York Heart Association.

Fonte: III diretriz brasileira de transplante cardíaco.

Indicações de transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	IC avançada na dependência de drogas inotrópicas e/ou suporte circulatório mecânico	C
	IC avançada classe funcional III persistente e IV com tratamento otimizado na presença de outros fatores de mau prognóstico	
	IC avançada e VO_2 de pico ≤ 12 mL/kg/minuto em pacientes em uso de betabloqueadores	B
	IC avançada e VO_2 de pico ≤ 14 mL/kg/minuto em pacientes intolerantes a betabloqueadores	
IIa	Arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao manejo com fármacos, dispositivos elétricos e procedimentos de ablação	C
	IC refratária e VO_2 de pico $\leq 50\%$ do previsto em pacientes com < 50 anos e mulheres	B
	Doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização	C
IIb	IC refratária e VO_2 de pico ajustado para massa magra ≤ 19 mL/kg/minuto em pacientes com índice de massa corporal > 30	B
	IC refratária e equivalente ventilatório de gás carbônico (relação VE/VCO_2) > 35 particularmente se VO_2 de pico ≤ 14 mL/kg/minuto e/ou teste cardiopulmonar submáximo ($RER < 1,05$)	
III	Disfunção sistólica isolada	C
	Prognóstico adverso estimado apenas por escores prognósticos ou VO_2 de pico isoladamente	
	IC classe funcional NYHA III-IV sem otimização terapêutica	

IC: insuficiência cardíaca; VO_2 : consumo de oxigênio; VE/VCO_2 : equivalente ventilatório de gás carbônico; RER: coeficiente respiratório; NYHA: New York Heart Association.

Fonte: III diretriz brasileira de transplante cardíaco.

O transplante de coração (TC) é um tratamento estabelecido para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) refratária ou em estágio final que se esgotou a sobrevida por medicação sendo necessário o transplante. Assim, é necessário que se tenha uma imunossupressão bem realizada é de fundamental importância para prevenir a morbimortalidade associada à rejeição do enxerto, uma vez que o objetivo da terapia imunossupressora seja aumentar a sobrevida dos pacientes selecionados.

Com isso, uma das principais atenções que pode se estabelecer logo após o transplante é o risco de falha inespecífica do enxerto, pela falência múltipla dos órgãos, através de uma rejeição aguda e/ou infecção tendo a etiologia mais frequente a miocardiopatia dilatada sendo considerada a principal indicação, como também casos de miocardiopatia: isquêmica e a chagásica.

A prevenção ou o tratamento da rejeição do transplante é essencial, como também o foco em minimizar os efeitos adversos e a toxicidade dos medicamentos utilizados a fim de evitar principalmente que infecções aconteçam. Assim, a biópsia endomiocárdica é o padrão-ouro para o diagnóstico correto e precoce de rejeição. Esse método consiste em obter um acesso percutâneo, podendo ser a veia jugular ou veia femoral, guiado por exemplo, um ecocardiograma, que visa a retirada de fragmentos do septo do ventrículo direito. A biópsia endomiocárdica apresenta baixo risco de complicações, embora não isente de causar arritmias, perfuração cardíaca, hematomas, pneumotórax, tamponamento cardíaco ou lesão valvar. (FREITAS,2021).

Como não há sintomas patognomônicos de rejeição, é possível evidenciar sinais como a febre, mal-estar, mialgia, taquicardias, arritmias atriais e até mesmo derrame pericárdico. Um fator presente na rejeição são os mesmos sintomas de insuficiência cardíaca que é dispneia aos esforços, astenia, síncope, ortopneia, dispneia paroxística noturna tendo ao exame físico: estase jugular, terceira bulha, hipotensão, congestão pulmonar ou sistêmica.

A rejeição cardíaca pode ser definida de acordo com o tempo do surgimento dos sinais e sintomas pós-transplante, sendo classificada em hiperaguda de origem celular ou humoral ou mediada por anticorpos e a rejeição crônica. A rejeição aguda pode possuir apresentação nos primeiros dias depois da cirurgia até 03 (três) meses após o transplante no qual a rejeição crônica pode chegar até mesmo 10 (dez) anos depois.

A patogênese é controversa e multifatorial, sendo geralmente cursando com perda de um endotélio intacto e funcional, combinado aos ataques imunológicos de maneira crônica, podem ser principais processos que resultam na migração e proliferação de células musculares lisas. Com isso, é possível ser encontrado a presença de edema intersticial e endoteliais, microtromboses, vasculites, hemorragias. (FREITAS,2021).

O processo de rejeição é uma complicação considerada de alto risco para o paciente cursando com pior prognóstico. Geralmente o tratamento clínico deve ser realizado ativamente a fim de eliminar o anticorpos pré-formados por troca de plasma ou combinados

com Imunoglobulina e hiperdosagens de corticosteroides.

5 | RESULTADOS

Através de estudos recentes e de muita pesquisa na área da imunossupressão, as terapias imunossupressoras vêm se destacando no processo de manutenção do paciente transplantado. Assim, podemos evidenciar que há um aumento cada vez mais do benefício do procedimento médico realizado bem como na segurança desse paciente no período subsequente a cirurgia.

As medicações imunossupressoras são utilizadas em todos os pacientes transplantados tendo diferentes mecanismos na etapa de ativação do sistema imunológico a fim de bloquear essa resposta imune e prevenir a rejeição do órgão transplantado. Dentre as drogas utilizadas, geralmente a prescrição é composta por uma associação de três imunossupressores que devem ser ingeridos pelo receptor todos os dias, de uma a duas vezes por dia dependendo de cada caso.

Após o transplante cardíaco, mais da metade de todos os serviços que realizam o procedimento, empregam uma estratégia chamada terapia de indução. Essa terapia consiste na utilização de uma imunossupressão imediata no pós-transplante a fim de minimizar os riscos de rejeição do aloenxerto. Embora a utilização dessa terapia de indução ainda possua elementos incertos, a clínica relata que há o desmame de glicocorticóides mais cedo, poupando assim, regimes de manutenção mais intensos após o transplante e minimizam drogas imunossupressoras nefrotóxicas em pacientes que possuam função renal comprometida.

A maioria dos protocolos de imunossupressão atual, após o transplante cardíaco, há o que chamamos de terapia de manutenção, que consiste em imunossuprimir de maneira objetiva e personalizada de acordo com cada indivíduo, minimizando a rejeição aguda do enxerto.

Sobre a profilaxia pós-transplante, temos fármacos de supressão imunológica, como os Inibidores de calcineurina que atuam diretamente nos linfócitos, células dendríticas, basófilos e eosinófilos. Assim, são amplamente utilizados, muitas vezes associados aos micofenolatos de mofetil (MMF) que são drogas antiproliferativas de ação mais leve e específica como nas interleucinas IL-2, 6 e 8. Desse modo, os MMF possuem diversos estudos revelando que aumentam a sobrevida no primeiro ano após o transplante minimizando complicações agudas. (PEREIRA, 2006).

Ainda na profilaxia pós-transplante, em 1980, foi bastante utilizado a ciclosporina A (CsA), um imunossupressor que proporcionou um avanço nos transplantes cardíacos. Porém, por possuírem efeitos nefrotóxicos além do desejado e na busca por minimizá-los, outras drogas foram se estabelecendo, como o Tacrolimos (FK506 ou TAC) que é um macrolídeo derivado do *Streptomyces tsukubaensis*, uma espécie de actinobactéria

de potente efeito imunossupressor. Com diversas drogas presentes, outro destaque é para o Ácido micofenólico (MPA) que suprime linfócitos B e T de maneira eficaz, porém com efeitos colaterais acometendo a região gástrica. Tempos depois, o MPA foi inovado e passado a ser utilizado como micofenolato sódico (MPS) no qual foi desenvolvido com a intenção de reduzir esses eventos associados ao MPA. (PEREIRA, 2006).

Por fim, o padrão mais utilizado farmacologicamente e de maneira clínica para garantir a profilaxia da rejeição aguda ou crônica, se dá por através da utilização dos TAC, MMF e corticosteróides.

Exemplos:

- Grupo 1: TAC dose baixa + MMF + corticosteróide
- Grupo 2: TAC dose normal + MMF + corticosteróide
- Grupo 3: CSA microemulsão + MMF + corticosteróide

6 | CONCLUSÃO

Diante do presente trabalho exposto, podemos concluir que é necessária uma aliança terapêutica em todo o processo, a fim de garantir a adesão desses pacientes para com as medicações, uma vez que a Organização Mundial de Saúde (OMS) indica que a adesão dos pacientes que possuem doença crônica, em países desenvolvidos chega aos 50% enquanto nos países subdesenvolvidos a baixa adesão é bem maior devido a vários fatores como a própria escassez de recursos e desigualdades no acesso aos cuidados de saúde prejudicando muitas vezes até o processo do auto cuidado. Essas dificuldades ainda encontradas no nosso sistema de saúde devem ser minimizadas cada vez mais com políticas públicas a fim de garantir um melhor desfecho para com esses pacientes.

Os indivíduos que receberam um transplante são considerados na categoria de doentes crônicos que dependerão ao longo de toda sua vida de cuidados e tratamentos médicos. A fim de preservar o enxerto recebido, diversas recomendações são essenciais para a manutenção, que incluem desde o uso correto das medicações imunossupressoras como o monitoramento dos sinais vitais e comparecimento as consultas agendadas, realização dos exames propostos pelo médico responsável, realização de atividades físicas e controle dietético, evitarem o etilismo e tabagismo bem como controle do IMC a fim de prevenir a obesidade.

Por fim, embora diversos avanços na área da imunossupressão venham acontecendo de maneira rápida e eficaz, proporcionando maior qualidade de vida para com esses pacientes pós-transplantados, ainda são necessárias melhores soluções no processo de combate à rejeição do enxerto.

REFERÊNCIAS

- Aliabadi A, Cochrane AB, Zuckermann AO. **Current strategies and future trends in immunosuppression after heart transplantation**. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(5):540-545. doi:10.1097/MOT.0b013e328358000c.
- BACAL, Fernando et al. **3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco**. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 111, n. 2, p. 230-289, 2018.
- BRAHM, Marise Marcia These. **Adesão aos imunossuppressores em pacientes transplantados renais**. 2012.
- Baran DA. **New directions in immunosuppression after heart transplantation**. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(7):422-427. doi:10.1038/nrcardio.2013.63
- BARROSO, Ellen et al. **Pós-operatório de transplante cardíaco e tratamento imunossupressor**. *Rev SOCERJ*, v. 15, n. 3, p. 164-71, 2002.
- FIORELLI, Alfredo Inácio; DE LIMA OLIVEIRA JR, José; STOLF, Noedir Antonio Groppo. **Transplante cardíaco**. *Revista de Medicina*, v. 88, n. 3, p. 123-137, 2009.
- FREITAS, Natália Cristina Cardoso et al. **Dezesseis Anos de Transplante Cardíaco em Coorte Aberta no Brasil: Análise de Sobrevivência de Pacientes em Uso de Imunossuppressores**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 4, p. 744-753, 2021.
- Furiasse N, Kobashigawa JA. **Immunosuppression and adult heart transplantation: emerging therapies and opportunities**. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(1):59-69. doi:10.1080/14779072.2017.1267565
- Kobashigawa J. **Clinical trials in heart transplantation: The evolution of evidence in immunosuppression**. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(12):1286-1290. doi:10.1016/j.healun.2017.10.009
- Karam S, Wali RK. **Current State of Immunosuppression: Past, Present, and Future**. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2015;25(2):113-134. doi:10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2015011421
- KIM, In-Cheol; YOUN, Jong-Chan; KOBASHIGAWA, Jon A. The past, present and future of heart transplantation. *Korean circulation journal*, v. 48, n. 7, p. 565, 2018.
- MILANEZ, Haidê Machado; ALMERÃO, Elida. **O papel da enfermeira na orientação e administração de drogas que levam à imunossupressão em pacientes submetidos à transplante cardíaco**. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 8, n. 2, p. 220, 1987.
- Mancini MC, Cush EM, Launius BK, Brown PA. **The management of immunosuppression: the art and the science**. *Crit Care Nurs Q*. 2004;27(1):61-64. doi:10.1097/00002727-200401000-00005
- McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. **Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient**. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(2):237-248. doi:10.1016/j.bpa.2017.06.003

Russo LM, Webber SA. **Pediatric heart transplantation:** immunosuppression and its complications. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19(2):104-109. doi:10.1097/00001573-200403000-00006

Söderlund C, Rådegran G. **Immunosuppressive therapie safter heart transplantation:**The balance between under- and over-immunosuppression. *Transplant Rev (Orlando).* 2015;29(3):181-189. doi:10.1016/j.trre.2015.02.005

Vitinius F, Ziemke M, Albert W. **Adherence with immunosuppression in heart transplant recipients.** *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20(2):193-197. doi:10.1097/MOT.0000000000000166

CAPÍTULO 21

RELAÇÃO DA INFECÇÃO POR *Clostridium difficile* E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS ASSOCIADA A FATORES DE RISCO E TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 01/09/2021

Camila Santos Goddard Borges

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Maria Paula Amaral

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Mariana Miranda Garcia

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Mariana Moraes Pacheco

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Sabrina Sthefany Meireles Araujo

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Michelle Verliane Chaves

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Isabela Marques Drumond

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Thaissa Caroline Oliveira Martins

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Amanda Piazarolo Fernandes

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Isabela Hermont Duarte

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Luiza Costa Ribeiro

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

Aline Santos Amichi

Acadêmica de medicina da Faculdade de Minas - FAMINAS BH

RESUMO: Introdução: Portadores de Doença Inflamatória Intestinal(DII) são mais propensos a infecções por *Clostridium difficile* e suas complicações. Dessa forma, a busca por novas formas terapêuticas torna-se imprescindível, como, por exemplo, o Transplante de Microbiota Fecal (TMF). Metodologia: Revisão de literatura na base de dados PUBMED, e foram escolhidos alguns critérios de inclusão para esses artigos. Resultados: Foram encontrados 723 artigos sobre a temática. Dentre esses artigos, foram selecionados 28 para a extração de dados e leitura prévia. E por fim, entre esses, 10 foram escolhidos para a revisão sistemática. Discussão: É evidente a relação entre o aumento da incidência em infecção por *Clostridium difficile* em pacientes portadores de DII, e suas repercussões negativas. Além disso, é necessário analisar as opções de tratamento, e como alternativa a elas, a utilização do Transplante de Microbiota Fecal (TMF), a fim de minimizar essas ações negativas da bactéria. Conclusão: É evidente que o Transplante de Microbiota Fecal é uma alternativa eficaz aos portadores de DII infectados por *Clostridium*

difficile, mas sua utilização, indicação e viabilidade devem ser mais discutidas.

PALAVRAS-CHAVE: Doença inflamatória intestinal. Infecção por *Clostridium difficile*. Transplante de microbiota fecal.

RELATION BETWEEN THE *Clostridium difficile* INFECTION AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES ASSOCIATED WITH RISK FACTORS AND FETAL MICROBIOTE TRANSPLANTATION: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Intestinal Inflammatory Disease (IBD) patients are more susceptible to *Clostridium difficile* infections and their complications. In this way, the search for new therapeutic forms becomes essential, as, for example, Fecal Microbiotic Transplantation (TMF). Methodology: Literature review in the PUBMED database, and some inclusion criteria were chosen for these articles. Results: There were 723 articles on the subject. Among these articles, 28 were selected for data extraction and previous reading. Finally, among these, 10 were chosen for the systematic review. Discussion: The relationship between the increased incidence of *Clostridium difficile* infection in patients with IBD and yours negative repercussions is evident. In addition, it is necessary analyze the treatment options, and as an alternative to them, the use of Fecal Microbiotic Transplantation (TMF) in order to minimize these negative bacterium actions. CONCLUSION: It is remarkable that Fecal Microbiota Transplantation is an effective alternative to *Clostridium difficile* infected IBD patients, but your use, indication and viability should be more discussed.

KEYWORDS: Inflammatory bowel diseases. *Clostridium difficile* Infection. Fecal microbiota transplantation.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de patologias, as quais não tem etiologia bem definida, mas envolvem um componente desregulador do sistema imune da mucosa e disbiose da microbiota intestinal normal, e com grandes repercussões nas vidas dos indivíduos. (MAHARSHAK et al., 2018; NGUYEN et al., 2008; ZHOU et al., 2018).

Os principais tipos de DII, seriam Colite Ulcerativa (CU) e Doença de Chron (DC). Por se tratar de cronicidade, elas recidivam com certa frequência, e podem agravar a situação dos portadores. As principais manifestações clínicas incluem diarreia muco sanguinolenta, dor abdominal, febre, às vezes, constipação, e por serem condições recidivantes, ocorrem muitas hospitalizações desses pacientes, sobrecarregando o Sistema de Saúde. (ISSA et al., 2007; NGUYEN et al., 2008; ZEITZ et al., 2017; ZHOU et al., 2018).

De acordo com alguns estudos, pacientes portadores de DII possuem fator de risco adicional para infecção por *C. difficile*, pelo fato de fazerem uso de imunossupressores e serem pacientes recidivantes. Esses estudos ainda afirmam que a incidência de infecção por *Clostridium* nesses pacientes é maior quando comparada a população em geral. (ISSA et al., 2007; MAHARSHAK et al., 2018).

A ligação entre o portador de DII e essa bactéria foi estabelecida em estudos de

revisão, e o *Clostridium difficile* é uma bactéria anaeróbia gram-positiva, produtora de esporos, a qual produz enterotoxinas A e B. Em condições normais, essa bactéria não gera problemas nos pacientes, porém em situações patológicas ocorre um desequilíbrio e a ação de cepas patogênicas é exacerbada, induzindo os sintomas clínicos como a diarreia, colite pseudomembranosa, e em formas graves, megacólon tóxico, sepse, perfuração e morte. Essa relação entre eles pode significar um desfecho pior. Isso pode ser afirmado, devido a maior resistência do *Clostridium* aos antibióticos, necessidade de colectomia nesses pacientes, internações recorrentes, recorrência de infecções, e aumento das taxas de mortalidade. (MAHARSHAK et al., 2018; RODEMANN et al., 2007; ZEITZ et al., 2017; ZHOU et al., 2018).

A literatura vigente orienta que o tratamento para *C. Difficile* seja feito com Vancomicina ou Metronidazol. Mas, devido ao aumento da incidência, é necessário avaliar outras formas terapêuticas mais eficazes e inovadoras. Dessa forma, foi visto que está sendo bem discutido o uso de Transplante de Microbiota Fecal (TMF). (BAKKEN et al., 2011; ZEITZ et al., 2017).

O TMF, é uma técnica a qual um indivíduo previamente hígido irá doar parte da sua microbiota intestinal a um paciente portador de DII. O mecanismo exato deste método não é bem esclarecido, mas é evidente que restaura a diversidade e a estrutura da microbiota, e torna mais difícil a colonização por *C. Difficile*. (MESSIAS et al., 2018).

Dessa forma, é evidente a necessidade de fazer uma ampla discussão sobre esse assunto, a fim de promover uma ampla difusão acerca do manejo adequado e opções terapêuticas para esses pacientes.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa que tem o objetivo agrupar dados a fim de abordar os fatores de risco associados à infecção por *Clostridium difficile* em pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais e o transplante de microbiota fecal como tratamento.

Foi elaborado através de pesquisa realizada na base de dados Pubmed, a partir dos descritores: "inflammatory bowel disease"; (inflammatory bowel disease) AND *Clostridium difficile*; ((inflammatory bowel disease) AND *Clostridium difficile*) AND risk factor ((inflammatory bowel disease) AND *Clostridium difficile*) AND fecal microbiota transplantation; ((inflammatory bowel disease) AND *Clostridium difficile*) AND recurrence; inflammatory[Title] AND bowel[Title] AND disease[Title] AND clostridium[Title] AND difficile[Title] AND fecal[Title] AND microbiota[Title] AND transplantation[Title]; inflammatory[Title] AND bowel[Title] AND disease[Title] AND difficile[Title] AND recidivism[Title];

Dentre os critérios de inclusão há o idioma que foi exclusivamente artigos em Inglês, o ano compreendido entre 2010 a 2018 e pesquisas realizadas em humanos. Os critérios

de exclusão foram artigos de revisão, relato de caso e metanálise.

RESULTADOS

Os resultados obtidos com as buscas realizadas de acordo com a metodologia supracitada estão aqui descritos através do fluxograma e da tabela a seguir.

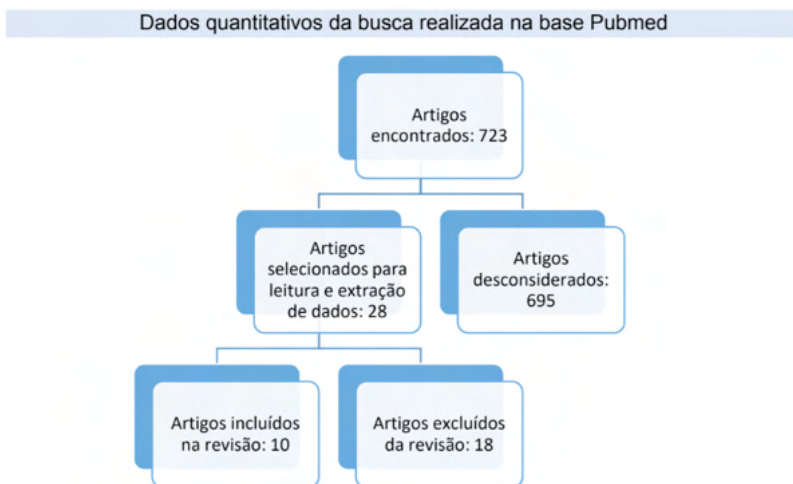


Figura 1: fluxograma referente à escolha dos artigos utilizados.

Procedência	Título	Autores	Publicação	DOI	Design de pesquisa	Amostra	Considerações
Pubmed	Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Single Center Experience.	Chin SM, Sauk J, Mahabamunige J, Kaplan JL, Hohmann EL, Khalili H.	Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr; 15(4):597-599.	10.1016/j.cgh.2016.11.028	Estudo clínico primário intervencional longitudinal prospectivo descritivo comparativo	35	O estudo analisou 35 pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais submetidos ao TMF devido à, no mínimo, duas ICD e acompanhados por até 8 meses após o procedimento. Os resultados mostraram que o TMF é seguro e eficaz, mas não proporciona melhorias significativas quando a doença está em atividade.
Pubmed	Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease.	Meighani A, Hart BR, Boungi K, Miller N, John A, Ramesh M.	Dig Dis Sci. 2017 Oct; 62(10):2870-2875.	10.1007/s10220-017-4580-4	Estudo clínico primário observacional longitudinal retrospectivo analítico controlado	201	O presente estudo concluiu que o TMF possui taxas significativas de sucesso no tratamento de infecções recorrentes ou refratárias por Clostridium difficile em pacientes portadores de DII, desde que bem controladas.
Pubmed	Clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease.	Maharshak N, Barzilay I, Zinger H, Hod K, Dotan I.	Medicine (Baltimore). 2018 Feb; 97(5):9772.	10.1097/MD.00000000000009772	Estudo clínico primário observacional longitudinal retrospectivo analítico controlado	311	De acordo com este trabalho, a incidência de ICD em pacientes com DII é 3 vezes maior que na população em geral, 3 vezes maior na RCU e 2 vezes maior na DC. Conclui-se que a internação recente nos últimos 2 meses e o uso de antiácidos são fatores de risco significativos para essa ICD. Ademais, concluíram que a colite pseudomembranosa não piorou o prognóstico desses pacientes, tendo o tempo de internação números semelhantes entre o grupo controle e o grupo infectado. Entretanto, sua ocorrência pode intensificar a gravidade da doença crônica ou até mesmo desencadear sua exacerbação.

Pubmed	Inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection: contrasting views of international clinical professionals.	Stallmach A, Anttila VJ, Hell M, Gwynn S, Merino-Amador P, Petrosillo N, Raciil Z, Wamen T, Wernisch C, Wilcox M.	Z Gastroenterol. 2018 Feb.	10.1055/s-0044-100045	Estudo clínico primário transversal	422	Este estudo compara opiniões de médicos de diferentes especialidade, incluindo os infectologistas, acerca da relação entre doenças inflamatórias intestinais e infecção por Clostridium difficile. Concluiu-se que há um baixo reconhecimento espontâneo para os fatores de risco acerca da infecção causada pelo Clostridium difficile, tendo opiniões controversas sobre a intensificação da terapia imunossupressora na ausência de melhora clínica dessa condição em pacientes portadores de DII.
Pubmed	Recurrence of Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: The RECIDIVISM Study.	Razik R, Rumman A, Bahreini Z, McGeer A, Nguyen GC.	Am J Gastroenterol. 2016 Aug;111(8):1141-6	10.1038/ajg.2016.187	Estudo clínico primário observacional longitudinal retrospectivo descritivo	603	De acordo com o estudo, a infecção recorrente por Clostridium difficile aconteceu em 32% nos pacientes acometidos por inflamações intestinais crônicas e em 24% nos pacientes sem doenças crônicas intestinais, principalmente por reinidência tardia (após 6 meses). Afirma-se que antibioticoterapia recente e o uso de ácido 5-aminossalicílico, de esteróides e de terapia biológica são considerados fatores de risco para ICD em pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais, bem como o tipo dessas afecções priorizando a DC.
Pubmed	Higher Incidence of Clostridium difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease.	Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, Bernstein CN.	Gastroenterology. 2017 Aug;153(2):430-438.	10.1053/j.gastro.2017.04.044.	Estudo clínico primário intervencional longitudinal retrospectivo analítico	84.943	O artigo verificou que indivíduos diagnosticados com DII (DC mais prevalente que RCJU) têm 4,8 vezes mais chance de contrair ICD, são mais jovens (média de 30 anos) e têm mortalidade aumentada que indivíduos sem essas afecções crônicas. A partir desse estudo, observou-se que pacientes com DII em exposição à corticosteróides, infliximabe ou adalimumabe, metronidazol, internações hospitalares, maiores consultas ambulatoriais, inflamação crônica intestinal diagnosticada recentemente e comorbidades mais elevadas aumentam o risco para ICD.
Pubmed	Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection.	Mattila E1, Uustalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurni H, Ristikankare M, Moilanen V, Salminen K, Seppälä M, Mattila PS, Anttila VJ, Arkkila P.	GASTROENTEROLOGY. 2012;142:490-496	10.1053/j.gastro.2011.11.037	Estudo clínico primário intervencional longitudinal retrospectivo analítico	70	De acordo com o estudo, verifica-se a eficácia do TFM, por meio de colonoscopia, para casos de infecção recorrente por Clostridium difficile (ICDR). O estudo analisou 70 pacientes com CDRI que foram tratados com TFM e acompanhados por 1 ano. 66 dos 70 pacientes (94%) foram recuperados. Em um estudo anterior, dos mesmos autores, verificou-se que o tratamento de ICDR com o uso de metronidazol alcançou taxa de efetividade de 55% e 56% com o uso de Clostridium difficile soro imune. Portanto, ressalta-se a maior taxa de cura da TFM, em relação ao uso de fármacos.
Pubmed	Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease.	Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri SM, Blumenkehl M, Rex D, Mellow M, Kaur N, Sokol H, Cook G, Hamilton MJ, Phelps E, Sipe B, Xu H, Allegretti JR.	Inflammatory Bowel Diseases, Volume 22, Issue 10, 1 October 2016, Pages 2402-2409	10.1097/MIB.0000000000000908	Estudo clínico primário observacional longitudinal retrospectivo descritivo controlado	67	Um estudo multicêntrico realizado em 8 locais acompanhou 67 pacientes portadores de DII, infectados por Clostridium difficile, os quais receberam TFM. Dos 67 pacientes, 42 faziam uso de imunossupressores e 39 apresentavam DII na forma ativa. No primeiro transplante de microbiota fecal 53 (79%) pacientes foram bem sucedidos no tratamento e dentre os 14 restantes, 13 alcançaram sucesso no tratamento da CDII ou por nova TFM e/ou uso de antibióticos. Esses dados revelam o elevado grau de efetividade do TFM, independente de fatores como uso de imunossupressores ou atividade da doença.
Pubmed	Rising Incidence of Intestinal Infections in Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Analysis.	Barber GE, Hendler S, Okafor P, Limsui D, Limketkai BN.	Inflamm Bowel Dis. 2018 May 2	10.1093/ibd/izy096	Estudo clínico primário observacional longitudinal retrospectivo descritivo	4.030.620	O estudo envolve a análise de um banco de dados de internações nos EUA, e retira dados sobre internações de pacientes com DII e suas complicações. Entre elas, a ICD. O estudo correlaciona esses dados, e verifica o aumento na incidência, mortalidade e a necessidade de ampliar a prevenção contra esse patógeno.

Pubmed	Incidence and risk factors of <i>Clostridium difficile</i> infection in patients with inflammatory bowel disease.	Stoica O, Trifan A, Cojocariu C, Griteanu I, Maxim R, Stanciu MC.	O, A, C, I, R, 6.	Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2015 Jan-Mar;119(1):81-	NR	Estudo clínico primário observacional longitudinal retrospectivo descritivo	78	Segundo o estudo, a ICD é responsável por aumentar a incidência anual de infecções hospitalares entre 1998 e 2014, além de provocar internações mais longas, maiores taxas hospitalares e maior mortalidade. Observou-se que a associação da colite pseudomembranosa progrediu de 7,8 para 32,1 por 1.000 hospitalizações por DC e de 23,0 para 84,7 por 1.000 hospitalizações por RCU. Ademais, analisou-se maior taxa de mortalidade em pacientes com DII internados por ICD que em pacientes sem infecções associadas, sendo mais significativa em casos de RCU do que em DC.
--------	---	---	-------------------	--	----	---	----	--

Legenda: NR = Não relatado; DII = Doenças Inflamatórias Intestinais; ICD = Infecção por *Clostridium difficile*; DC = Doença de Chron; RCU = Retocolite Ulcerativa.

Dados qualitativos dos artigos selecionados para leitura e extração de dados.

DISCUSSÃO

Durante o trabalho foram escolhidos 19 artigos na base de dados do pubmed. Dentre estes artigos, foram selecionados 11 artigos para serem usados nos resultados, sendo excluídos dos resultados os artigos de revisão e de meta-análise. Ao estudar os 11 artigos determinados, 100% destes demonstraram que a incidência de *Clostridium difficile* é maior em pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais (DII). Ademais, pacientes que receberam transplante de órgãos, pacientes oncológicos em quimioterapia, também possuem maior incidência desta infecção. A maioria dos artigos, associa o aumento da incidência de infecção por *Clostridium difficile* nos pacientes com DII, à disbiose causada pelos antibióticos e ao uso de medicamento imunossupressores. A disbiose intestinal consiste em um desequilíbrio da flora bacteriana, entre microrganismos benéficos e patogênicos, por destruição da flora bacteriana fisiológica, devido ao uso de antibióticos. Nesse desequilíbrio ocorre alteração da absorção de nutrientes, vitaminas, inativação de enzimas digestivas, prejuízos na digestão, entre outros. (MAHARSHAK, N. et al. 2018. RAZIK, R. et al. 2016).

De acordo com a literatura, o desenvolvimento da infecção por *Clostridium difficile* possui como fatores de risco, principalmente, as internações hospitalares e o uso de antibióticos. Observamos que o aumento da incidência e da severidade da contaminação por *Clostridium difficile* é atribuído, principalmente, ao tratamento refratário utilizado por pacientes com doenças inflamatórias intestinais. A maioria dos casos leves a moderados, são casos sintomáticos e, muitas vezes, mais difíceis de serem diagnosticados, pois podem ser confundidos com casos comuns de diarreia infecciosa. Os casos graves são minoria e podem evoluir com sintomas eletrolíticos e de desidratação. A infecção por *Clostridium difficile* pode complicar a evolução da doença inflamatória intestinal, provocando recaídas da DII, causadas, na maioria dos casos, por uso prolongado de antibióticos, uso prolongado de corticosteróides, hospitalizações e cirurgias.(SONG, Y. et al. 2013. FISHER, M. et al.

2016. STALLMACH, A. et al. 2018).

A partir dos artigos selecionados para análise do presente estudo, 5 artigos abordaram a eficácia do transplante da microbiota fecal (TMF) para tratamento de pacientes que apresentam infecção por *Clostridium difficile* em pacientes com Doença inflamatória intestinal (DII). O TMF é uma alternativa eficaz de tratamento para aqueles pacientes que apresentam infecção por *C. difficile* recorrente, principalmente os que apresentam em associação DII, já que esta é um fator de risco para a recorrência da infecção.

A maioria dos estudos analisados mostraram uma eficácia de cura de aproximadamente 90% dos pacientes, sendo justificada principalmente pelo restabelecimento da estrutura e funcionalidade da microbiota dos pacientes e, conseqüente, redução da infecção. Além desse fator positivo fisiológico, outro benefício é que o TMF possui baixo custo, pois não requer cuidados intensivos ou monitoramento, e pode ser feito em hospitais que não sejam centro de referência, além de ser bastante disponível e seguro.(PATHAK, R et al. 2014) Geralmente, a indicação para este tratamento é após a terceira recidiva da infecção.(FISCHER, M. et al. 2016).

Ianiro et al. em uma revisão de literatura, a qual resumiu o resultado de 133 pacientes com doença inflamatória intestinal que participaram do tratamento com TMF, e foi observado que houve uma redução dos sintomas em 71% desses pacientes.

No entanto, existem nesses mesmos artigos que apontam benefícios, casos de efeitos adversos ou de não ineficácia no tratamento, mas é apenas uma parcela muito pequena dos pacientes. Em um estudo publicado em 2017, por Alireza Meighan al et. contrastou a eficácia do TMF para pacientes sem DII e a possibilidade de falha desse tratamento para pacientes em alguns com DII descontrolada – apenas 1,5% do total de paciente da amostra que falhou (5 pacientes) apresentavam essa condição e, ainda nem sabiam que apresentavam doença inflamatória intestinal, portanto não recebeu nenhum tratamento prévio. Sendo essa falha justificada pela imunossupressão crônica do paciente nessa condição é associada a uma não padronização de protocolos para doadores, por exemplo, o que pode afetar o sucesso do tratamento. Apesar deste contraste, ainda assim 75% dos pacientes estudados neste artigo tiveram um bom prognóstico após o tratamento de transplantes de microbiota fecal, principalmente para aqueles pacientes que apresentam falha na antibioticoterapia – com uso de vancomicina - que até então é o tratamento padrão. No artigo, deixa claro que apesar de ter acontecidos falhas em alguns dos pacientes estudados, essa falha não foi significativa devido ao tamanho do estudo em relação à população geral.(MEIGHANI, A. et al. 2017).

Apesar de ser uma ótima opção de tratamento para infecção por *C. difficile* recorrente, principalmente em pacientes com DII, o tratamento de transplante de microbiota fecal ainda não é muito bem aceito pelas pessoas, pois a ideia de doação das fezes não é visto como algo nobre, quanto a doação de um órgão. Então torna-se necessário, explicar a importância dessa doação e a eficácia do tratamento para que se torne mais fácil a

aceitação deste tratamento, que tem se mostrado mais eficaz que o tratamento padrão atual. (PATHAK, R et al. 2014).

CONCLUSÃO

Dessa forma, é evidente que o Transplante de Microbiota Fecal é uma boa alternativa a pacientes portadores de DII, uma vez que é notória a redução de sintomas, principalmente, em pacientes refratários. Porém, é um tratamento que necessita ser elucidado aos pacientes, pois a maioria não tem conhecimento dessa técnica.

Além disso, existe uma insegurança quanto ao seu uso, devido a protocolos institucionais não regulamentados. Apesar de a técnica, ser evidentemente, eficaz nesses pacientes, o seu manejo correto só será viável perante a divulgação de seus resultados positivos, adequação de protocolos, e aceitação dos profissionais e dos pacientes.

O presente trabalho não visa definir um modelo único de tratamento para tal, apenas ampliar a discussão a respeito do tema e fomentar novos estudos de maior poder estatístico, uma vez que apesar de ser uma técnica promissora, ainda faltam relatos de indicações claras, viabilidade e descrição adequada.

REFERÊNCIAS

BAKKEN, J. S. et al. Treating *Clostridium difficile* Infection with Fecal Microbiota Transplantation.

Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, v. 9, n. 12, p. 1044–1049, dez. 2011.

BARBER, G. E. et al. Rising Incidence of Intestinal Infections in Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**, 2 maio 2018.

FISCHER, M. et al. Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 10, p. 2402–2409, 2016.

ISSA, M. et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 5, n. 3, p. 345–351, mar. 2007.

MAHARSHAK, N. et al. *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and prognosis. **Medicine**, v. 97, n. 5, p. e9772, fev. 2018.

MATTILA, E. et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. **Gastroenterology**, v. 142, n. 3, p. 490–496, mar. 2012.

MEIGHANI, A. et al. Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 62, n. 10, p. 2870–2875, 2017.

MESSIAS, B. A. et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection: state of the art and literature review. **Revista do Colegio Brasileiro De Cirurgioes**, v. 45, n. 2, p. e1609, 2018.

NGUYEN, G. C. et al. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 103, n. 6, p. 1443–1450, jun. 2008.

PATHAK, R. et al. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection using fecal microbiota transplantation. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 7, p. 1–6, 27 dez. 2013.

RAZIK, R. et al. 594 Recurrence of *Clostridium difficile* Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease - The RECIDIVISM Study. **Gastroenterology**, v. 148, n. 4, p. S-115, 1 abr. 2015.

RODEMANN, J. F. et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 5, n. 3, p. 339–344, mar. 2007.

SINGH, H. et al. Higher Incidence of *Clostridium difficile* Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, v. 153, n. 2, p. 430- 438.e2, 2017

SONG, Y. et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. **PloS One**, v. 8, n. 11, p. e81330, 2013.

STALLMACH, A. et al. Inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection: contrasting views of international clinical professionals. **Zeitschrift für Gastroenterologie**, 9 fev. 2018.

STOICA, O. et al. Incidence and risk factors of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. **Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi**, v. 119, n. 1, p. 81–86, mar. 2015.

ZEITZ, J. et al. Patients' views on fecal microbiota transplantation: an acceptable therapeutic option in inflammatory bowel disease? **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 29, n. 3, p. 322–330, mar. 2017.

ZHOU, F. et al. Mice with Inflammatory Bowel Disease are Susceptible to *Clostridium difficile* Infection With Severe Disease Outcomes. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 24, n. 3, p. 573–582, 15 fev. 2018.

REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS DO USO DE CLONIDINA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE MEMBROS INFERIORES

Data de aceite: 01/09/2021

Mariana Roso de Andrade

Médica Residente em Anestesiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro Uberaba, MG - Brasil

Anna Glória Fonseca Teodoro

Médica Residente em Anestesiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro Uberaba, MG - Brasil

Fernando Pimenta de Paula

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro Uberaba, MG - Brasil

Ariete Patrícia da Silva

Médica Anestesiologista. Professora Auxiliar da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM Uberaba, MG – Brasil

Luciano Alves Matias da Silveira

Médico Anestesiologista. Professor Assistente da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM Uberaba, MG – Brasil

Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia (Departamento de Cirurgia) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM.

RESUMO: A clonidina, agonista seletivo dos receptores α_2 adrenérgicos, empregada como medicação pré-anestésica e na anestesia geral, é um adjuvante dos anestésicos locais para a realização de bloqueios espinhais amplamente utilizado. Apresenta como vantagens a melhora da qualidade do bloqueio e o prolongamento da anestesia e da analgesia pós-operatória, porém pode aumentar a incidência de hipotensão arterial e bradicardia. Sua associação com a bupivacaína hiperbárica para a realização de cirurgias de membros inferiores com garroteamento tem sido rotineira na prática clínica. O garrote pneumático é utilizado em procedimentos cirúrgicos ortopédicos a fim de minimizar a perda sanguínea e manter o campo cirúrgico claro e seco. Após a sua desinsuflação, pode haver hipotensão severa, bradicardia e mais raramente parada cardiorrespiratória. O objetivo deste estudo é avaliar as respostas hemodinâmicas após a desinsuflação do garrote em cirurgias de membros inferiores sob raquianestesia, com diferentes doses de clonidina, na tentativa de se estabelecer uma dose mais segura para a anestesia nesses procedimentos ortopédicos. Foram aleatoriamente alocados 72 pacientes em um dos seguintes grupos (G), de acordo com a dose de clonidina utilizada: G1 (n=20): placebo; G2 (n=18): clonidina na dose de 37,5 mcg; G3 (n=19): clonidina na dose de 75 mcg e G4 (n=15): clonidina na dose de 150mcg. Esses foram avaliados quanto as alterações hemodinâmicas em diferentes momentos, após o desgarroteamento dos membros inferiores. Os grupos se comportaram de forma semelhante em relação à idade, IMC, sexo. O G1 apresentou

valores de PAS, PAD e PAM estatisticamente superior aos outros grupos, em todos os momentos analisados. As alterações hemodinâmicas observadas neste estudo foram semelhantes entre as diferentes doses de clonidina analisadas.

PALAVRAS-CHAVE: Clonidina; anestesiologia; ortopedia.

1 | INTRODUÇÃO

A clonidina, inicialmente introduzida na prática clínica como descongestionante nasal e depois como anti-hipertensivo, começou a ser utilizada por anestesiológicos europeus em 1990 (ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000, FONSECA; OLIVEIRA, 2001). Trata-se de um composto imidazólico, agonista seletivo dos receptores α_2 adrenérgicos, capaz de promover sedação, hipnose e analgesia. Além de ser empregada como medicação pré-anestésica e na anestesia geral, a clonidina é um adjuvante dos anestésicos locais para a realização de bloqueios espinhais amplamente utilizado (OLIVEIRA, NOGUEIRA, 2012, CANGIANI et al, 2012, ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000, FONSECA; OLIVEIRA, 2001). Apresenta como vantagens a melhora da qualidade do bloqueio e o prolongamento da anestesia e da analgesia pós-operatória, porém pode aumentar a incidência de hipotensão arterial e bradicardia. (ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000, FONSECA; OLIVEIRA, 2001, OLIVEIRA; NOGUEIRA, 2012, LARSEN et al, 1998).

A associação de clonidina e bupivacaína hiperbárica para a realização de cirurgias de membros inferiores com garroteamento tem sido rotineira na prática clínica. No entanto, ainda não se demonstrou qual dose de clonidina se relaciona a menores alterações hemodinâmicas (CANGIANI et al, 2012). O garrote pneumático foi usado em uma cirurgia pela primeira vez em 1904, por Harvey Cushing (WELLING et al, 2012) Desde então, ele é comumente utilizado em procedimentos cirúrgicos ortopédicos de membros inferiores, a fim de minimizar a perda sanguínea e manter o campo cirúrgico claro e seco, melhorando a visualização das estruturas anatômicas pelo cirurgião. (CHENG, CHIEN, CHEN, 2003, MARUYAMA et al, 2004, ESTEBE et al, 1996). Entretanto, seu uso implica em repercussões fisiopatológicas, tanto no momento em que é insuflado, quanto no momento de sua retirada. Após a sua desinsuflação, ocorre liberação de metabólitos pelo membro isquêmico e redistribuição do volume circulante ao membro garroteado e agora vasodilatado, o que pode causar hipotensão severa, bradicardia e mais raramente parada cardiorrespiratória. (ROMANEK; HAMAJI; KURIKI, 2012, MARUYAMA et al, 2004, HUH et al, 2012). O anestesiológico tem um papel fundamental na manutenção da estabilidade cardiovascular, sendo que a maioria desses procedimentos são realizados sob raquianestesia.

Hipoteticamente, doses mais baixas de clonidina se relacionam a menores alterações hemodinâmicas após a retirada do garrote. Sendo assim, o objetivo deste estudo é avaliar as respostas hemodinâmicas após a desinsuflação do garrote em cirurgias de membros inferiores sob raquianestesia, com diferentes doses de clonidina, na tentativa de se

estabelecer uma dose mais segura para a anestesia nesses procedimentos ortopédicos.

2 | METODOLOGIA

Participaram do estudo 72 pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA 1 ou 2, com idade entre 18 e 58 anos, escalados para cirurgias ortopédicas de membros inferiores, com garroteamento dos mesmos. Os pacientes foram inicialmente liberados para o procedimento, após passarem por avaliação pré-anestésica no Ambulatório Maria da Glória da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, onde assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando em participar da pesquisa.

Foram excluídos da pesquisa pacientes que se recusaram a participar da mesma, ou a receber raquianestesia. Foram excluídos também portadores de doenças no sistema cardiovascular, neurológicas, hepatorenais, psiquiátricas, ou em uso de medicações que pudessem interferir na análise dos resultados. Não foi prescrita medicação pré-anestésica. Ao serem admitidos na sala de cirurgia, os pacientes receberam inicialmente venóclise no membro superior com cateter de calibre 20G, e monitorização com oximetria de pulso, cardioscopia nas derivações DI e DII e pressão arterial não invasiva no membro superior contrário ao acesso venoso, com frequência de aferição a cada 5 minutos. Antes da realização da anestesia, os pacientes foram aleatoriamente alocados com a abertura de envelopes fechados, em um dos seguintes grupos (G), de acordo com a dose de clonidina utilizada: G1 (n=20): placebo (água destilada); G2 (n=18): clonidina na dose de 37,5 mcg; G3 (n=19): clonidina na dose de 75 mcg e G4 (n=15): clonidina na dose 150mcg. Foram sedados com midazolam 5 mg para a realização da raquianestesia que foi realizada no interespaço L3-L4. O anestésico utilizado foi a bupivacaína hiperbárica, na dose de 15 mg associada a diferentes doses de clonidina, conforme o grupo, e água destilada para obter o mesmo volume final da solução a ser injetada. Após a realização do bloqueio espinhal, os pacientes foram mantidos em decúbito dorsal horizontal, no qual o paciente foi submetido à cirurgia em questão. Os pacientes receberam como hidratação um bolus inicial de solução de ringer lactato na dose de 5 ml/kg antes da realização da raquianestesia e, em seguida, uma dose de manutenção de 5 ml/kg. Foram analisados os seguintes parâmetros: (1) idade, sexo, peso, altura e IMC; (2) ocorrência de hipotensão arterial durante a cirurgia, que foi avaliada de acordo com o critério: igual ou acima de 30% da pressão arterial sistólica (PAS) inicial ou PAS inferior a 90 mmHg. As hipotensões foram tratadas inicialmente pelo aumento da infusão da solução Ringer lactato e, quando necessário, com sulfato de efedrina (5 a 10 mg) por via endovenosa; (3) ocorrência de bradicardia durante a cirurgia, que foi avaliada de acordo com o critério: frequência cardíaca menor que 50 batimentos por minuto (bpm). Nas situações em que esta foi igual ou menor que 45 bpm ou quando houve instabilidade hemodinâmica, foi utilizado sulfato de atropina (0,5 mg) por via endovenosa; (4) ocorrência de hipotensão arterial de acordo com o item 2, após 1, 3, 5, 7 e 10 minutos da retirada do

garrote dos membros inferiores; e (5) ocorrência de bradicardia de acordo com o item 3, após 1, 3, 5, 7 e 10 minutos do desgarroteamento dos membros inferiores.

Os objetivos foram alcançados a partir de uma análise descritiva (frequências e medidas descritivas de centralidade e dispersão). Utilizou-se o programa SPSS para análises multivariadas. Quanto às variáveis numéricas, as comparações entre os grupos foram feitas a partir da ANOVA one way. As características hemodinâmicas foram comparadas em cada grupo, entre os diversos momentos, a partir da ANOVA – medidas repetidas. Na análise das variações dos valores de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foi utilizado o teste de comparações múltiplas de Huynh- Feldt e o teste de comparações pareadas de Bonferroni. Com relação a avaliação das variações na frequência cardíaca e na pressão arterial média foi utilizado o teste de comparações múltiplas de Greenhouse-Geisser e o teste de comparações pareadas de Bonferroni. A normalidade foi verificada a partir do teste Kolmogorov – Smirnov e Shapiro Wilk, e a homogeneidade das variáveis a partir do teste de Bartlett. O nível de significância de 5% foi considerado para todos os testes.

3 | RESULTADOS

A amostra estudada foi composta por 72 pacientes, os quais foram distribuídos em 4 grupos conforme as doses utilizadas. Participaram da pesquisa 81,9% (59) pacientes do sexo masculino e 18% (13) do sexo feminino, sendo que a distribuição entre os gêneros foi semelhante entre os grupos. A idade dos pacientes apresentou mediana de 32 anos, com valores entre 18 e 58 anos. Quanto a medida do IMC, 32% (23) dos pacientes foram classificados como adequados, 46% (33) como sobrepeso e 22% (16) divididos entre Obesidade Grau 1 e 2. Os grupos se comportaram de forma semelhante em relação à idade, IMC e sexo.

Quanto às variáveis hemodinâmicas, não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) nos valores de PAS (pressão arterial sistólica), PAD (pressão arterial diastólica), PAM (pressão arterial média) e FC (frequência cardíaca) no início da cirurgia nos grupos estudados. Após a retirada do garrote do membro inferior foram verificadas as aferições de PAS, PAD, PAM e FC nos momentos 1, 3, 5, 7 e 10 minutos.

Na análise comparativa dos valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) de acordo com as doses de clonidina observou-se que houve diferença significativa ($p < 0,05$) dos valores de PAS entre o 5º e o 10º minutos após a retirada do garrote. Há queda dos níveis da PAS do 1º ao 5º minuto, com posterior elevação dos valores a partir do 7º minuto (Figura 1). Com relação às doses utilizadas, houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo G1 (placebo) com relação aos outros, os níveis de pressão sistólica do grupo placebo foram maiores comparados aos demais grupos (Tabela 1). Não foram observadas diferenças nos valores de PAS entre as doses de 37,5; 75 e 150 mcg de clonidina (Figura 2).

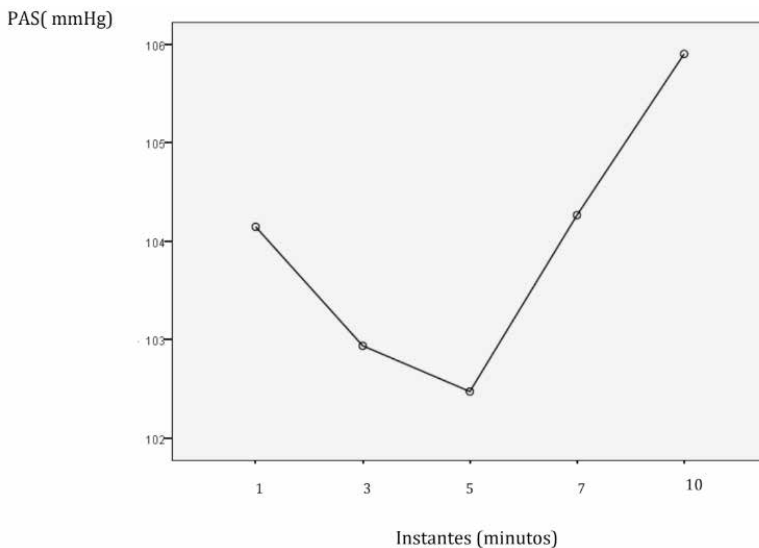


Figura 1: Gráfico de PAS por instante.

Comparação entre doses:		IC 95%
0 mg x 37,5mg	p: 0,021	[1,144-21,336]
0 mgx 75mg	p: 0,001	[5,064-24,974]
0mgX150mg	p: 0,000	[7,506-28,734]

Tabela1. Análise estatísticas dos valores de PAS de acordo com a dose.

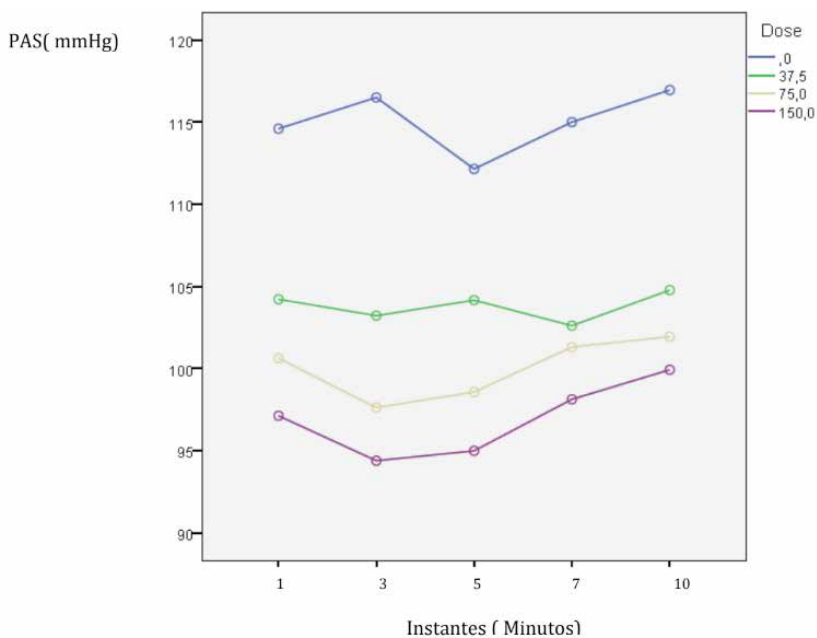


Figura 2 - Gráfico PAS x Instante x Dose.

Com relação a variável Pressão Arterial Diastólica (PAD) houve diferença estatística entre as doses, de forma que o grupo placebo apresentou maiores níveis de PAD com relação aos outros grupos ($p < 0,05$) (Tabela 2). Com relação ao tempo após a retirada do garrote observou-se que os valores de PAD no 10º minuto são significativamente maiores; ocorre redução dos níveis pressóricos até o 5º minuto e posterior elevação dos valores de PAD (Figura 3).

Comparação entre doses		IC 95%
0 mg x 37,5mg	p: 0,029	[0,696-19,978]
0mgx75mg	p: 0,014	[1,553-20,566]
0mgx150mg	p: 0,000	[7,454-27,726]

Tabela 2: Análise estatísticas dos valores de PAD de acordo com a dose.

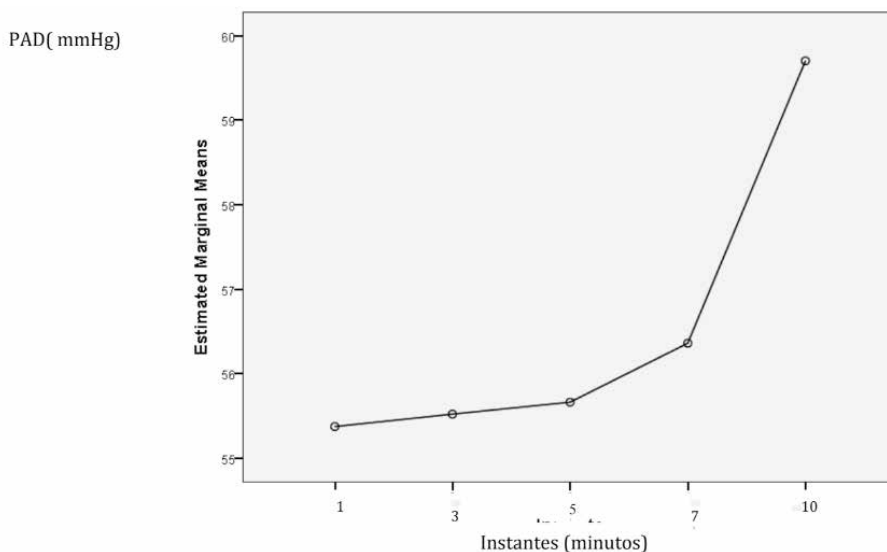


Figura 3 - Gráfico de PAD x Instante.

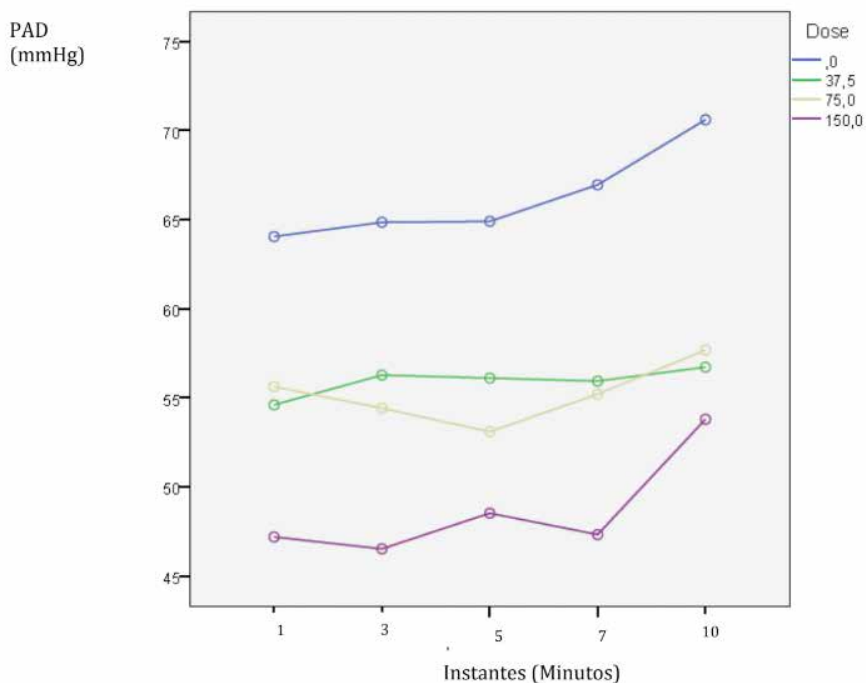


Figura 4 - Gráfico PAD X Instante X Dose.

Ao analisar os valores de Pressão Arterial Média de acordo com a dose de clonidina e com o instante após a retirada do garrote constatou-se uma diferença significativa ($p < 0,05$) dos níveis de PAM entre o grupo G1 (água destilada) e os outros grupos (Tabela 3). Os valores de PAM são mais altos no grupo de pacientes que não utilizou clonidina na raquianestesia. Entre os outros três grupos não houve diferença significativa dos valores de PAM ($p > 0,05$), ou seja, as variações pressóricas são semelhantes no uso das doses de 37,5 mg, 75mg e 150 mg. (Figura 5). Comparando os níveis de PAM de acordo com o instante após a retirada do garrote, há diferença significativa entre o 3º minuto e o 5º minuto com o 10 minuto ($p < 0,05$). Observa-se que há menores valores de PAM no 3º e 5º minutos com posterior elevação dos níveis pressóricos após o 7º minuto. Não houve diferença significativa dos níveis pressóricos entre o sétimo e o décimo minutos. Entre o 1º e o 10º minutos não houve diferença significativa com $p < 0,05$, todavia o valor de p ficou próximo de ser significante $p = 0,062$. (Figura 6).

Comparação entre doses		IC 95%
0 mg x 37,5mg	$p: 0,003$	[2,932-20,708]
0mgx75mg	$p: 0,001$	[4,240-21,768]
0mgx150mg	$p: 0,000$	[8,843-27,531]

Tabela 3 : Análise estatísticas dos valores de PAM de acordo com a dose.

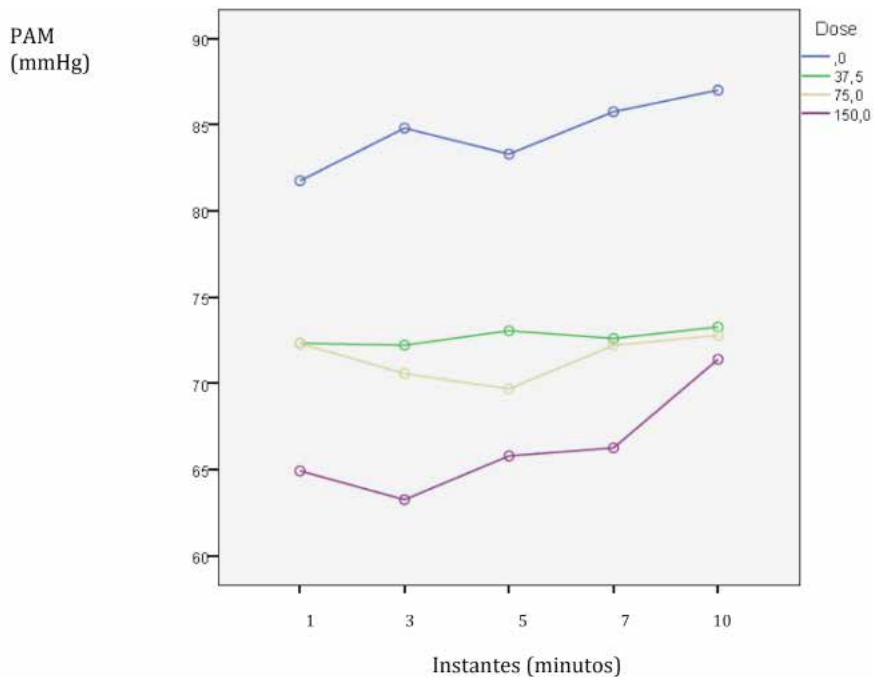


Figura 5 - Gráfico PAM X Instante X Dose.

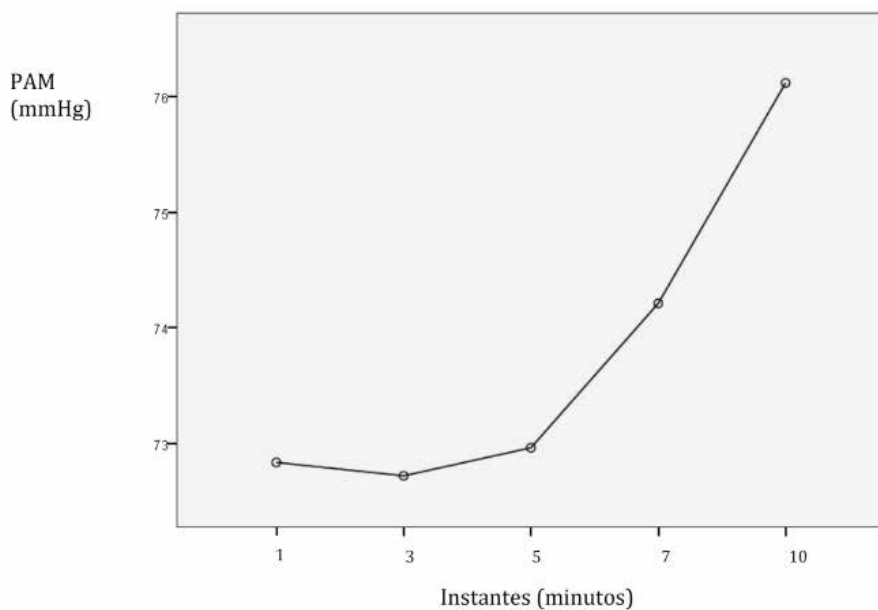


Figura 6 - Gráfico de PAM x Instante.

Analisando o parâmetro frequência cardíaca nos diferentes instantes (Figura 7), constatou-se que os valores de FC foram mais elevados nos instantes 1 e 3 min após

retirada do garrote ($p < 0,05$). Observou-se também diferenças significativas entre instantes e doses; no grupo placebo ocorreu queda dos valores da FC após 1, 3 e 5 minutos da retirada do garrote com posterior tendência a elevação dos valores com 7 e 10 minutos. Enquanto, no grupo que recebeu dose de 150 mcg houve uma tendência a queda constante dos valores de FC do instante 1 ao 10 minuto pós retirada do garrote. Nas doses de 37,5 e 75 mcg as alterações da FC foram sutis com leve tendência a diminuição dos valores (Figura 8).

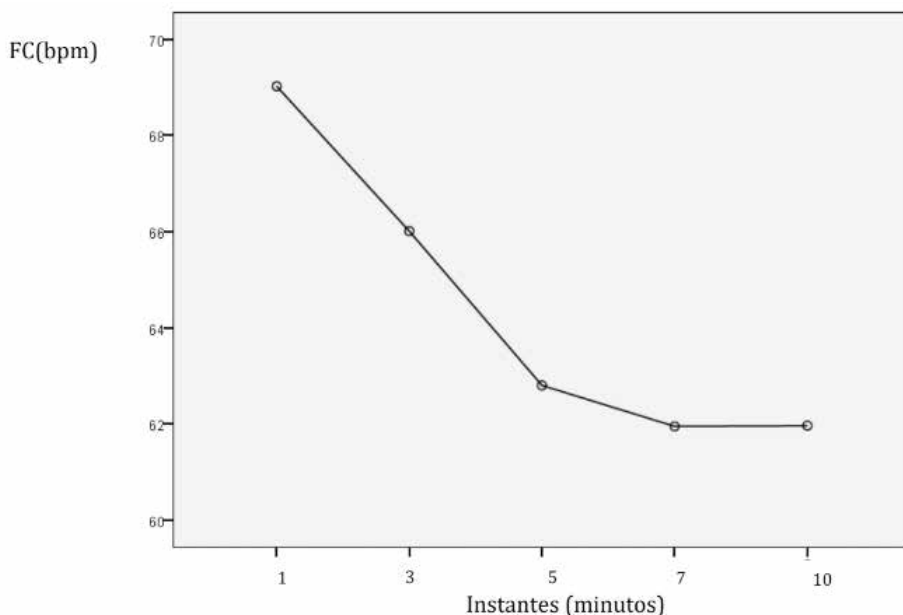


Figura 7 - Gráfico de FC X Instante.

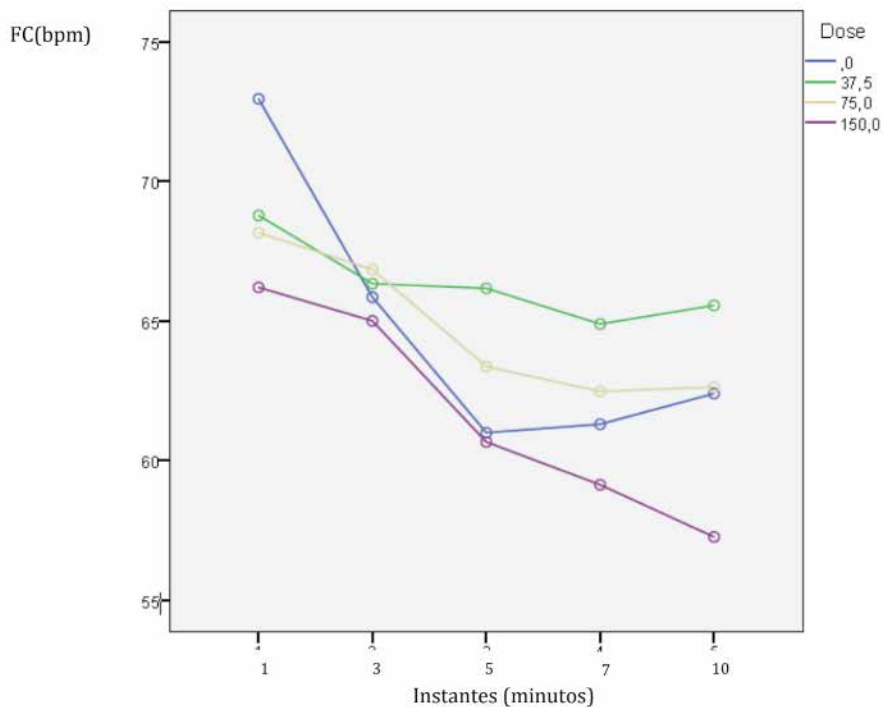


FIGURA 8: Gráfico FC X INSTANTE X DOSE.

4 | DISCUSSÃO

Sabe-se que o uso de clonidina como adjuvante dos anestésicos locais no bloqueio subaracnóideo provoca ativação dos receptores alfa-2 pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas, causando inibição da exocitose de noradrenalina. Além disso, possui um efeito simpaticolítico sobre o tronco cerebral e a medula espinhal levando a uma redução significativa dos níveis de noradrenalina circulante e estimulando o fluxo parassimpático (NAGAPPA S. et al, 2018; ROSO et al, 2005; FONSECA; OLIVEIRA, 2001; MARUYAMA et al, 2004). Sendo assim, diversos estudos demonstraram diminuição significativa dos níveis de pressão arterial (PA) e FC em pacientes nos quais foi feita a administração intratecal ou via oral (VO) de clonidina (KAMBAYASHI T. et al, 2000; SINGH et al, 1994, LARSEN et al, 1998).

A estimulação dos receptores alfa-2 pela clonidina faz com que ocorra uma redução da resistência periférica, da pressão arterial, da liberação de noradrenalina, reduza a atividade elétrica cerebral e a resposta cortical aos estímulos algícos, diminuindo a necessidade de outras drogas anestésicas. A clonidina possui diversas propriedades que a tornam um bom adjuvante durante o manejo intraoperatório dos pacientes.

Nosso trabalho demonstrou, a partir da caracterização da amostra estudada, que

os grupos se comportaram de forma semelhante em relação à idade, IMC, sexo, pressão de garrote, tempo de garrote e duração da cirurgia. Portanto, os dados apresentados não sofreram influência dessas variáveis. Quanto às repercussões hemodinâmicas, constatou-se uma redução significativa das variáveis PAS, PAD e PAM quando foi utilizada clonidina na raquianestesia, o que corrobora com os dados da literatura e confirma a ação simpaticolítica da clonidina. Este estudo concorda com Singh, 1994 e Larsen, 1998, no que diz respeito ao efeito hipotensor da clonidina, que é mais pronunciado quando esta é utilizada por via subaracnóidea, o que provavelmente promove maiores concentrações no sistema nervoso central (FONSECA; OLIVEIRA, 2001).

A frequência cardíaca é reduzida em graus variáveis após a administração dos agonistas alfa-2 adrenérgicos. Essa ação pode ser justificada pela redução da excitose da noradrenalina e pelo efeito simpaticolítico da clonidina sobre o sistema nervoso central. Nesse estudo, demonstrou-se que o uso da clonidina via subaracnóidea promove uma tendência a redução dos níveis da frequência cardíaca mais pronunciados comparados aos outros grupos o que vai de acordo com os dados da literatura sobre os efeitos dessa medicação.

Apesar do desgarrateamento dos membros inferiores ser uma causa conhecida de hipotensão arterial e bradicardia, devido à liberação de metabólitos pelo membro isquemiado e posterior reperfusão, neste trabalho não houve diferenças significativas entre os tempos de garrote dos diversos procedimentos cirúrgicos (ROMANEK; HAMAJI; KURIKI, 2012, MARUYAMA et al, 2004, HUH, ET AL, 2012).

APOIO FINANCEIRO

Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU) e Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

ALVES T, J BRAZ, P VIANNA. α 2-agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. Revista Brasileira de Anestesiologia, 50(5), p.396-404, 2000.

CANGIANI L. M., et al. Anestesia subaracnóidea. In: ??? Tratado de Anestesiologia – SAESP, 7ª ed., 2012, v.2, p.1498

CHENG YJ, CHIEN CT, CHEN CF. Oxidative stress in bilateral total knee replacement, under ischaemic tourniquet. J Bone Joint Surg Br. 85(5), p.679-82, 2003.

ESTEBE JP, et al. Use of a pneumatic tourniquet induces changes in central temperature. *British Journal Anaesthesia*. 77(6), p.786-8, 1996.

FONSECA, N. M.; OLIVEIRA, C. A.. Efeito da clonidina associada à bupivacaína a 0,5% hiperbárica na anestesia subaracnóidea. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, 51(6), p.483-492, 2001. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942001000600003&lng=en&nrm=iso>.

HUH IY, et al. Relation between preoperative autonomic function and blood pressure change after tourniquet deflation during total knee replacement arthroplasty. *Korean J Anesthesiol*. 2012 Feb;62(2):154-60. doi: 10.4097/kjae.2012.62.2.154. Epub 2012 Feb 20.

LARSEN B, et al. Does intrathecal clonidine prolong the effect of spinal anesthesia with hyperbaric mepivacaine? A randomized double-blind study. *Anaesthesist*. 1998 Sep;47(9):741-6.

MARUYAMA K, et al. Oral clonidine premedication exacerbates hypotension following tourniquet deflation by inhibiting noradrenaline release. *J Nippon Med Sch*. 71(1), p.44-50, 2004.

OLIVEIRA C. R. D, NOGUEIRA C. S. Fármacos α_2 agonistas. *Tratado de Anestesiologia – SAESP*, 7ª ed., 2012, v.1, p.406-408.

ROMANEK R. M, HAMAJI A., KURIKI W. Anestesia para procedimentos ortopédicos. *Tratado de Anestesiologia – SAESP*, 7ª ed., 2012, v.2, p.2067-2068.

ROSO, N. C. et al . Hemodynamic and renal effects of high epidural clonidine doses in dogs. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas , v. 55, n. 3, 2005 .

SINGH H, et al. Effect of oral clonidine and intrathecal fentanyl on tetracaine spinal block. *Anesth Analg*. 1994 Dec; 79(6):1113-6.

WELLING, D. R. et al. A brief history of the tourniquet. *Journal of Vascular Surgery* , Volume 55 , Issue 1, 286 – 290, 2012

O PAPEL DAS CITOCINAS NA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 04/06/2021

Andressa Rossi Junkes

Faculdade de Medicina, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9154806990499243>

André Luiz Fonseca Dias Paes

Membro de programa de iniciação científica e acadêmico de Medicina, Faculdade de Medicina, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/343049177414480>

Bruna Magalhães Ibañez

Membro de programa de iniciação científica e acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0396002268619493>

Camila Moraes Marques

Programa de Mestrado em Ensino em Ciências da Saúde – PECS, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3124745743927800>

Isadora Fernandes Gilson Sena

Departamento de Patologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas
Belo Horizonte – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8368246394141432>

Alexander Birbrair

Departamento de Patologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas
Belo Horizonte – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5401157008587054>

Rogério Saad Vaz

Programa de Mestrado em Ensino em Ciências da Saúde – PECS, Faculdades Pequeno Príncipe
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0970803627299150>

RESUMO: A implantação embrionária é um evento biológico complexo, sendo reconhecido como o processo mais crítico da reprodução em humanos e outros animais. A ocorrência da implantação exige uma interação entre o embrião e o endométrio que propicie uma via de sinalização molecular bidirecional e sincronizada entre ambos, na qual as citocinas desempenham um papel essencial. Por esse motivo, o foco desse artigo é elucidar o papel das citocinas promotoras da implantação embrionária. Uma pesquisa eletrônica foi realizada para artigos em Inglês nas bases de dados SciELO, PubMed, CAPES/MEC portal periódico, Nature research, Science Direct, LILACS e Cochrane, de 1998 a 2020. Os artigos mais apropriados ao tema foram selecionados e referenciados nesse trabalho. De acordo com os estudos selecionados, as citocinas LIF, GM-CSF, G-CSF, IL-6, IGF-1, IGF-2, IL-10 and IL-11, impactam em funções celulares do embrião e do endométrio por meio de suas habilidades primárias em alterar as propriedades

de diversas células e tecidos. Esse impacto se torna positivo através da capacidade dessas citocinas em desempenhar funções embriotróficas, sendo promotoras da implantação embrionária, ao mesmo tempo em que coexistem com aquelas com funções embriotóxicas, TNF, TRAIL, IFN- γ , as quais são não-promotoras do desenvolvimento embrionário. Sendo assim, entende-se que as citocinas promotoras são um importante determinante da sobrevivência do embrião e sua capacidade de implantação. Um balanço entre as citocinas embriotróficas e embriotóxicas é essencial para criar um ambiente adequado à implantação, principalmente favorecendo-se o tipo promotor do desenvolvimento embrionário durante o período da janela de implantação. Portanto, um desequilíbrio nessa relação pode causar falha na implantação, correspondendo a maior causa de aborto e infertilidade em humanos e animais. Apesar de pesquisas extenuantes, esse campo apresenta um vasto domínio que permanece incompreendido e pode revolucionar a forma como compreendemos a implantação embrionária e o que concerne ao universo da fertilização.

PALAVRAS-CHAVE: Citocinas; Implantação embrionária; Tolerância Imunológica; Fatores Imunológicos.

THE ROLE OF CYTOKINES IN EMBRYO IMPLANTATION

ABSTRACT: The embryo implantation is a complex biological event. It has been recognized as the most critical process in human reproduction and in other animals. The occurrence of implantation requires an interaction between the embryo and the endometrium that provides bidirectional and synchronized molecular signaling pathways in which cytokines play an essential role. For that reason, the focus of this article is to elucidate the role of promoter cytokines of embryo implantation. An electronic research was performed for English articles in databases, including SciELO, PubMed, CAPES/MEC periodical portal, Nature research, Science Direct, LILACS and Cochrane, from 1998 to 2020. The articles most appropriate to the theme were chosen and referenced in this work. The cytokines LIF, GM-CSF, G-CSF, IL-6, IGF-1, IGF-2, IL-10 and IL-11, impact on cellular functions of embryo and endometrium through their primary abilities to change the property of several cells and tissues. Therefore, these cytokines can play embryotrophic functions, being promoters of embryo implantation, and coexist with those playing embryotoxic actions, TNF, TRAIL, IFN- γ , non-promoters of embryo development. The promoter cytokines are an important determinant of embryos survival and its implantation capacity. A balance between embryotrophic and embryotoxic cytokines is essential to create an adequate environment for implantation, mainly favoring the promoters of embryo development in implantation window. Hence, a disbalance may cause implantation failure, which is the major cause of pregnancy loss and infertility in humans and animals. Despite the extensive researches, this field presents a vast domain which remains understood and can revolutionize the way we understand embryo implantation and what concerns the universe of fertilization.

KEYWORDS: Cytokines; Embryo implantation; Immune tolerance; Immunological factors.

1 | INTRODUÇÃO

Uma implantação embrionária bem-sucedida depende do desenvolvimento de uma

tolerância imunológica materna ao embrião (2,3,8,16,23,49,52). Essa transformação resulta de mecanismos adaptativos de reconhecimento e ativação de células maternas imunes em uma interação com as células trofoblásticas embrionárias, a população das próprias células maternas da decídua, dos vasos maternos, e do sangue materno periférico (8). Dessa forma, como demonstrado em artigos recentes, o sistema de reprodução feminino, no geral, é considerado capaz de conduzir sua plasticidade durante a implantação, sendo, portanto, considerado um agente ativo (36).

O processo da implantação é intrinsecamente regulado pela interação entre hormônios esteroides ovarianos e células do sistema imune (52), por meio da expressão e atividade de moléculas moduladoras, as citocinas (4,20,30). As citocinas são reguladores biológicos (20,30), moléculas mensageiras cruciais (1) que na implantação embrionária são sintetizadas por células epiteliais endometriais e por leucócitos (17), para atuar no desenvolvimento do embrião (30), estresse celular e apoptose envolvidos no processo, assim como na promoção da implantação embrionária (17). Para tanto, os hormônios esteroides modulam células imuno-mediadas por meio da sua concentração, distribuição e tipos de receptores hormonais (46). De forma que, assim que a implantação se inicia, através da oscilação natural da concentração hormonal durante o ciclo menstrual, o estrogênio e, especialmente, a progesterona, produzidos pelo corpo lúteo após a ovulação (7,52), geram uma alteração do padrão de expressão de citocinas maternas promovendo regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias e um redirecionamento para a expressão de citocinas anti-inflamatórias (1,4,33,36), como a Fator inibidor de leucemia (LIF).

Por conseguinte, a gama de citocinas maternas produzidas emergiu como determinante importante da sobrevivência do embrião e sua competência para implantação. Dessa forma, entende-se que o balanço entre as citocinas embriotróficas e embriotóxicas pode impor efeitos sobre o desenvolvimento e a implantação do embrião, e, tem potencial para influenciar a função biosensora do endométrio que medeia a seleção embrionária (1). Portanto, a implantação é considerada um processo vulnerável durante o qual as chances de complicação e perda gestacional são altas quando comparadas a outras fases da gestação (5,19), com aproximadamente 30% de chance de falha na implantação na fertilização natural e taxas ainda maiores na fertilização in vitro (IVF) (1).

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Essa revisão de literatura foi realizada através de pesquisas em sete bases de dados incluindo SciELO, PubMed, portal periódico CAPES/MEC, Nature Research, Science Direct, LILACS e Cochrane, de 1998 a 2020. As bases de dados foram pesquisadas em dois níveis com palavras-chave definidas, sendo que pesquisa primária incluiu: embryo implantation, citokines, LIF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-11, G-CSF, GM-CSF, IGF-1, IGF-2. E no segundo nível, foram utilizados os seguintes descritores MeSH: cytokines AND embryo implantation, LIF

AND embryo implantation, IL-1 AND embryo implantation, IL-6 AND embryo implantation, IL-10 AND embryo implantation, IL-11 AND embryo implantation, G-CSF AND embryo implantation, GM-CSF AND embryo implantation, IGF-1 AND embryo implantation, IGF-2 AND embryo implantation. Os artigos foram avaliados com base no título e no resumo e filtrados por critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão:

- 1 - Artigos publicados entre 1998 e 2020.
- 2 - Artigos que têm texto completo disponível.
- 3 - Tipo de artigo: artigo de revisão, artigo de pesquisa, mini-reviews, comunicações breves.
- 4 - Estudos publicados em língua inglesa.

Critérios de exclusão:

- 1 - Estudos que não se enquadram nos critérios de inclusão.

3 | RESULTADOS

O contato entre o tecido materno e o embrião após a fertilização leva a uma transformação significativa do endométrio quanto a composição dos tipos celulares de leucócitos e suas subpopulações presentes, tornando esse tecido adequado para a implantação. O processo envolve hormônios ovarianos esteroides (34), dos quais o estrogênio em altos níveis provoca proliferação celular uterina. Em decorrência disso, há um aumento da concentração de progesterona que gera uma diferenciação celular endometrial (26,32,34). Concomitantemente, as citocinas pró-inflamatórias produzidas no endométrio modulam a atividade dos próprios hormônios esteroides envolvidos para, então, promoverem mudanças na matriz extracelular uterina antes do início da implantação (34).

3.1 Citocinas envolvidas na interação blastocisto e endométrio na implantação

A implantação requer a adesão do blastocisto e invasão do endométrio materno através de uma resposta inflamatória e vias de sinalização conduzidas por citocinas (5,19).

Várias citocinas são sintetizadas por células epiteliais endometriais em padrões temporais distintos durante o ciclo ovariano. Elas agem de acordo ou conjuntamente com leucócitos e fatores endógenos locais, sinais do concepto e do microbioma do trato reprodutivo, protegendo o blastômero em desenvolvimento do estresse celular, apoptose e outras atividades visando promover a implantação.

Entre a gama de citocinas mais estudada estão o fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), uma citocina exclusivamente materna, e LIF (36). Além disso, outras citocinas consideradas importantes e protetoras das atividades embrionárias são o fator estimulante da colônia de granulócitos (G-CSF), a interleucina-6 (IL-6), o fator

de crescimento parecido com a insulina 1 (IGF-1) e o fator de crescimento parecido com a insulina 2 (IGF-2) (36,45). Outros estudos descrevem que o embrião consegue produzir citocinas sob certo estímulo, e que essas também são necessárias para a implantação, como a expressão do sistema de interleucina-1 (IL-1) (36), interleucina-10 (IL-10) (47) e interleucina-11 (IL-11) (45). Concomitantemente a criação desse processo favorável, existe a produção de citocinas que causam impacto negativo no desenvolvimento embrionário, como o fator de necrose tumoral (TNF), o ligante indutor de apoptose tumoral (TRAIL), e o interferon gama (IFN- γ). Essas citocinas promovem estresse e dificuldade à sobrevivência celular, assim como atraso no desenvolvimento de blastocistos e, ainda, quando em concentrações suficientemente altas, podem induzir ao aborto espontâneo (36).

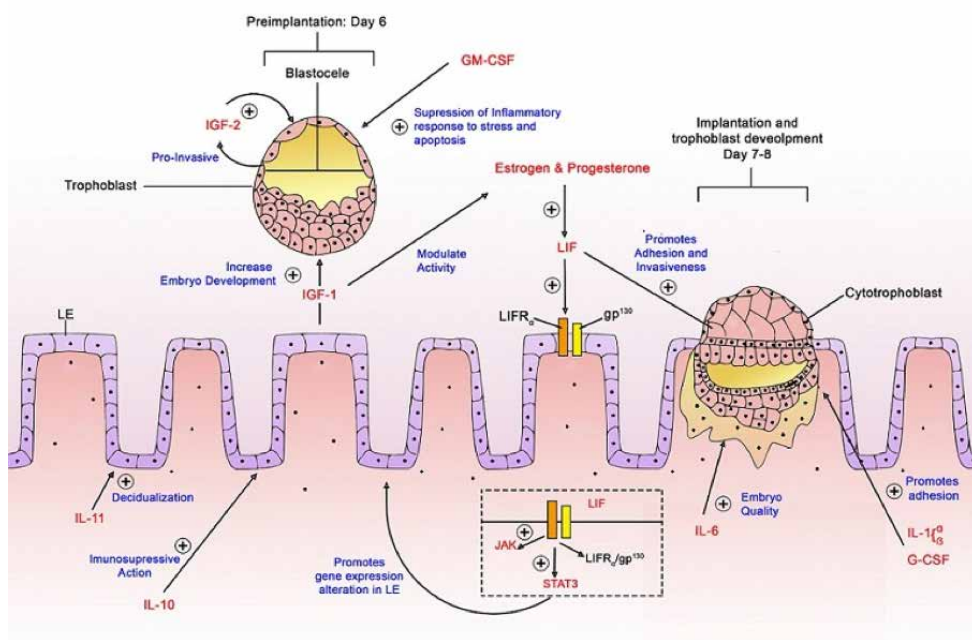


Fig. 1: Sinalização da implantação: pré-implantação e implantação precoce. A figura mostra as principais citocinas presentes na implantação do embrião em diferentes fases e sua influência sobre as células do microambiente.

3.2 LIF - Fator inibidor de leucemia

O fator inibidor da leucemia pertence à família IL-6 de citocinas (25,31,40,45) produzidas principalmente por células invaginadas do epitélio glandular endometrial (11,40). A LIF atua através da ligação com o receptor de fator inibidor de leucemia alfa (LIFR α), expresso pelas células do epitélio luminal endometrial (11,40,50). Ambos estão presentes no endométrio uterino, na decídua na fase de pré-implantação, e no início da gravidez (48), na fase de adesão e invasão do blastocisto, no qual testes demonstram

que a LIF possui papel ainda mais significativo (45). Também foi demonstrado que a LIF participa da modulação da invasão do trofoblasto, por meio do controle da expressão do antígeno leucocitário humano (HLA-G) nas células invasivas do trofoblasto (29), o que foi positivamente associado à evolução das massas dos blastômeros (28,29). Sobre a produção da LIF, particularmente, considera-se que ocorre após um pulso de estrogênio com função nidatória no quarto dia após a fertilização (40). E que a expressão máxima da LIF foi documentada durante a fase secretória (34), entre o 7º e 12º dia após a ovulação (29), quando a implantação deve ocorrer. Em ratos, a coexistência de alto nível LIF, LIFR e gp130 no 4º dia de gravidez enfatiza a importância da LIF na implantação do embrião e um possível envolvimento na sinalização entre feto e endométrio (34).

No estágio pré-implantação, a LIF endometrial sinaliza através de um receptor com complexo heterodimérico, composto por LIFR α e glicoproteína 130 kDa (gp130) [(LIFR α)/gp130], que ativa a translocação nuclear do transdutor sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) (11). Em estudos com murinos, a sinalização mediada por STAT3 provoca uma profunda alteração na expressão gênica na superfície das células epiteliais luminosas para transformar esse tecido (39). A importância do STAT3 na implantação foi demonstrada também em outros estudos, por meio da identificação de que a desregulação de STAT3 está associada à falha de implantação embrionária, o que reforça a importância da correlação entre a presença do transdutor e a correta ativação endometrial (31,40,45). Além disso, o LIFR α também ativa diversas vias de sinalização que influenciam positivamente a implantação, como Janus Quinase (JAK) cascata de transdução e transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT), a via JAK/STAT (40,45). Sendo que esta última, melhora as respostas aos genes progesterona responsivos, tais como Indian hedgehog (Ihh) e a molécula de adesão juncional 2 (Jam2) (40). Ainda sobre as atividades de LIF, é descrita uma ativação LIFR α que induz as vias celulares da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), através de mecanismos e razões desconhecidas (40,45).

Em humanos, a expressão uterina de LIF é apontada como um passo importante para a implantação embrionária através de uma interação autócrina-parácrina entre LIF e LIFR no epitélio luminal (34). Além disso, a LIF pode exercer duas outras funções mediadas pelo sistema IL-1 e pela família do fator de crescimento epidérmico (EGF). Primeiro, ela pode atuar de forma sinérgica com outras citocinas na fixação embrionária, promovendo uma função nidatória. E, em segundo, essa citocina opera de uma forma parácrina que ainda permanece desconhecida. Por fim, de fato, há uma compreensão de que essas funções estão sob controle da atividade hormonal do estrogênio e da progesterona, de forma que as maiores concentrações de LIF, LIFR e do complexo (LIFR α)/gp130 coincidem com o pico do nível de progesterona.

Portanto, o sistema LIF parece ser essencial para a receptividade uterina, como também demonstrado por outros estudos com modelos humanos (11), cuja expressão

LIF é reduzida em mulheres inférteis (29). Nos estudos em murinos, o papel da LIF na implantação foi claramente demonstrado em ensaios que utilizaram o modelo LIF knockout, nos quais as fêmeas com ausência de LIF tiveram falha na implantação embrionária, o que foi restaurado com a injeção de LIF. Tal falha de implantação é explicada por uma profunda perturbação no epitélio luminal normal e na diferenciação do estroma, devido ao não desenvolvimento de pinopódios apicais, glicocálix baixo e falha na decidualização endometrial durante o período pré-implantação (34).

3.3 Sistema IL-1

O sistema IL-1 é composto por uma citocina agonista, a interleucina-1 alfa (IL1 α), uma antagonista, a interleucina-1 beta (IL1 β) (47), o antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1RA), e os receptores interleucina-1, receptor de interleucina-1 tipo I (IL-1R tI) e receptor de interleucina-1 tipo II (IL-1R tII) (12,27,42,43,44). Na implantação embrionária, um experimento com embriões murinos co-cultivados com células endometriais epiteliais evidenciou a ocorrência de secreção de IL1 β e um estímulo do sistema IL-1 para a produção de integrinas endometriais na superfície do epitélio luminal, facilitando o processo de adesão (12,27,42). Outros estudos mostram que a secreção de IL-1 também pode ser induzida por células do estroma endometrial através da secreção de citocinas pró-inflamatórias na janela de implantação (41). Outros experimentos com murinos também demonstraram um pico dos níveis de mRNA de IL-1 na cavidade endometrial do útero peri-implantação entre os dias 4 e 5, e a expressão de IL-1R tI entre os dias 1 e 5 (44). Corroborando essas evidências, foi demonstrado ainda que a deficiência do sistema IL-1 (27), bem como a ativação exacerbada de IL-1RA (27,44) e o bloqueio de IL-1R tI (42,44) são capazes de prevenir a implantação de blastocisto (27,42,43,44). Por fim, outros experimentos ainda revelaram que a suplementação de IL-1 em cultura de células endometriais epiteliais exerceu influência positiva especificamente na fase de adesão embrionária, por meio da apresentação de maior expressão da subunidade β 3 da integrina endometrial, aumentando a capacidade de adesão do blastocisto ao endométrio (27).

3.4 IL-6

A IL-6 é um modulador imunológico que favorece a implantação embrionária (18) e é produzida nas células endometriais predominantemente na fase intermediária a tardia da fase secretora (45), por meio de estímulos do interferon- γ (IFN- γ) (14) durante a formação do blastocisto. Um blastocisto com mais células internas pode utilizar mais IL-6 durante seu desenvolvimento (51). Essa citocina atua como uma citocina polarizadora (1) favorecendo a implantação embrionária (18) por induzir a expressão do gene da interleucina-4 (IL-4), promovendo a célula T helper 2 (Th2), com padrões de modulação anti-inflamatória contribuindo para a tolerância feto-materna, e bloqueando (1) a diferenciação de células T helper 1 (Th1), que está correlacionada com abortos recorrentes por meio de níveis

mais elevados de citocinas Th1 pró-inflamatórias (1,3). Em meios de cultura de embriões individuais de camundongo com suplementação de IL-6 de camundongo recombinante (rmIL-6) no dia 4, em condições ideais, o número de células de blastocisto e a eclosão foram aumentados em comparação com o controle (24). Os ensaios em murinos sugerem ainda que essa citocina pode ser um preditor de qualidade para os embriões, uma vez que na ausência de IL-6 (45) ou com a adição de anticorpo anti-receptor IL-6 alfa (18), a implantação ocorre (18,45), mas o embrião torna-se subdesenvolvido (31,45).

3.5 IL-10

A IL-10 é uma citocina-chave no início da gravidez, devido a sua ação imunossupressora e reguladora do equilíbrio de sinalização pró e anti-inflamatório do sistema imunológico (4,46). Essa atividade favorece a manutenção e o desenvolvimento adequado da gestação, bem como a remodelação e o crescimento placentário (9). A expressão anormal de IL-10 está associada a abortos recorrentes (51). A IL-10 exerce efeito protetor à implantação ao inibir a secreção de outras citocinas inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ cujas ações podem provocar rejeição ao implante e, conseqüentemente aborto. Além disso, IL-10, interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), juntas, podem modular a invasão trofoblástica. Por último, a IL-10 induz as células trofoblásticas a produzirem o fator de crescimento endotelial dos vasos C (VEGF-C) e o sistema aquaporina 1 (AQP1), que estimula a angiogênese placentária (9).

3.6 IL-11

A IL-11 pertence à superfamília da IL-6 e possui grande espectro de atividade em várias células, por meio de sinalização resultante da ativação de seu receptor, o receptor alfa IL-11 (IL11R α) e o co-receptor gp-130. Em estudos mais avançados, demonstrou-se a importância crucial da IL-11 nas funções regulatórias do endométrio, trofoblasto, e das células epiteliais (10) e estromais (10,15,27), devido à menor concentração encontrada na biópsia endometrial de paciente infértil em comparação com mulheres férteis (27). Em murinos, aqueles que apresentam defeitos no IL11R α , o processo de decidualização é deficiente e, como consequência, apresentam menor fertilidade (45).

3.7 G-CSF

De acordo com pesquisas, o G-CSF é uma citocina específica da linhagem hematopoiética (6,35) que aumenta as taxas de implantação (6,13,22), em mulheres com falência recorrente nesse processo, inicializando uma relação benéfica entre o blastocisto e o endométrio (6, 13). O G-CSF exerce um efeito regulatório sobre a citotoxicidade das células natural killer uterinas, ativação de células T reguladoras e recrutamento de citocinas Th2 (6,35). Tal atividade ocorre devido ao aumento da expressão do receptor G-CSF entre a maturação do folículo pré-ovulatório e o primeiro trimestre da gravidez (6). O G-CSF também parece demonstrar uma atividade não-abortiva promovendo expressão gênica

endometrial alterada relacionada a mecanismos de adesão celular, bem como estímulos de implantação, ao rolamento, aposição, implantação e invasão endometrial pelo embrião (13).

3.8 GM-CSF

A citocina GM-CSF é essencial para a regulação do desenvolvimento embrionário e subsequente viabilidade fetal (17). O GM-CSF tem como alvo o embrião pré-implantação, aumentando o número de blastômeros viáveis (37,38) por meio da supressão da resposta inflamatória ao estresse e apoptose, facilitando a captura de glicose (37). Um estudo recente mostrou que o GM-CSF também protege os embriões morfológicamente normais do estresse induzido por cultura, e mostrou ajudar a evitar a ocorrência de apoptose em culturas de embriões murinos, o que pode aumentar a competência do embrião pré-implantação para evoluir em uma gravidez viável. Além disso, a presença de GM-CSF exibiu resultados favoráveis à implantação em embriões de alta qualidade, enquanto que não auxilia embriões de baixa qualidade (38).

3.9 IGF-1 e IGF-2

O sistema IGF é composto por IGF-1 e IGF-2 e participa do processo de implantação modulando a relação endometrial e embrionária (15). O IGF-1 é secretado pelas células da granulosa e desempenha papel central no desenvolvimento folicular, bem como no crescimento, metabolismo e apoptose do embrião (21). Essa citocina medeia os estímulos estrogênicos para a proliferação endometrial na fase proliferativa do ciclo reprodutivo feminino (15). Um estudo recente apresentou que o IGF-1 melhora a ligação do blastocisto de ratos *in vitro*, o que indica o potencial do IGF-1 para aumentar a aderência em um blastocisto competente para implantação (34). O IGF-2 modula os efeitos da progesterona no ciclo endometrial preparando o ambiente para receber o conceito. Essa citocina pode favorecer a implantação e a invasão do embrião, de acordo com a própria produção de IGF-2 pelo blastocisto durante a decidualização (15).

4 | CONCLUSÃO

A literatura descreve inúmeras funções das citocinas no processo de implantação. Essas funções dependem do equilíbrio entre a produção hormonal e as interações embrionárias e endometriais para que essas moléculas possam exercer suas ações modulatórias e estabelecer um diálogo positivo para ambos. Conseqüentemente, as citocinas apresentam-se como indispensáveis e cruciais ao processo de implantação sendo promotoras da nidacão e redutoras das probabilidades de aborto. Portanto, é fundamental melhorar a compreensão sobre as ações das citocinas para ampliar o conhecimento sobre os mecanismos de implantação embrionária, para então, fornecer resultados mais

consistentes que beneficiem o campo científico da fertilização e das pesquisas gestacionais e de desenvolvimento embrionário.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Rogério Rodrigues Vilas Boas pelo auxílio na padronização da figura.

REFERÊNCIAS

1. AbdulHussain G, Azizieh F, Makhseed M Raghupathy R. **Effects of Progesterone, Dydrogesterone and Estrogen on the Production of Th1/Th2/Th17 Cytokines by Lymphocytes from Women with Recurrent Spontaneous Miscarriage.** J. Reprod. Immunol, 2020; 140: 103-132.
2. Abreu CM, Thomas V, Knaggs P, Bunkheila, A, Cruz A, Teixeira SR, et al. **Non-invasive molecular assessment of human embryo development and implantation potential.** Biosens. Bioelectron. 2020; 157
3. Ali S., Majid S., Niamat Ali M, and Taing S. **Evaluation of T cell cytokines and their role in recurrent miscarriage.** Int. Immunopharmacol. 2020; 82: 106-347.
4. Amjadi F, Zandieh Z, Mehdizadeh M, Aghajanzpour S, Raoufi E, Aghamajidi A, et al. **The uterine immunological changes may be responsible for repeated implantation failure.** J. Reprod. Immunol, 2020; 138: 1–4.
5. Aplin JD, Ruane PT. **Embryo–epithelium interactions during implantation at a glance.** J. Cell Sci, 2017; 130: 15–22.
6. Arefi S, Fazeli E, Esfahani M, Borhani N, Yamini N, Hosseini A, et al. **Granulocyte-colony stimulating factor may improve pregnancy outcome in patients with history of unexplained recurrent implantation failure: An RCT.** International Journal of Reproductive BioMedicine, 2018; 16(5): 299.
7. Ban Z, Knöspel F, Schneider MR. Shedding light into the black box: **Advances in in vitro systems for studying implantation.** Dev. Biol, 2020; 463: 1–10.
8. Bonney, EA. **Alternative theories: Pregnancy and immune tolerance.** 2017; 123; 65–71.
9. Brogin Moreli J, Cirino Ruocco AM, Vernini JM, Rudge MVC, Calderon IMP. **Interleukin 10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Pregnancy: Aspects of Interest in Clinical Obstetrics.** ISRN Obstet. Gynecol, 2012; 1–5.

10. Brünnert D, Shekhawat I, Chahar KR, Ehrhardt J, Pandey J, Yadav JK, et al. **Thrombin stimulates gene expression and secretion of IL-11 via protease-activated receptor-1 and regulates extravillous trophoblast cell migration.** *Journal of reproductive immunology*, 2019; 132: 35-41.
11. Bulun SE. *Steroids, Cytokines, and Implantation*, 2017; 158: 1575–1576.
12. Castro-Rendon WA., Castro-Alvarez JF, Guzman-Martinez C, Bueno-Sanchez JC. **Blastocyst-endometrium interaction: intertwining a cytokine network.** *Brazilian journal of medical and biological research*, 2006; 39(11): 1373-1385.
13. Davari-tanha F, Tehraninejad ES, Ghazi M. **The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial.** *Int. J. Reprod. Biomed*, 2016; 14: 737–742.
14. Desai N, Scarrow M, Lawson J, Kinzer D, Goldfarb J. **Evaluation of the effect of interleukin-6 and human extracellular matrix on embryonic development.** *Human Reproduction*, 1999; 14(6): 1588-1592.
15. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. **Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis.** *American journal of reproductive immunology*, 2013; 69(5): 509-517.
16. Diemert A, Arck C. **Pregnancy Around the Clock.** *Trends Mol. Med*, 2018: 1–3.
17. Fawzy M, Emad M, Sc B, Elsuity MA Mahran A. **Cytokines hold promise for human embryo culture in vitro : results of a randomized clinical trial.** *Fertil. Steril*, 2019.
18. Galal S, Mahmoud AA, Aly H, Mehanna R, Sallam H. **Study of the possible role of interleukin-6 (IL-6) on embryo implantation in mice.** *Fertil. Steril*, 2017; 108(3): e3.
19. Griffith OW, Chavan AR, Protopapas S, Maziarz J, Romero R, Wagner GP, et al. **Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction.** *Proc. Natl. Acad. Sci*, 2017; 114: E6566–E6575.
20. Huang G, Zhou C, Wei CJ, Zhao S, Sun F, Zhou H, et al. **Evaluation of in vitro fertilization outcomes using interleukin-8 in culture medium of human preimplantation embryos.** *Fertility and sterility*, 2017; 107(3): 649-656.
21. Irani M, Nasioudis D, Witkin SS, Gunnala V, Spandorfer SD. **High serum IGF-1 levels are associated with pregnancy loss following frozen-thawed euploid embryo transfer cycles.** *J. Reprod. Immunol*, 2018; 127: 7–10.
22. Jiang Y, Zhao Q, Zhang Y, Zhou L, Lin J, Chen Y, et al. **Treatment of G-CSF in unexplained, repeated implantation failure: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2020; 101866.
23. Keller CC., Eikmans M, Van der Hoorn MLP Lashley LEELO. **Recurrent miscarriages and the association with regulatory T cells: A systematic review.** *J. Reprod. Immunol.* 2020; 139: 103-105.

24. Kelley RL, Gardner DK. **Addition of interleukin-6 to mouse embryo culture increases blastocyst cell number and influences the inner cell mass to trophectoderm ratio.** *Clinical and experimental reproductive medicine*, 2017; 44(3): 119.
25. Kim S, Kim J. **A Review of Mechanisms of Implantation.** *Dev. Reprod*, 2017; 21: 351–359.
26. King AE, Critchley HOD. **Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium.** *J. Steroid Biochem. Mol*, 2010; 120: 116–126.
27. Koot YEM, Teklenburg G, Salker MS, Brosens JJ, Macklon NS. **Molecular aspects of implantation failure.** *BBA - Mol. Basis Dis*, 2012; 1822: 1943–1950.
28. Li Z, Li R, Li X, Dai H, Han X, Wang X, et al. **LIF in embryo culture medium is a predictive marker for clinical pregnancy following IVF-ET of patients with fallopian tube obstruction.** *J. Reprod. Immunol*, 2020; 141: 103-164.
29. Margioulas-Siarkou C, Prapas Y, Petousis S, Miliadis S, Ravanos K, Dagklis T, et al. **LIF endometrial expression is impaired in women with unexplained infertility while LIF-R expression in all infertility sub-groups.** *Cytokine*, 2017; 96: 166–172.
30. Niu Z, Ye Y, Xia L, Feng Y, Zhang A. **Cytokine Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing in vitro fertilization.** *Cytokine*, 2017; 91: 180–186.
31. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. **Physiologic events of embryo implantation and decidualization in human and non-human primates.** *Int. J. Mol. Sci*, 2020; 21.
32. Pelzer ES., Huygens F, Beagley KW. **Steroid Hormone Dependent Inflammation and Regulation in the Endometrium in Women with Dysfunctional Menstrual Cycles: Is There a Role for Toll-Like Receptor Activation via PAMPs and DAMPs?** *Microb. Biochem. Technol. Steroid Horm. Depend. Inflamm. Regul. Endometrium Women with Dysfunctio*, 2016; 8: 344–357.
33. Pourmoghadam Z, Soltani-Zangbar MS, Sheikhsari G, Azizi R, Eghbal-Fard S, Mohammadi H, et al. **Intrauterine administration of autologous hCG- activated peripheral blood mononuclear cells improves pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure; A double-blind, randomized control trial study.** *J. Reprod. Immunol*, 2020; 142: 103-182.
34. Raheem KA, King AE, Critchley HOD. **Cytokines, growth factors and macromolecules as mediators of implantation in mammalian species.** *Int. J. Vet. Sci. Med*, 2018; 6: S6–S14.
35. Rct RIFA, Kalem Z, Kalem MN, Bakirarar B, Kent E. **Intrauterine G-CSF Administration in Recurrent Implantation Failure.** *Sci. Rep*, 2020; 1–7.
36. Robertson SA, Chin P, Femia JG, Brown HM. **Embryotoxic cytokines - Potential roles in embryo loss and fetal programming.** *J. Reprod. Immunol*, 2018; 125: 80–88.
37. Robertson SA, Chin PY, Glynn DJ, Thompson JG. **Peri-conceptual cytokines--setting the trajectory for embryo implantation, pregnancy and beyond.** *Am. J. Reprod. Immunol*, 2011; 66(1): 2–10.

38. Rodriguez-Wallberg KA, Munding B, Ziebe S, Robertson SA. **GM-CSF does not rescue poor-quality embryos: secondary analysis of a randomized controlled trial.** Arch Gynecol Obs, 2020; 1341–1346.
39. Rosario GX, Hondo E, Jeong JW, Mutalif R, Ye X, Yee LX, et al. **The LIF-Mediated Molecular Signature Regulating Murine Embryo Implantation.** Biology of reproduction, 2014; 91: 1–18.
40. Rosario GX, Stewart CL. **The Multifaceted Actions of Leukaemia Inhibitory Factor in Mediating Uterine Receptivity and Embryo Implantation.** Am. J. Reprod. Immunol, 2016; 75: 246–255.
41. Salama KM, Alloush MK, Al hussini RM. **Are the cytokines TNF alpha and IL 1Beta early predictors of embryo implantation? Cross sectional study.** J. Reprod. Immunol, 2020; 137: 102618.
42. Sequeira K, Espejel-núñez A, Vega-hernández E, Molina-hernández A, Grether-gonzález P. **An increase in IL-1 β concentrations in embryo culture-conditioned media obtained by in vitro fertilization on day 3 is related to successful implantation.** Journal of assisted reproduction and genetics, 2015; 32(11): 1623-1627.
43. Simón C, Mercader A, Gimeno MJ, Pellicer A. **The interleukin-1 system and human implantation.** American Journal of Reproductive Immunology, 1997; 37(1): 64-72.
44. Simón C, Valbuena D, Krüssel J, Bernal A, Murphy CR, Shaw T, et al. **Interleukin-1 receptor antagonist prevents embryonic implantation by a direct effect on the endometrial epithelium.** Fertility and sterility, 1998; 70(5): 896-906.
45. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. **Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors.** J. Endocrinol, 2011; 210: 5–14.
46. Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. **Critical Role of Nutrition in Improving Quality of Care: An Interdisciplinary Call to Action to Address Adult Hospital Malnutrition.** J. Acad. Nutr. Diet, 2013; 113: 1219–1237.
47. Thouas, G.A., Dominguez, F., Green, M.P., Vilella, F., Simon, C. and Gardner, D.K., 2015. **Soluble ligands and their receptors in human embryo development and implantation.** Endocrine reviews, 36(1), pp.92-130.
48. Winship, A., Correia, J., Krishnan, T., Menkhorst, E., Cuman, C., Zhang, J.G., Nicola, N.A. and Dimitriadis, E., 2015. **Blocking endogenous leukemia inhibitory factor during placental development in mice leads to abnormal placentation and pregnancy loss.** Scientific reports, 5(1), pp.1-15.
50. Yang X, Gilman-sachs A, Kwak-kim J. **Ovarian and endometrial immunity during the ovarian cycle.** J. Reprod. Immunol, 2019; 133: 7–14.
51. Ye X. **Uterine Luminal Epithelium as the Transient Gateway for Embryo Implantation.** Trends Endocrinol. Metab, 2020; 31: 165–180.
52. Zhong H, Sun Q, Chen P, Xiong F, Li G, Wan C, et al. **Detection of IL-6, IL-10, and TNF- α level in human single-blastocyst conditioned medium using ultrasensitive Single Molecule Array platform and its relationship with embryo quality and implantation: a pilot study.** Journal of assisted reproduction and genetics, 2020; 37: 1695–1702.

53. Ziegler SM, Feldmann CN, Hagen SH, Richert L, Barkhausen T, Goletzke J, et al. **Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy.** J Reprod Immunol, 2018; 128: 30-37

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acetilcolinesterase 86, 87, 89, 94

Aneurisma micótico 62, 63, 64, 66

Arteriosclerose coronária 115

Atresia 82, 83, 84, 85

B

Biomarcadores 102, 109, 115, 146, 147, 148, 174

C

Captação de órgãos 117

Cesariana 150, 152, 153, 154, 157, 158, 160

Cicatriz 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 44

Cirurgia 1, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 42, 60, 64, 85, 104, 116, 117, 119, 120, 121, 137, 138, 203, 204, 217, 218, 219, 220, 227

Cirurgia bariátrica 14, 15, 16, 17, 18, 19

Cirurgia de cicatriz 1, 5, 6

Citocinas 34, 35, 36, 148, 199, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237

Comprometimento cognitivo 86, 147

Cromossomo 7 60

D

Demência 86, 87, 147, 148

Diabetes mellitus tipo 2 14, 15, 16, 18, 104, 110, 116

Doença da artéria coronariana 115

Doença de Alzheimer 86, 87, 88, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 104, 145, 146, 147

Doença inflamatória intestinal 69, 209, 213, 214

Doenças cardiovasculares 17, 57, 115, 126

E

Embriologia 82, 85

Endocardite infecciosa 62, 63, 64, 65

Estatinas 51, 52, 53, 54, 55, 56

Estenose aórtica supravalvular 59, 60

Evolucumab 51

Extração de catarata 21, 22, 26

Ezetimiba 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57

F

Fatores de risco 8, 11, 15, 17, 18, 52, 73, 104, 108, 125, 126, 127, 129, 147, 148, 168, 208, 210, 213

Fatores imunológicos 230

Ferida cirúrgica 1, 4, 6, 10

H

Hemodiálise 125, 126, 127, 128, 129, 130

Hipercolesterolemia 51, 54, 55, 56, 115, 116

História da cirurgia catarata 21, 22

História da medicina 21, 22

I

Implantação embrionária 229, 230, 231, 234, 235, 237

Imunossupressão 198, 199, 200, 203, 204, 205, 206, 214

Infecção por *Clostridium difficile* 208, 209, 210, 213, 214

Insuficiência cardíaca diastólica 101

Intestino primitivo 82, 83

L

Lesão cerebral 93, 133, 137

Lesões no nascimento 133

Limitação da mobilidade 101

M

Morte súbita cardíaca 125, 126, 128, 131

N

Nova terapêutica 86

P

Parada cardíaca 125, 126, 127, 128, 139

Parto vaginal 140, 141, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159

Parturiente 150, 151, 152, 153

Pediatria 133

Peptídeos natriuréticos 101, 102, 109, 110

Perfil socioeconômico 150

Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos 21, 22

Prognóstico 16, 68, 76, 84, 103, 127, 134, 140, 146, 198, 201, 203, 214

Q

Queimaduras 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49

R

Rabdomiólise 51, 53

Recém-nascido 132, 133, 134, 152, 157

Remissão 14, 15, 16, 17, 18, 19, 73

S

Síndrome de Williams-Beuren 59, 60

Sistema tegumentar 40

T

Tilápia do Nilo 40, 42, 46, 47

Tolerância imunológica 230, 231

Transplante cardíaco 198, 199, 200, 201, 202, 204, 206

Transplante de microbiota fecal 208, 209, 210, 214, 215

Tratamento 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 25, 34, 36, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 63, 64, 66, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 104, 108, 118, 125, 126, 129, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 145, 146, 147, 148, 164, 174, 180, 181, 182, 183, 185, 198, 199, 201, 203, 206, 208, 210, 213, 214, 215

U

Ureter circuncaval 117, 119, 120, 121, 122

V

Veia cava inferior bifurcada 117, 118

X

Xenoenxerto 40, 42, 45, 46

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora
Ano 2021

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora

Ano 2021