

Anais do

Simpósio de

MEDICINA

Mostra de Pesquisa da Graduação

2024



Comissão Organizadora

Equipe composta pela organização:

Prof. Dr. Marcelo Andreetta Corral – Supervisão do módulo

Profa. Dra. Ana Paula Ribeiro – Diretora de Pesquisa e Internacionalização

Docentes de Medicina

Profa. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

Profa. Dra. Patricia Colombo

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Profa. Dra. Arianne Baquião Costa

Profa. Dra. Debora Driemeyer Wilbert

Profa. Ma. Cintia Leci Rodrigues

Profa. Ma. Clara Rodrigues

Profa. Ma. Marcela Maria Pandolfi

Prof. Me. Luciano Fernandes dos Santos

Profa. Ma. Myllene Galloro

FICHA CATALOGRÁFICA

U51a Universidade Santo Amaro.

Anais do Simpósio Acadêmico de Medicina: mostra de pesquisa de graduação / organizado por Marcelo Andreetta Coral, Ana Paula Ribeiro. — São Paulo: Unisa, 2024.

1525 p.

Anais. 2. Trabalho de Conclusão de Curso. 3. Medicina. I. Coral, Marcelo Andreetta. II. Ribeiro, Ana Paulo. III. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Elaborada pela Bibliotecária – Janice Toledo dos Santos – CRB8/8391

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado: “Prevalência de Toxoplasmose em gestantes atendidas em policlínica na região do extremo sul de São Paulo em 2023”, realizado pelas alunas Maria Paula Bordon Machline e Mariana Pery Khoury, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise

Assinatura do Orientador do Trabalho

Maria Paula Bordon Machline

Mariana Pery Khoury

**PREVALÊNCIA DE TOXOPLASMOSE EM GESTANTES
ATENDIDAS EM POLICLÍNICA NA REGIÃO DO EXTREMO SUL
DE SÃO PAULO EM 2023**

São Paulo

2024

Maria Paula Bordon Machline

Mariana Pery Khoury

**PREVALÊNCIA DE TOXOPLASMOSE EM GESTANTES
ATENDIDAS EM POLICLÍNICA NA REGIÃO DO EXTREMO SUL
DE SÃO PAULO EM 2023**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro
– UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador(a) Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise

Co-orientador Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

M136p Machline, Maria Paula Bordon.

Prevalência de Toxoplasmose em gestantes atendidas na região do extremo sul de São Paulo em 2023 / Maria Paula Bordon Machline, Mariana Pery Khoury – São Paulo, 2024.

18 p. : il., color.

Orientador: Jorge Figueiredo Senise.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) -
Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Toxoplasmose. 2. Gestantes. 3. Soroprevalência. I.
Khoury, Mariana Pery. II. Senise, Jorge Figueiredo, orient. III.
Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.92

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB-8/8391

Maria Paula Bordon Machline

Mariana Pery Khoury

**PREVALÊNCIA DE TOXOPLASMOSE EM GESTANTES ATENDIDAS EM
POLICLÍNICA NA REGIÃO DO EXTREMO SUL DE SÃO PAULO EM 2023**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade Santo
Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise.

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Maria Paula Machline, Mariana Pery Khoury, Jorge Figueiredo Senise. *Prevalência de Toxoplasmose em gestantes atendidas na região do extremo sul de São Paulo em 2023*. Trabalho de Conclusão de Curso. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A toxoplasmose (TXP) é transmitida pelo parasita *Toxoplasma gondii*. O homem se infecta pelo consumo e manipulação de água ou alimentos contaminados com oocistos ou pelo contato direto com os oocistos excretados nas fezes de gatos infectados no meio ambiente. Na fase aguda da TXP há a proliferação de taquizoítos de 14 a 21 dias, apresentando um curto período de parasitemia, que em imunocompetentes pode ser assintomática e autolimitada ou apresentar sintomas inespecíficos, como febre, mialgia, artralgia, erupção cutânea e linfadenopatia. Em resposta à infecção, o sistema imune do hospedeiro intermediário faz com que os taquizoítos se transformem em bradizoítos, que apresentam uma divisão mais lenta e formam cistos tissulares (músculos e SNC), resultando em uma infecção crônica. A TXP apresenta alta gravidade em imunossuprimidos podendo causar pneumonite e encefalite, devido a uma reativação da doença no SNC. A TXP também apresenta alta gravidade se ocorrer a primeira infecção durante a gestação devido à alta taxa de transmissão materno fetal, ocorrendo a toxoplasmose congênita colocando o feto em risco para complicações, tais como: abortamento, nascimento prematuro, déficits neurológicos, coriorretinite e até óbito fetal. Este trabalho tem como objetivo avaliar a prevalência da infecção por toxoplasmose em todas as gestantes que passaram por acompanhamento médico pré-natal na região do extremo sul de São Paulo no ano de 2023. A pesquisa atual visa informar e chamar atenção de investigadores, profissionais da saúde, autoridades de saúde pública, decisores políticos e governantes para o problema pendente e atual da toxoplasmose na gravidez. **METODOLOGIA:** Um estudo transversal por meio de pesquisa de campo de prontuários de atendimentos ginecológicos e obstétricos e acompanhamento de gestação no HEWA - Hospital Escola Wladimir Arruda. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No total foram analisados 182 prontuários de gestantes destas, 50% eram suscetíveis, 27,5% imunes, 1,1% com infecção ativa e 21,4% não realizaram testagem. Ao final de 2023, tiveram 4 gestantes com infecção ativa, dessa forma, estabelecendo uma prevalência de 2,2% de TXP durante a gestação. Por conta da falta de seguimento das consultas, não foi possível avaliar se as gestantes seguiram o tratamento adequado para a infecção e nem foi possível analisar se houve adesão ao tratamento prescrito pelos médicos. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A pesquisa atual reforça a relevância do diagnóstico precoce de toxoplasmose em gestantes, para tentar prevenir a transmissão materno fetal e assim melhorar a saúde de ambos, mãe e bebê. Além de ressaltar a importância da atenção dos profissionais de saúde, autoridades de saúde pública, decisores políticos e governantes para uma melhor disseminação de informações em relação ao diagnóstico, risco e cuidados com a doença.

Palavras-chave: Toxoplasmose. Gestantes. Toxoplasmose Congênita. Soroprevalência.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Toxoplasmosis (TXP) is transmitted by the parasite *Toxoplasma gondii*. Humans become infected by consuming and handling water or food contaminated with oocysts or by direct contact with oocysts excreted in the feces of infected cats in the environment. In the acute phase of TXP, there is proliferation of tachyzoites for 14-21 days, which presents a short period of parasitemia. In immunocompetent individuals, this can be asymptomatic and self-limited, or present nonspecific symptoms such as fever, myalgia, arthralgia, rash, and lymphadenopathy. In response to the infection, the host's immune system causes the tachyzoites to transform into bradyzoites, which divide more slowly and form tissue cysts (in muscles and the CNS), resulting in chronic infection. TXP is highly severe in immunocompromised individuals, potentially causing pneumonia and encephalitis due to reactivation of the disease in the CNS. TXP is also highly severe if the first infection occurs during pregnancy, due to the high rate of maternal-fetal transmission. In this case, congenital toxoplasmosis can occur, putting the fetus at risk for complications such as miscarriage, premature birth, neurological deficits, chorioretinitis, and even fetal death. This study aims to assess the prevalence of toxoplasmosis infection in all pregnant women who underwent prenatal medical follow-up in the southernmost region of São Paulo in the year of 2023. The current research seeks to inform and draw attention to researchers, healthcare professionals, public health authorities, policymakers, and government officials about the current and ongoing issue of toxoplasmosis during pregnancy.

METHODOLOGY: A cross-sectional study was conducted through field research of gynecological and obstetric medical records and prenatal follow-up at HEWA - *Hospital Escola Wladimir Arruda*. **RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 182 medical records of pregnant women were analyzed. Of these, 50% were susceptible, 27.5% were immune, 1.1% had active infection, and 21.4% did not undergo testing. By the end of 2023, 4 pregnant women had active infection, establishing a prevalence of 2.2% of TXP during pregnancy. Due to the lack of follow-up visits, it was not possible to assess whether the pregnant women followed the appropriate treatment for the infection, nor could it be determined whether they adhered to the treatment prescribed by the doctors.

FINAL CONSIDERATIONS: This research emphasizes the importance of early diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women to attempt to prevent maternal-fetal transmission, thus improving the health of both the mother and the baby. It also highlights the need for attention from healthcare professionals, public health authorities, policymakers, and government officials for better dissemination of information regarding diagnosis, risks, and care related to this disease.

Keywords: Toxoplasmosis. Pregnant Women. Congenital Toxoplasmosis. Seroprevalence.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
REFERÊNCIAS	17

1 INTRODUÇÃO

1.1 Infecção por Toxoplasmose

A toxoplasmose (TXP) é uma doença causada pelo *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular que afeta mamíferos e aves. A infecção no ser humano ocorre principalmente pela ingestão de cistos em carnes cruas ou mal cozidas e oocistos em alimentos contaminados pelo solo.¹ A fase aguda dura de 14 a 21 dias, caracterizando-se pela proliferação rápida de taquizoítas. Com a resposta imunológica do hospedeiro, os taquizoítas se transformam em bradizoítas, que formam cistos nos músculos e sistema nervoso central, levando a uma infecção crônica.^{1,2}

Em indivíduos imunocompetentes, a doença é geralmente assintomática em 80-90% dos casos, podendo manifestar sintomas leves como linfadenomegalia, febre, adinamia e mialgia. Nos imunocomprometidos, pode causar complicações graves, como encefalite e pneumonite.³

1.2 Infecção por Toxoplasmose na Gestação

Durante a gestação, é possível a transmissão materno fetal (TMF) da TXP por meio da passagem dos taquizoítos pela placenta.^{4,5,6} Somente as mães suscetíveis, IgG negativo, que apresentam risco, pois é a primoinfecção durante a gravidez que preocupa. A gravidade da transmissão é inversamente proporcional ao trimestre gestacional, com a evolução da gestação, maior a taxa de transmissão e menor a gravidade para o feto. Dentre as possíveis complicações fetais estão, calcificação cerebral, coriorretinite, micro e macrocefalia e retardo mental.^{1, 7-10}

Para o diagnóstico faz-se necessário testes sorológicos para verificar a presença de anticorpos IgG e IgM e, em alguns casos, realiza-se teste de avididade de IgG para TXP sendo, alta avididade (>60%) sugerindo infecção passada e baixa avididade (<30%), infecção aguda.¹¹ Os possíveis perfis resultantes do teste são: Indivíduo imune: IgG + e IgM - ; Suscetível: IgG - e IgM - ; Infecção passada recente: IgG +, IgM + e baixa avididade IgG.¹

Dado o risco da transmissão, deve-se orientar profilaxia para as gestantes suscetíveis e tratá-las com infecção aguda com o objetivo de reduzir a TMF e

morbidade fetal. O tratamento deve ser realizado durante a parasitemia, quando há proliferação de taquizoítas, 14-21 dias.¹²

O tratamento da Toxoplasmose na gestação é realizado com base nos resultados sorológicos e na idade gestacional.¹² Para a primeira sorologia realizada até 16 semanas de gestação, os seguintes procedimentos são adotados: se IgG+ e IgM-, indica infecção passada e não é necessário tratamento; se ambos forem negativos, a gestante é considerada suscetível e devem ser reforçadas as medidas de prevenção primária; se ambos forem positivos, há possibilidade de infecção durante a gestação, sendo indicado o uso de espiramicina e a realização do teste de avididade de IgG; se IgG- e IgM+, trata-se de uma infecção muito recente, sendo recomendado o uso de espiramicina. Para a primeira sorologia após 16 semanas, se IgG+ e IgM-, indica provável infecção passada, sendo necessário verificar sorologias anteriores; se ambos forem negativos, a gestante é suscetível e devem ser reforçadas as medidas preventivas; se ambos forem positivo, é indicativo de infecção aguda, e o tratamento recomendado é Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Folínico; se IgG- e IgM+, trata-se de infecção recente, com a mesma conduta de tratamento com Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido Folínico.¹² Assim, o rastreio da TXP durante a gestação é fundamental devido às graves consequências que a doença pode causar nos neonatos.

1.3 Justificativa

Globalmente há mais de 200 milhões de gestações por ano.¹³ Algumas infecções durante a gravidez oferecem risco sério para o feto, sendo toxoplasmose uma delas. É crucial um diagnóstico precoce desta infecção para tentar prevenir a transmissão vertical e melhorar a saúde materna e fetal. É estimado uma média de 190.000 casos de TXP congênita por ano com 1,5 casos neonatais a cada 1000 nascimentos.^{14,15}

Uma revisão sistemática com metanálise de 2020 incluiu 250 pesquisas com 723,655 gestantes para estimar a prevalência global da infecção por TXP na gestação.¹⁶ A soroprevalência de IgM positivo é de 1,9% com índices maiores no leste mediterrâneo e valores mais baixos nas regiões das Américas. Enquanto a soroprevalência global de IgG positivo é de 32,9% com maiores índices nas Américas e menores na região do pacífico ocidental. Deste modo,

infere-se que há uma alta incidência de soropositividade em mulheres gestantes a um nível global, consequentemente oferecendo um alto risco de TXP congênita.¹⁶

Uma revisão sistemática realizada em 2013, usou a métrica *DALY*, *Disability Adjusted Life-Years*, para calcular a carga global de TXP congênita nas diferentes regiões do mundo.¹⁴ O *DALY* é calculado usando $YLL + YLD$ ($YLL = \text{years lost on account of death}$; $YLD = \text{years lived with a disability}$), ou seja, anos de vida perdidos ajustados por incapacidade e morte devido a uma doença específica. Esse indicador mede a lacuna entre o estado de saúde atual e um cenário ideal sem doenças e incapacidades. O Brasil foi incluído na região das Américas com uma média de 105.300 (82.500 - 127.500 CI 95%) *DALYs*.¹⁴ Se considerar somente o Brasil sua média foi de 51.082 *DALYs*, ou seja 51.082 anos de vida sadios perdidos devido a incapacidade e morte precoce por TXP congênita.¹⁴ Para a realização desse cálculo foram utilizados alguns estudos realizados no Brasil de soroprevalência de TXP em mulheres grávidas e em recém-nascidos.^{14,17-20} A coriorretinite é a seqüela da TXP congênita mais prevalente no país, especialmente quando em comparação com outros países da Europa.²¹ Em 63% dos casos, essa deficiência visual grave pode acometer bilateralmente crianças até 4 anos de idade.²²

Portanto, uma pesquisa de prevalência de gestantes infectadas pela TXP na região do extremo sul do Brasil pode oferecer uma compreensão maior do escopo desse problema de saúde pública.^{14,16,20} A pesquisa atual visa informar e chamar atenção de investigadores, profissionais da saúde, autoridades de saúde pública, decisores políticos e governantes para o problema pendente e atual da TXP na gravidez.

1.4 Objetivo Geral

Verificar o número de gestantes infectadas pelo *Toxoplasma gondii* durante a gestação, que estão em acompanhamento médico na região do extremo sul de São Paulo em 2023.

1.5 Objetivos Específicos

Quantificar as gestantes positivas para toxoplasmose e traçar o perfil epidemiológico da amostra.

2 METODOLOGIA

2.1 Local de Pesquisa

A pesquisa foi realizada no Hospital Escola Wladimir Arruda (HEWA), local onde foi solicitada a carta de anuência da instituição. Tratou-se de um estudo transversal, no qual 182 prontuários de gestantes em acompanhamento de pré-natal em 2023 foram analisados.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Santo Amaro com o número do protocolo de aprovação: 6.866.068.

2.2 Descrição da coleta de dados

Foram coletados os seguintes dados dos prontuários selecionados: Idade materna; Data de nascimento da paciente; Estado civil; Idade gestacional ao diagnóstico de TXP; Data provável do parto; Peso e altura materna; Dados de exames sorológicos IgM e IgG para *Toxoplasma gondii*.

2.3 Análise dos dados

A análise foi realizada pelo programa Microsoft Excel para agrupar os dados e seus equivalentes em forma estatística.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Resultados

No total foram analisados 182 prontuários de gestantes, destas, 50% (91/182) eram suscetíveis (IgM - e IgG -), 21,4% não realizaram testagem, 25,8% (47/182) imunes (IgM - e IgG +), 0,5% (1/182) infecção ativa e 2,2% (4/182) com infecção recente (IgM + e IgG +).

Das quatro gestantes com infecção recente, de acordo com o teste de avididade, elas foram alocadas nos dois grupos, 3 para imunes e 1 para infecção ativa, conforme gráfico 1.

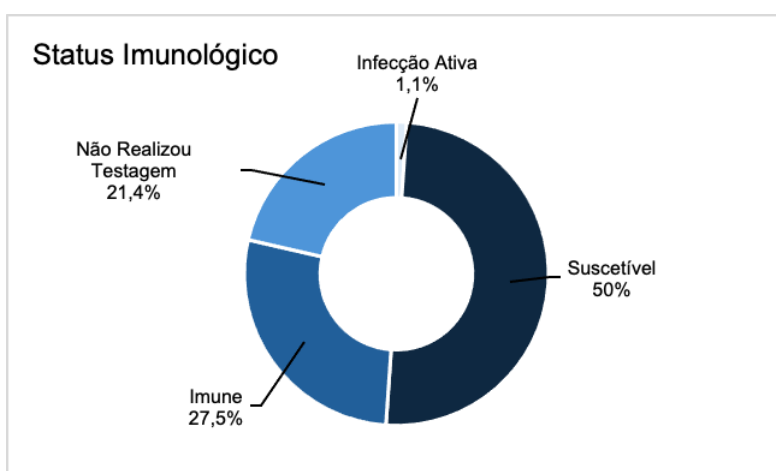


Gráfico 1: Status Imunológico das gestantes que tiveram seu prontuário de 2023 analisado.

Fonte: Arquivo pessoal, 2024.

Duas pacientes tiveram soroconversão em exames pré-natais subsequentes, assim sendo, uma incidência da doença de 1,1% e uma prevalência de 2,2% (2 infecções ativas + 2 soroconversões) nesta amostra nesse período de tempo.

Das gestantes que tiveram seus prontuários analisados, 50% delas eram suscetíveis à infecção por TXP, ou seja, na primeira consulta de pré-natal tiveram seu IgM e IgG testados com resultado negativo. Dessas vulneráveis, 41,8% delas são casadas, 27,5% solteiras, 17,6% em união estável, 12,1% não têm informação e 1,1% divorciada, conforme gráfico 2. Elas apresentavam idade média de 29 anos, variando de 14 a 45 anos, peso médio de 74,4 Kg, variando de 36 a 124 Kg, e altura média de 1,6 metros, variando de 1,4 a 1,8m.

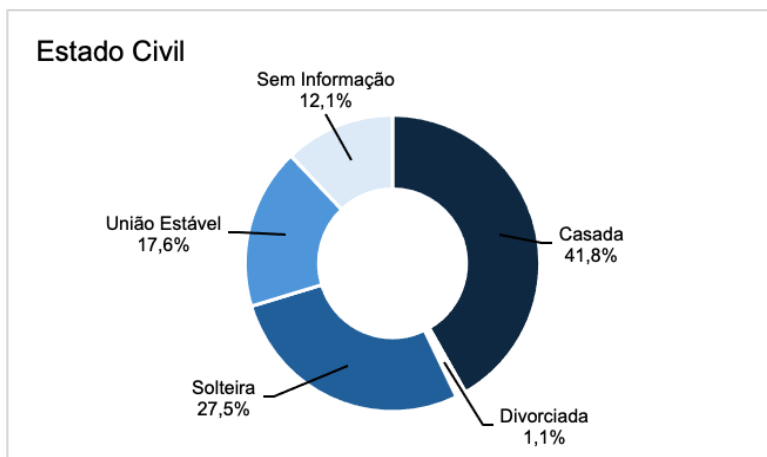


Gráfico 2: Estado Civil das gestantes que tiveram seu prontuário de 2023 analisado.

Fonte: Arquivo pessoal, 2024.

3.2 Discussão

A prevalência descoberta nesse estudo foi de 2,2%, dessa forma se mostrando condizente com a prevalência média global de infecção por TXP durante a gestação (1,5-2%).¹⁶ Era esperado uma prevalência alta nessa população devido à falta de conhecimento sobre a doença e suas consequências na gestação. No entanto, se a pesquisa abrangesse um período de tempo maior, aumentaria o tamanho da amostra e, dessa forma, seria possível ter uma visão melhor sobre a real condição dessa doença na população.

Além disso, a soroconversão, ou seja, a contração da infecção pode ocorrer a qualquer momento da gestação para mulheres suscetíveis (IgM e IgG negativos). No primeiro exame de pré-natal realizado só haviam duas pacientes com a infecção ativa representando 1,1% da população. Porém mais duas pacientes (1,1%) fizeram a soroconversão durante a gestação em um outro momento de exames pré-natais, assim a prevalência ficou de 2,2%, sendo 2 casos já existentes e 2 novos casos.

A primeira paciente com infecção ativa no primeiro exame de pré-natal tinha 26 anos e era solteira. Teve o diagnóstico de TXP com idade gestacional de 7 semanas. Foi prescrito espiramicina, porém, não foi possível saber se houve adesão ao tratamento e a subsequente cura da infecção porque a paciente não deu seguimento.

A segunda paciente, teve o diagnóstico de TXP com IG de 16 semanas, tinha 39 anos e estava em uma união estável no momento do estudo. Foi diagnosticada com TXP aguda e a conduta médica foi a prescrição do esquema tríplice: sulfadiazina 500mg, pirimetamina e ácido folínico. Também não foi possível obter informações subsequentes desta paciente.

Das pacientes que fizeram soroconversão durante a gestação, uma delas tinha 25 anos, era solteira e foi diagnosticada com com IG de 22 semanas. A outra paciente tinha 36 anos, casada e IG de 24 semanas. Ambas as pacientes, não voltaram após o diagnóstico. Não se sabe se houve adesão ao tratamento adequado e quais foram os desfechos.

Houveram três pacientes com IgM e IgG positivos, mas com o teste de avidéz alta, foram classificadas como imunes pois, houve infecção passada recente.

Ademais, 50% da amostra eram gestantes suscetíveis à TXP (IgG negativo), correndo o risco de contrair a infecção a qualquer momento, portanto necessitando de um seguimento adequado dos exames no pré-natal. Desse grupo de 91 pacientes suscetíveis, 59 realizaram um segundo exame de TXP, 36 realizaram o terceiro exame, 12 realizaram o quarto exame e 3 realizaram um quinto exame. A queda de pacientes realizando os exames sorológicos de TXP pode ser atribuída a uma falta de seguimento das pacientes à rotina de pré-natal ou também à falta de pedido médico das sorologias para TXP mesmo para pacientes que compareceram às consultas de pré-natal.

Outrossim, ao contrário da suspeita de que as gestantes com infecção por TXP seriam de idades mais jovens (16-25 anos); as infectadas tinham de 25 a 39 anos de idade. As quatro pacientes que tiveram infecção ativa variaram conforme as idades gestacionais no momento do diagnóstico, sendo elas, 7^a, 16^a, 22^a e 24^a semanas e, dessa forma confirmando a hipótese em que o diagnóstico seria realizado após a 12^a semana.

Por conta da falta de seguimento das consultas, não foi possível avaliar se as gestantes seguiram o tratamento adequado para a infecção e nem foi possível analisar se houve adesão ao tratamento prescrito pelos médicos. Por isso, não temos informações sobre o recém nascido e suas sorologias.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este estudo objetivamos analisar a prevalência de TXP em todas as gestantes atendidas em um centro médico no extremo sul de São Paulo em 2023. Contrariando nossas expectativas de que a doença teria uma alta prevalência nessa população, ela condiz com os dados de prevalência globais.

Metade da população estudada era suscetível, pois se infectadas e não testadas e/ou tratadas adequadamente, podem evoluir para TXP congênita. Dessa forma, tornando seus fetos suscetíveis à diversas complicações, tais como abortamento, nascimento prematuro, déficits neurológicos, coriorretinite e até óbito.

A grande maioria das pacientes não fizeram um seguimento do pré-natal adequado, seja por abandono total do acompanhamento médico ou negligência de realizar os exames solicitados pelos profissionais mesmo as que compareceram às consultas. Enfatizando que ainda há um abismo na comunicação médico-paciente, pois por parte do médico falta enfatizar a importância de realizar as testagens e retornar às consultas. Enquanto, da parte da paciente há um descuido com o seguimento do pré-natal e a realização das orientações médicas.

Portanto, a pesquisa atual reforça a relevância do diagnóstico precoce de TXP em gestantes para tentar prevenir a transmissão materno fetal e assim melhorar a saúde de ambos. Além de ressaltar a importância da atenção dos profissionais de saúde, autoridades de saúde pública, decisores políticos e governantes para uma melhor disseminação de informações em relação ao diagnóstico, risco e cuidados com a doença.

REFERÊNCIAS

1. Robert-Gangneux F, Dardé ML, et al. **Toxoplasmosis**. Clin Microbiol Rev. 2012;25(3):287–343.
2. Ferguson D, et al. **Clinical Infectious Diseases**. 2013;56(2):204–8.
3. Borges A, Mineo JR. Toxoplasmose. In: Salomão R, editor. **Infectologia: Bases clínicas e tratamento**. 1st ed. [S.l.]: Guanabara Koogan; 2017. p. 409–22.
4. Chiebao D, et al. **Front Vet Sci**. 2019;6:106.
5. Bessa G, et al. **Exp Parasitol**. 2019 Oct; 204: 107742.
6. Franco P, et al. **Front Microbiol**. 2015;6:181.
7. Blaszkowska J, et al. **Ann Parasitol**. 2014;60(4):225–34.
8. Carlier Y, et al. **Acta Trop**. 2012;121(1):55–70.
9. Lian Xun Piao, et al. **Parasite Immunol**. 2018 Sep;40(9):e12562.
10. Rico-Torres CP, et al. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2016;35(7):1079–88.
11. Montoya JG, Huffman HB, Remington JS. **Clin Microbiol**. 2004;42(5):1060–5.
12. Ministério da Saúde. **Plano de enfrentamento da toxoplasmose**. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. p. 1–56. (Adaptado de BRASIL, 2020a com a coordenação das pesquisadoras e assessoras técnicas do Ministério da Saúde).
13. World Health Organization (WHO). **Toxoplasmosis: Fact Sheet**. 2015. Disponível em: https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/294599/Factsheet-Toxoplasmosis-en.pdf?ua=1. Acesso em: 9 dez 2024.
14. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. **Bull World Health Organ**. 2013 Jul 1;91(7):501-8. doi: 10.2471/BLT.12.111732. Epub 2013 May 3.
15. Montoya JG, Liesenfeld O. **Toxoplasmosis**. Lancet. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X.
16. Bigna JJ, Tochie JN, Tounouga DN, et al. Global, regional, and country seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women: a systematic

- review, modelling and meta-analysis. **Sci Rep.** 2020;10:12102. doi:10.1038/s41598-020-69078-9.
17. Neto EC, Anele E, Rubim R, et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. **Int J Epidemiol.** 2000;29(5):941-7. doi:10.1093/ije/29.5.941.
 18. Vaz RS, Thomaz-Soccol V, Sumikawa E, Guimarães A. Serological prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women from Southern Brazil. **Parasitol Res.** 2010;106(3):661–5. doi:10.1007/s00436-009-1716-2.
 19. Leão P, Filho J, de Medeiros. Toxoplasmose: Soroprevalência em puérperas atendidas pelo Sistema Único de Saúde. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2004;26(8):545–9. doi:10.1590/S0100-72032004000800006.
 20. Varella IS, Wagner MB, Darella AC, Nunes LM, Müller RW. Prevalência de soropositividade para toxoplasmose em gestantes. **J Pediatr Rio J.** 2003;79(1):69-74.
 21. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. **PLoS Negl Trop Dis.** 2008;2(8):e277. doi:10.1371/journal.pntd.0000277.
 22. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. **Ophthalmology.** 2009;116(11):2199-205.e1. doi:10.1016/j.opthta.2009.04.042.

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Impacto do melasma na auto-estima de mulheres no pós-parto frente às demais alterações estéticas.” realizado pelo(s) aluno(s) Valentina Colombo Bergamini e Beatriz Gordilho Bacos está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dra. Myllene Bossolani Galloro

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Valentina Colombo Bergamini

Beatriz Gordilho Bacos

**IMPACTO DO MELASMA NA AUTO-ESTIMA DE MULHERES NO
PÓS-PARTO FRENTE ÀS DEMAIS ALTERAÇÕES ESTÉTICAS.**

São Paulo

2024

Valentina Colombo Bergamini

Beatriz Gordilho Bacos

IMPACTO DO MELASMA NA AUTO-ESTIMA DE MULHERES NO PÓS-PARTO FRENTE ÀS DEMAIS ALTERAÇÕES ESTÉTICAS.

Trabalho de Conclusão de curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro - UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Myllene Bossolani
Galloro

São Paulo

2024

- B123i Bacos, Beatriz Gordilho.
 Impacto do melasma na autoestima de mulheres no pós-parto frente as demais alterações estéticas / Beatriz Gordilho Bacos, Valentina Colombo Bergamini - São Paulo, 2024.
 21 p. : il., color.
 Orientadora: Myllene Bossolani Galloro.

 TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) • Universidade Santo Amaro, 2024.
 Bibliografia incluída.

 1. Pós-parto. 2. Autoestima. 3. Percepção corporal. I. Bergamini, Silmara Patricia Correia da Silva, II. Galloro, Myllene Bossolani, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.
- CDD 616.5

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB-818391

Valentina Colombo Bergamini

Beatriz Gordilho Bacos

IMPACTO DO MELASMA NA AUTO-ESTIMA DE MULHERES NO PÓS-PARTO FRENTE ÀS DEMAIS ALTERAÇÕES ESTÉTICAS.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Myllene Bossolani Galloro

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dra. Myllene Bossolani Galloro

Orientador

Prof. Dra. Arianne Baquião Costa

Avaliador

Prof. Dra. Claudia Cachulo Lopes

Avaliador

Conceito Final

Valentina Colombo Bergamini, Beatriz Gordilho Bacos, Myllene Bossolani Galloro. *Impacto do melasma na autoestima de mulheres no pós-parto frente às demais alterações estéticas*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Durante a gravidez, ocorrem mudanças metabólicas e hormonais que afetam o corpo da mulher, resultando em alterações físicas como estrias, aumento de peso e melasma. Após o parto, as principais alterações psicológicas incluem depressão, ansiedade e insatisfação com o corpo, o que pode ter consequências negativas na personalidade e nas relações sociais. O melasma, comum em mulheres, está relacionado à gravidez, anticoncepcionais e exposição solar, afetando principalmente tons de pele mais escuros. A autoestima, influenciada pela percepção do corpo, pode ser significativamente afetada durante e após a gravidez, contribuindo para problemas emocionais e psicológicos. **METODOLOGIA:** Foram recrutadas 80 mulheres na unidade 2 do Complexo escola Dr Wladimir Arruda para responder um questionário com 17 perguntas via google forms. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A pesquisa revelou que o aumento de peso foi a alteração estética mais incômoda, refletindo padrões culturais de magreza. As estrias foram a segunda maior preocupação, especialmente as hipertróficas e atróficas. O melasma foi a principal preocupação para mulheres com essa condição, afetando significativamente sua autoestima. Varizes também foram citadas como incômodas. O peso foi notado primeiro ao se olhar no espelho, e ao se prepararem para sair ele foi ainda mais referido. **CONCLUSÃO:** Em síntese, embora esperássemos que o melasma fosse a maior preocupação estética, descobrimos que o aumento de peso é mais incômodo para mulheres pós-parto. No entanto, o melasma ainda afeta significativamente a autoestima daquelas que o têm, embora seja menos conhecido e mais fácil de ocultar do que o peso.

Palavras-chave: Pós-parto. Auto-estima. Alterações estéticas. Melasma. Percepção corporal.

ABSTRACT

BACKGROUND: During pregnancy, metabolic and hormonal changes occur that affect the woman's body, resulting in physical changes such as stretch marks, weight gain, and melasma. After childbirth, the main psychological changes include depression, anxiety, and body dissatisfaction, which can have negative consequences on personality and social relationships. Melasma, common among women, is related to pregnancy, contraceptives, and sun exposure, primarily affecting darker skin tones. Self-esteem, influenced by body perception, can be significantly impacted during and after pregnancy, contributing to emotional and psychological problems. **METHODOLOGY:** Eighty women were recruited at Unit 2 of the Dr. Wladimir Arruda School Complex to answer a questionnaire with 17 questions via Google Forms. **RESULTS AND DISCUSSION:** The research revealed that weight gain was the most bothersome aesthetic change, reflecting cultural standards of thinness. Stretch marks were the second biggest concern, especially hypertrophic and atrophic ones. Melasma was the primary concern for women with this condition, significantly affecting their self-esteem. Varicose veins were also mentioned as bothersome. Weight was first noticed when looking in the mirror, and it was even more often referred to when preparing to go out. **CONCLUSION:** In summary, although we expected melasma to be the main aesthetic concern, we found that weight gain is more bothersome for postpartum women. However, melasma still significantly affects the self-esteem of those who have it, even though it is less well-known and easier to conceal than weight.

Keywords: Postpartum. Self-esteem. Aesthetic changes. Melasma. Body perception.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS	20

MODELO PARA ELABORAÇÃO E FORMATAÇÃO DE ARTIGOS

MODEL FOR PREPARATION AND FORMAT OF SCIENTIFIC PAPERS

BERGAMINI, Valentina Colombo¹

BACOS, Beatriz Gordilho²

GALLORO, Myllene Bossolani³

RESUMO

Durante a gravidez, ocorrem mudanças metabólicas e hormonais que afetam o corpo da mulher, resultando em alterações físicas como estrias, aumento de peso e melasma. Após o parto, as principais alterações psicológicas incluem depressão, ansiedade e insatisfação com o corpo, o que pode ter consequências negativas na personalidade e nas relações sociais. O melasma, comum em mulheres, está relacionado à gravidez, anticoncepcionais e exposição solar, afetando principalmente tons de pele mais escuros. A autoestima, influenciada pela percepção do corpo, pode ser significativamente afetada durante e após a gravidez, contribuindo para problemas emocionais e psicológicos. Foram recrutadas 80 mulheres na unidade 2 do Complexo escola Dr Wladimir Arruda para responder um questionário com 17 perguntas via google forms. A pesquisa revelou que o aumento de peso foi a alteração estética mais incômoda, refletindo padrões culturais de magreza. As estrias foram a segunda maior preocupação, especialmente as hipertróficas e atróficas. O melasma foi a principal preocupação para mulheres com essa condição, afetando significativamente sua autoestima. Varizes também foram citadas como incômodas. O peso foi notado primeiro ao se olhar no espelho, e ao se prepararem para sair ele foi ainda mais referido. Em síntese, embora esperássemos que o melasma fosse a maior preocupação estética, descobrimos que o aumento de peso é mais incômodo para mulheres pós-parto. No entanto, o melasma ainda afeta significativamente a autoestima daquelas que o têm, embora seja menos conhecido e mais fácil de ocultar do que o peso.

Palavras-chave: separadas por ponto e finalizadas também por ponto. Devem ser listadas no mínimo 3 (três) e no máximo 5 (cinco) palavras-chave

ABSTRACT

During pregnancy, metabolic and hormonal changes occur that affect the woman's body, resulting in physical changes such as stretch marks, weight gain, and melasma. After childbirth, the main psychological changes include depression, anxiety, and body dissatisfaction, which can have negative consequences on personality and social relationships. Melasma, common

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Valentina.colombo1805@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Biabacos@hotmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – myllene2@hotmail.com

among women, is related to pregnancy, contraceptives, and sun exposure, primarily affecting darker skin tones. Self-esteem, influenced by body perception, can be significantly impacted during and after pregnancy, contributing to emotional and psychological problems. Eighty women were recruited at Unit 2 of the Dr. Wladimir Arruda School Complex to answer a questionnaire with 17 questions via Google Forms. The research revealed that weight gain was the most bothersome aesthetic change, reflecting cultural standards of thinness. Stretch marks were the second biggest concern, especially hypertrophic and atrophic ones. Melasma was the primary concern for women with this condition, significantly affecting their self-esteem. Varicose veins were also mentioned as bothersome. Weight was first noticed when looking in the mirror, and it was even more often referred to when preparing to go out. In summary, although we expected melasma to be the main aesthetic concern, we found that weight gain is more bothersome for postpartum women. However, melasma still significantly affects the self-esteem of those who have it, even though it is less well-known and easier to conceal than weight.

Keywords: separadas por ponto e finalizadas também por ponto. Devem ser listadas no mínimo 3 (três) e no máximo 5 (cinco) palavras-chave.

1 INTRODUÇÃO

Durante a gravidez ocorrem muitas mudanças no corpo da mulher principalmente físicas, por causa de modificações metabólicas de cunho proteico, lipídico e glicídico como intensas alterações imunológicas, endócrinas, metabólicas e vasculares causadas pelas alterações hormonais. As principais alterações estéticas são estrias, aumento de peso, varizes e melasma. As manifestações cutâneas mais comuns são a hiperpigmentação em 87,6%, seguida por estria gravídica em 72,8% (1).

Já as principais alterações psicológicas pós parto em mulheres são depressão, ansiedade e insatisfação com o corpo. A insatisfação na imagem corporal dessas mulheres pós parto é um componente multidisciplinar que pode ter muitas consequências negativas na personalidade, comportamento e relações sociais, estas mulheres têm mais tendência de desenvolver uma experiência psicológica e física negativa que pode se tornar patológica. Portanto esta insatisfação com a aparência física aumenta as chances de depressão que já são altas em mulheres neste período (2).

Melasma é uma condição caracterizada por máculas acastanhadas de contornos irregulares e limites nítidos que podem variar quanto a sua intensidade e que são geralmente simétricas. Tais manchas aparecem mais

comumente na face (principalmente nas maçãs do rosto, testa, nariz e lábio superior) mas também podem acometer braços, pescoço e colo. O melasma tem uma prevalência global de aproximadamente 1% (3), afeta mais frequentemente mulheres e, apesar de não ter uma causa estabelecida, seu aparecimento está relacionado ao uso de anticoncepcionais femininos, a gravidez e à exposição solar, além de predisposição genética (4). A prevalência mais alta do melasma foi reportada em pacientes com tipo de pele III, IV e V pela escala de Fitzpatrick, ou seja, nos tons de pele mais escuros e particularmente em latino americanos (9-30%) e asiáticos (aproximadamente 40%) (3), por isso, a população muito miscigenada no Brasil e o clima tropical favorecem o aparecimento da doença (5).

A escala de Fitzpatrick classifica os fototipos cutâneos quanto a quantidade de melanina e quanto a capacidade de bronzear e queimar quando a pele é exposta ao sol, sendo seis subtipos. É importante ressaltar que a exposição da pele a luz solar é um importante fator no aparecimento do melasma uma vez que a radiação ultravioleta pode ocasionar na peroxidação dos lipídios na membrana celular o que aumenta a quantidade de radicais livres, os quais estimulam os melanócitos a produzirem melanina excessivamente (7).

São descritos 3 tipos de melasma: epidérmico, dérmico ou misto, conforme o local em que este pigmento está depositado, sendo que o misto compreende a maioria dos casos. No melasma epidérmico a concentração de melanócitos e melanina fica na camada basal e na epiderme, o que confere uma coloração castanha a pele, com a quantidade de melanina aumentada nos melanócitos e queratinócitos da epiderme. Já no melasma dérmico, o pigmento se localiza na derme dentro dos melanofagos, o que proporciona uma coloração que varia do castanho, azulado ou acinzentado em consequência da quantidade de melanina aumentada nos macrófagos da derme (7). Já em relação a distribuição de manchas, há três padrões clínicos de melasma: O padrão centro-facial, que é o mais comum e envolve a área da testa, bochechas, lábio superior e queixo, padrão malar que acomete as regiões malares das bochechas e do nariz e padrão mandibular que envolve ramo mandibular e afeta de 9% a 16% dos casos (7).

Um estudo (5) mostrou que há uma prevalência da doença em

mulheres de 39:1 e dentre as grávidas no Brasil 10.7% de 224 tiveram melasma a sua causa não é totalmente conhecida porém isso pode ser explicado pelo aumento de hormônios como estrogênio e progesterona durante a gravidez principalmente a partir do terceiro trimestre (8) aumentando o risco de ocorrer a doença. Isso também pode ser aumentado em mulheres que usam contraceptivos oral. Os efeitos dos hormônios acima descritos na pele são mediados por

receptores nucleares como os receptores alfa e beta de estrogênio (ER1s e ER2s) e receptores de progesterona (PRs). Mulheres com melasma possuem um aumento da expressão dos receptores PR e dos receptores ER2 na epiderme, local onde o estrogênio média diretamente a melanogênese por meio de ativação de melanócitos (9).

O melasma associado a gravidez em 6% das vezes tem uma remissão espontânea mas o resto das mulheres necessita de tratamento tendo uma boa resposta porém 30% destas pacientes ficam com alguma sequela pigmentar. Se a mulher já teve melasma em alguma gravidez o risco é maior de ter de novo em uma gravidez posterior e se nunca teve, quanto maior é o histórico de gravidezes maior a chance de ocorrer a doença em uma próxima gestação (5). .

As pessoas têm opiniões positivas ou negativas sobre si mesmas e a auto estima é uma avaliação sobre o seu próprio valor baseado em sua própria opinião. Uma avaliação ruim confere uma baixa auto estima e uma boa auto avaliação confere uma alta auto estima. Nas mulheres essa avaliação é muito influenciada pela percepção delas sobre seu corpo (10), o que é ainda mais acentuado no período pós gravidez em que comumente a soma das alterações hormonais com as alterações físicas ocasionam uma baixa auto estima na maioria das vezes. Além disso, cerca de um terço dos pacientes que possuem distúrbios na pele sofrem de problemas emocionais e psicológicos afetando relacionamentos pessoais, sociais e profissionais, condição muito ocasionada em mulheres grávidas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é comparar a influência do melasma na autoestima da mulher pós parto frente às outras alterações estéticas mais frequentes, verificando qual das alterações estéticas mais comuns impacta mais na autoestima de mulheres no pós-parto.

As voluntárias serão recrutadas na Unidade 2 do Complexo de Saúde Dr. Wladimir Arruda por convite pessoal. após o aceite do termo de consentimento livre e esclarecido digital, será feito um questionário com 17 perguntas através de google forms para 80 mulheres que estão no período pós parto até um ano após sua última gravidez. O questionário abordará, além dos dados pessoais sigilosos, questões acerca da auto-percepção das alterações físicas após a gestação. A cada critério será atribuída uma pontuação que será posteriormente usada na análise dos resultados. Portanto, será um estudo qualitativo por meio de uma pesquisa transversal.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao questionarmos as 81 mulheres sobre qual alteração estética no pós parto as incomodava mais, visávamos avaliar qual delas era mais relevante para sua auto-estima e visão de si mesma que, como dito na introdução, pode trazer consequências negativas no psicológico e se tornar patológico já que estas insatisfações com sua aparência física aumentam as chances de depressão, que já são altas em mulheres neste período (2).

3.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA:

Para esse estudo foram selecionadas 81 mulheres que tiveram filhos há 1 ano ou menos. Dessa amostra, a maior parte das mulheres tinha entre 18 e 24 anos (28%) e era branca (48%). Em relação à idade, 25% tinham entre 25 e 30 anos, 20% entre 31 e 35, 21% entre 36 e 40 e apenas 6% da amostra tinha entre 41 e 45 anos. Já em relação à cor da pele, 36% das mulheres se consideram pardas, 15% negras, 1% indígena e nenhuma mulher da amostra se considera amarela (TABELA 1).

TABELA 1: distribuição da população estudada de acordo com a idade e cor da pele.

Idade	Quantidade	%	Cor da pele	Quantidade	%
18-24	23	28%	Branca	39	48%
25-30	20	25%	Parda	29	36%
31-35	16	20%	Negra	12	15%
36-40	17	21%	Indígena	1	1%
41-45	5	6%	Amarela	0	0%

As mulheres entrevistadas possuíam filhos nascidos há menos de 1 ano (88%) e filhos nascidos há um ano (12%), a maioria delas tem 1 filho (44%), já as que tem 2 filhos representam 33% da amostra, 3 filhos (17%), 4 filhos (4%) e 5 filhos ou mais (1%), nenhuma das mulheres que participaram do estudo estavam grávidas no momento da realização do questionário (TABELA 2).

TABELA 2: distribuição da população estudada de acordo com a quantidade de filhos, tempo de último parto e gravidez no momento.

Tempo do último parto	Quantidade	%	Quantidade de filhos	Quantidade	%	Grávidas	Quantidade	%
Menos de 1 ano	71	88%	1 filho	36	44%	Sim	0	0%
1 ano	10	12%	2 filhos	27	33%	Não	81	100%
			3 filhos	14	17%			
			4 filhos	3	4%			
			5 filhos ou mais	1	1%			

3.2 ALTERAÇÃO DE PESO DA AMOSTRA:

Dentre as mulheres que responderam se incomodar mais com sua alteração de peso após a gravidez, 39% aumentaram 1 ponto na escala de Stunkard, 33% aumentaram 2 pontos, 12% diminuiriam 1 ponto, 6% aumentaram 1 ponto, 6% diminuiriam 2 pontos e 3% aumentaram 4 pontos. (TABELA 3).

A alteração de peso foi definida como a mais incômoda por elas, representando 40% das respostas, destas, 82% obtiveram aumento de 1 a 4 pontos na escala de Stunkard e 18% tiveram diminuição de 1 a 3 pontos em comparação a sua silhueta antes da sua última gravidez, tal resultado mostra que o aumento de peso é mais incômodo pelas mulheres que sua perda. Isso pode se justificar pela cultura ocidental que promove um discurso de culto à magreza e fez com que as mulheres acreditassem que a mesma é sinônimo de saúde e beleza (11). O histórico desse fenômeno tem relação com a mudança de padrão de beleza nos anos 60 que passou de corpos robustos para manequins magros e se intensificou nos anos 80 (13). Esta alteração é de extrema importância de ser avaliada uma vez que mulheres no pós parto já estão mais suscetíveis a desenvolverem quadros psiquiátricos (2) e além disso compõem o gênero mais prevalente quando se trata de transtornos

alimentares, visto que 95% dos casos de anorexia e bulimia nervosa ocorre em mulheres (12).

TABELA 3: Diferença de peso da população estudada no pós parto

Diferença de peso	Quantidade	%
1+	13	39%
2+	11	33%
3+	2	6%
4+	1	3%
1-	4	12%
2-	2	6%
3-	0	0%

3.3 ESTRIAS:

A segunda alteração estética que mais incomoda as mulheres entrevistadas são as estrias, sendo mencionada como incômodo por 29% das pacientes. Ao analisar a amostra como um todo, 55% das entrevistadas possuem estrias brancas, entretanto, apenas 29% se incomoda com elas, enquanto que das 18% da amostra total que possuem estrias vermelhas, 40% fica incomodada. Já com relação a estrias hipertróficas, 6% das mulheres possuem-a e 60% relataram incômodo, o mesmo acontece com as estrias atróficas, que representam apenas 3% da amostra total mas o incômodo é prevalente em 67% das acometidas (TABELA 4). Isto mostra que as estrias atróficas e hipertróficas são mais incômodas que as outras em comparação com sua recorrência, isto pode ser explicado por serem tipos de estrias menos comuns, com isso as mulheres sentem que por serem diferentes da maioria da população elas se incomodam mais em apresentá-las. Vale ressaltar que as estrias aparecem inicialmente na forma avermelhada e edemaciadas e após 4 a 18 meses que tornam-se mascaradas que são esbranquiçadas e com aspecto lustroso, esta diferença de coloração depende da associação dos componentes microvascular e o tamanho da atividade dos melanócitos (14), isto mostra que as mulheres que possuem estrias brancas já possuíam elas a mais de 18 meses no mínimo, portanto, provavelmente as adquiriram antes da gravidez, não sendo um incômodo agora, provavelmente por serem lesões mais velhas, já as estrias vermelhas foram adquiridas pela gravidez sendo uma lesão nova e incomodando mais mulheres que as possuíam (40%).

TABELA 4: Tipo de estria em relação ao incômodo da população estudada

Tipo de estria	Quantidade	%	Incômodo	%
Branca	45	55	13	29
Vermelha	15	18	6	40
Hipertrófica	5	6	3	60
Atrófica	3	3	2	67

3.4 MELASMA:

Das 81 mulheres participantes da pesquisa, 32% respondeu ter melasma em uma ou mais áreas do rosto, destas, 53% disseram ser a alteração estética que mais as incomodava sendo que 92% possuíam o melasma em mais de uma área do rosto - dado que entra em concordância com a literatura, uma vez que o padrão clínico mais comum do melasma é o centro-facial que envolve a área da testa, bochechas, lábio superior e queixo (7) - e 42% relataram que ao saírem de casa sem maquiagem se sentiam incomodadas (TABELA 5), informação que evidencia o quão impactante é o melasma para a autoestima dessas mulheres uma vez que a mesma é uma avaliação sobre o seu próprio valor baseado em sua própria opinião (10) e, neste caso, ao se sentir incomodada e envergonhada por sair de casa sem maquiagem, podemos inferir o quão comprometida está a autoestima dessa mulher em virtude desta alteração estética, o que pode trazer consequências psicológicas ainda mais graves. Com relação a amostra total de mulheres que possuíam melasma, 46% tinham fototipo 2, 35% fototipo 5 e 15% fototipo 6 pela escala de Fitzpatrick. Porém deve-se lembrar que 48% da amostra total é representada pelo fototipo 2, 35% pelo fototipo 5 e somente 15% pelo fototipo 6 (TABELA 6). Isto pode ser explicado pela população da amostra já que o estudo foi realizado no Brasil, país miscigenado e latino americano, portanto as mulheres que se autodeclararam brancas, no fototipo 2, provavelmente devem possuir alguma miscigenação que as confere maior probabilidade de possuir melasma, condição que na literatura diz-se estar mais presente em pacientes com fototipo III,IV,V (5). Isso pode ser considerado uma fraqueza do estudo, o ideal seria repeti-lo utilizando uma padronização dos fototipos.

TABELA 5: Relação entre área acometida, grau e se sai sem maquiagem das mulheres acometidas pelo melasma.

	Área acometida	Grau	Sai sem maquiagem?
1	Uma letra	4	Sai mas se incomoda
2	Duas letras	1	Sai sem problemas
3	Duas letras	1	Sai sem problemas
4	Duas letras	4	Sai mas se incomoda
5	Duas letras	4	Sai mas se incomoda
6	Duas letras	2	Sai mas se incomoda
7	Duas letras	2	Sai sem problemas
8	Três letras	4	Sai sem problemas
9	Três letras	1	Sai sem problemas
10	Duas letras	4	Sai sem problemas
11	Três letras	1	Sai sem problemas
12	Duas letras	3	Sai sem problemas
13	Duas letras	2	Sai mas se incomoda
14	Duas letras	1	Sai mas se incomoda

TABELA 6: Fototipo conforme quantidade de mulheres acometidas por melasma.

Fototipo	Quantidade	Porcentagem
1	0	0%
2	12	46%
3	0	0%
4	0	0%
5	9	35%
6	4	15%

3.5 VARIZES

Por fim, as varizes foram relatadas como a alteração estética mais incômoda por 10 mulheres, ou seja, 12% da amostra. Destas, 80% relataram que possuem-as no grau C1, 10% no C2 e 10% no grau C3 (TABELA 7), sendo assim, pode-se inferir que mesmo quando presente no menor grau da escala, as varizes incomodam de maneira expoente essas mulheres, impactando em sua autoestima.

TABELA 7: Relação entre grau de varizes e mulheres que disseram se incomodar com varizes.

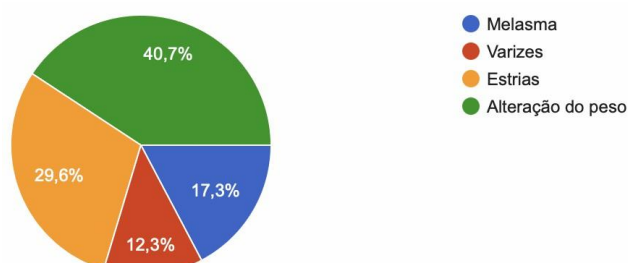
Grau de varizes	Quantidade	Porcentagem
C1	8	80%
C2	1	10%
C3	1	10%
C4	0	0%

C5	0	0%
C6	0	0%

3.6 PERCEPÇÃO DAS PACIENTES ACERCA DAS ALTERAÇÕES PÓS-PARTO

Ao serem questionadas sobre qual alteração estética mais incomodava, 40,7% das mulheres disse se incomodar mais com a alteração de peso, 29,6% referiram se incomodar com suas estrias, 17,3% com o melasma e 12,3% com suas varizes. (GRÁFICO 1)

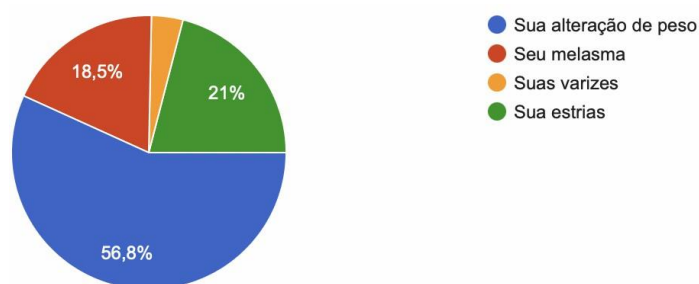
GRÁFICO 1: população estudada em relação a alteração pós parto que mais as incomodava.



Quando questionadas sobre qual alteração estética essas mulheres percebiam primeiro ao se olhar no espelho, não necessariamente incomodando-as mas sim o que mais as chamava atenção. A ordem das respostas permaneceu as mesmas, entretanto, um número maior de mulheres respondeu perceber primeiro sua alteração de peso, constituindo 56,8% da amostra, seguida das estrias correspondendo a 21%, melasma com 18,5% e varizes representando 3,7% do número total de entrevistadas (GRÁFICO 2). Este aumento importante entre o número de mulheres que se incomodavam com sua alteração de peso (40,7%) e as que percebiam primeiro esta alteração ao olharem-se no espelho (56,8%) tem relação com o fato de que 52% das mulheres brasileiras apresentam ganho de peso gestacional excessivo (15), sendo assim, acreditamos que essa diferença de 16% seja devido a esta ser uma alteração comum dentre a sociedade, o que faz com que, apesar de estas mulheres perceberem e reconhecerem esta alteração de peso, elas não se sintam que essa seja a alteração estética que mais as incomoda quando estão sozinhas.

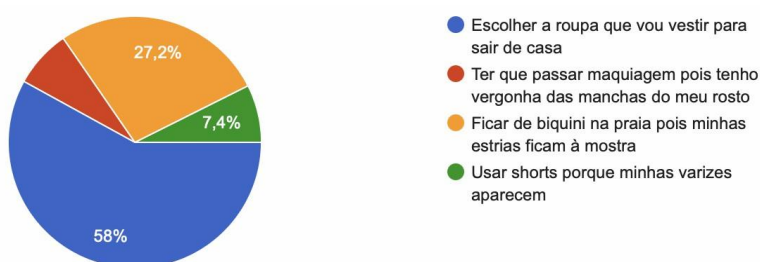
GRÁFICO 2: população estudada em relação a alteração pós parto que

primeiro percebiam ao se olharem no espelho.



Entretanto, quando se trata de olhares externos, ainda mais mulheres dizem se incomodar em escolher a roupa que irá vestir para sair de casa (58%) sendo que somente 40% referiu a alteração de peso como a mais incômoda, com esta pergunta nosso objetivo era avaliar qual aspecto mais as preocupa que os outros vejam que elas possuem. Isto pode se explicar pela sociedade em que vivemos, que elas possuem vergonha de que os outros a vejam fora do seu peso habitual porém no seu íntimo isto não é um incômodo, justificando esta diferença de 10%. Se tratando das demais alterações, ficar de biquíni a praia e com as estrias amostras se mostrou como principal fator de incômodo para 27% das mulheres, enquanto que passar maquiagem para esconder as manchas do seu rosto e usar shorts que deixam as varizes em evidência só foram relatados como fator principal por 7,4% das entrevistadas. (GRÁFICO 3)

GRÁFICO 3: população estudada em relação a situação que as deixa mais desconfortáveis.



4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir que nossa hipótese foi refutada já que o melasma não foi a alteração estética que mais incomoda as mulheres e sim a alteração de peso, porém ele é um importante fator na vida das que o possuem. Acreditamos que isto pode ser explicado por na sociedade em que vivemos o peso ser um fator muito comum de comparação entre mulheres se tornando

algo primordial para a auto-estima das mesmas, além do fato de não ser possível sua total camuflagem. E ao contrário disto o melasma não é tão conhecido pela população por ser menos recorrente e por ser mais fácil de esconder com maquiagem. Portanto, faz-se necessário a atenção global e individual das variações estéticas pós-parto, de forma a garantir tanto a saúde física quanto a emocional dessas mulheres.

REFERÊNCIAS

1. Garcia AMA, et al. Análise das principais alterações estéticas provenientes da gravidez: uma revisão integrativa. Research, Society and Development [Internet]. 2020 Aug 09 [cited 2023 May 10]:e14996332. DOI <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.6332>.
2. Riesco-González FJ, et al. Body Image Dissatisfaction as a Risk Factor for Postpartum Depression. Medicina [Internet]. 2022 May 31 [cited 2023 May 10]:752. DOI <https://doi.org/10.3390/medicina58060752>.
3. Doolan BJ, et al. Melasma. The Royal Australian College of General Practitioners [Internet]. 2021 Dec 01 [cited 2023 May 10]:880-885. DOI <https://doi.org/10.31128/ajgp-05-21-6002>.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia [Internet]. [place unknown]; 2018 Dec 10. Melasma; [cited 2023 May 10]; Available from: <https://www.sbd.org.br/doencas/melasma/>.
5. Handel AC, et al. Melasma: a clinical and epidemiological review. Anais Brasileiros de Dermatologia [Internet]. 2013 Sep 20 [cited 2023 May 10]:771-782. DOI <https://doi.org/10.1590%2Fabd1806-4841.20143063>.
6. Sociedade Brasileira de Dermatologia [Internet]. Classificação dos fototipos de pele; [cited 2023 May 10];
7. Mascena TCF. Melasmas e suas principais formas de tratamento [Monografia on the Internet]. [place unknown]: Instituto Nacional de Ensino Superior e pesquisa e Centro de Capacitação Educacional; 2016 [cited 2023 May 10].
8. Basit H, Godse KV, Al Aboud AM. Melasma. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

9. Espósito ACC. Update on Melasma - Part I: Pathogenesis. Melasma [Internet]. 2022 Jul 29 [cited 2023 May 10]:1967-1988. DOI <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00779-x>.
10. Kuck N, et al. Body dysmorphic disorder and self-esteem: a meta-analysis. BMC Psychiatry [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2023 May 10]:310. DOI <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03185-3>.
11. Gois Ísis, Faria AL de. A CULTURA DA MAGREZA COMO FATOR SOCIAL NA ETIOLOGIA DE TRANSTORNOS ALIMENTARES EM MULHERES: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA: doi.org/10.29327/217514.7.1-12. REASE [Internet]. 30º de janeiro de 2021 [citado 12º de abril de 2024];7(1):18. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/440>
12. Oliveira, Letícia, Hutz, Cláudio. Transtornos alimentares: o papel dos aspectos culturais no mundo contemporâneo. Psicologia em Estudo [Internet]. 2011 Jan 06 [cited 2024 Apr 15];15(3):575-582. Available from: <https://www.scielo.br/j/pe/a/MGVrVGGGrjn8VPDYyCqdmNLj/>.
13. Samuel LZ, Polli GM. Representações sociais e transtornos alimentares: revisão sistemática. Boletim - Academia Paulista de Psicologia [Internet]. 2020 Jun 1;40(98):91–9. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-711X2020000100010
14. Antunes Auvani, Júnior S, Pereira R, Da Silva G, Lino V, Silva S, et al. ESTRIAS: FISIOPATOLOGIA, PRINCIPAIS TRATAMENTOS ESTÉTICOS [Internet]. Available from: https://semanaacademica.org.br/system/files/artigos/estrias_fisiopatologia_principais_tratamentos_esteticos.pdf
15. Ganho de peso excessivo na gestação é fator de risco para o excesso de peso em mulheres. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [Internet]. 2014 Feb 03 [cited 2024 Apr 15];12(35):536-540. DOI <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013001200002>.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado: **Exercícios de alta intensidade e uso de suplementação de Beta-alanina: quais as evidências.**

Realizado pelo(s) aluno(s) **João Marcelo Sajo Monteiro Marques e Tainá Rodrigues Duarte**

Está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Ms. Clara Rodrigues

Assinatura do Orientador do Trabalho

João Marcelo Sajo Monteiro Marques

Tainá Rodrigues Duarte

**EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E USO DE
SUPLEMENTAÇÃO DE BETA-ALANINA: QUAIS AS
EVIDÊNCIAS.**

São Paulo

2024

EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E USO DE SUPLEMENTAÇÃO DE BETA-ALANINA: QUAIS AS EVIDÊNCIAS.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Ms. Clara Rodrigues

São Paulo

2024

M318e

Marques, Joao Marcelo Sajo Monteiro.

Exercícios de alta intensidade e uso de suplementação de Beta-alanina: quais as evidências / Joao Marcelo Sajo Monteiro Marques, Taint! Rodrigues Duarte. - São Paulo, 2024.

22 p. : il., color.

Orientadora: Clara Rodrigues.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Medicina esportiva. 2. Nutrição no esporte. 3. Suplementos nutricionais. I. Duarte, Taint, Rodrigues. II. Rodrigues, Clara, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 613.71

Elaboradora pela Bibliotecária: Milena BrazMartins CRB-8/9974

EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E USO DE SUPLEMENTAÇÃO DE BETA-ALANINA: QUAIS AS EVIDÊNCIAS.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Ms. Clara Rodrigues

São Paulo, 12 de Dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

João Marcelo Sajo Monteiro Marques, Tainá Rodrigues Duarte, Clara Rodrigues. *Exercícios de alta intensidade e uso de suplementação de beta-alanina: quais as evidências*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

Introdução: A suplementação de beta alanina, é considerada uma estratégia eficaz em atividades de alta intensidade, especialmente em exercícios anaeróbicos, onde o aumento da carnosina ajuda a neutralizar o acúmulo de íons de hidrogênio, prevenindo a acidose muscular. **Objetivo:** Investigar os efeitos da suplementação da beta alanina e o uso no exercício de alta intensidade. **Métodos:** Revisão de literatura, onde foram analisados artigos publicados em diversas bases de dados, como *PubMed* e *SciELO*, seguindo critérios de inclusão como estudos com atletas de alta performance e ensaios clínicos randomizados. **Resultados e Discussão:** Indicam que a suplementação de beta-alanina é benéfica para aumentar a capacidade de exercício e retardar a fadiga muscular, com poucos efeitos colaterais significativos, sendo o mais comum a parestesia (formigamento na pele). Autores avaliam que o efeito ergogênico da suplementação, depende da modalidade esportiva realizada, pois as atividades anaeróbicas apresentaram melhores resultados com a beta-alanina. **Considerações finais:** A suplementação de beta-alanina pode ser uma ferramenta ergogênica válida para atletas que buscam melhorar o desempenho em atividades de alta intensidade. Contudo, mais pesquisas são necessárias para entender completamente os efeitos a longo prazo e as dosagens ideais para diferentes populações de atletas.

Palavras-chave: Medicina Esportiva; Nutrição no Esporte; Beta alanina; Treinamento Intervalado de Alta Intensidade; Suplementos Nutricionais.

ABSTRACT

Introduction: Beta alanine supplementation is considered an effective strategy in high-intensity activities, especially in anaerobic exercises, where the increase in carnosine helps to neutralize the accumulation of hydrogen ions, preventing muscle acidosis. **Objective:** to investigate the effects of beta alanine supplementation and its use in high-intensity exercise. **Methods:** literature review, where articles published in various databases, such as PubMed and Scielo, were analyzed, following inclusion criteria such as studies with high-performance athletes and randomized clinical trials. **Results and Discussion:** indicate that beta-alanine supplementation is beneficial for increasing exercise capacity and delaying muscle fatigue, with few significant side effects, the most common being paresthesia (tingling in the skin). Authors assess that the ergogenic effect of supplementation depends on the type of sport performed, as anaerobic activities showed better results with beta-alanine. **Final considerations:** beta-alanine supplementation can be a valid ergogenic tool for athletes looking to improve performance in high-intensity activities. However, more research is needed to fully understand the long-term effects and ideal dosages for different populations of athletes.

Keywords: Sports Medicine; Nutrition in Sports; Beta alanine; High Intensity Interval Training; Nutritional Supplements.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS	20

EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E USO DE SUPLEMENTAÇÃO DE BETA-ALANINA: QUAIS AS EVIDÊNCIAS.

HIGH INTENSITY EXERCISE AND USE OF BETA-ALANINE SUPPLEMENTATION: WHAT IS THE EVIDENCE.

MARQUES, João Marcelo Sajo Monteiro¹

DUARTE, Tainá Rodrigues²

RODRIGUES, Clara³

RESUMO

A suplementação de beta alanina, é considerada uma estratégia eficaz em atividades de alta intensidade, especialmente em exercícios anaeróbicos, onde o aumento da carnosina ajuda a neutralizar o acúmulo de íons de hidrogênio, prevenindo a acidose muscular. Investigar os efeitos da suplementação da beta alanina e o uso no exercício de alta intensidade. Revisão de literatura, onde foram analisados artigos publicados em diversas bases de dados, *como PubMed e Scielo*, seguindo critérios de inclusão como estudos com atletas de alta performance e ensaios clínicos randomizados. Indicam que a suplementação de beta-alanina é benéfica para aumentar a capacidade de exercício e retardar a fadiga muscular, com poucos efeitos colaterais significativos, sendo o mais comum a parestesia (formigamento na pele). Autores avaliam que o efeito ergogênico da suplementação, depende da modalidade esportiva realizada, pois as atividades anaeróbicas apresentaram melhores resultados com a beta-alanina. A suplementação de beta-alanina pode ser uma ferramenta ergogênica válida para atletas que buscam melhorar o desempenho em atividades de alta intensidade. Contudo, mais pesquisas são necessárias para entender completamente os efeitos a longo prazo e as dosagens ideais para diferentes populações de atletas.

Palavras-chave: Medicina Esportiva; Nutrição no Esporte; Beta alanina; Treinamento Intervalado de Alta Intensidade; Suplementos Nutricionais.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. jmarcelo1y@estudante.unisa.br

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. ftaina@estudante.unisa.br

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – clarodrigues@prof.unisa.br

ABSTRACT

Beta alanine supplementation is considered an effective strategy in high-intensity activities, especially in anaerobic exercises, where the increase in carnosine helps to neutralize the accumulation of hydrogen ions, preventing muscle acidosis. To investigate the effects of beta alanine supplementation and its use in high-intensity exercise. Literature review, where articles published in various databases, such as PubMed and Scielo, were analyzed, following inclusion criteria such as studies with high-performance athletes and randomized clinical trials. Indicate that beta-alanine supplementation is beneficial for increasing exercise capacity and delaying muscle fatigue, with few significant side effects, the most common being paresthesia (tingling in the skin). Authors assess that the ergogenic effect of supplementation depends on the type of sport performed, as anaerobic activities showed better results with beta-alanine. Beta-alanine supplementation can be a valid ergogenic tool for athletes looking to improve performance in high-intensity activities. However, more research is needed to fully understand the long-term effects and ideal dosages for different populations of athletes.

Keywords: Sports Medicine; Nutrition in Sports; Beta alanine; High Intensity Interval Training; Nutritional Supplements.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, tanto atletas amadores em busca de um estilo de vida mais saudável quanto atletas de elite em busca de um melhor desempenho têm recorrido à suplementação como forma de auxiliar na recuperação muscular pós-atividade física e no aumento do rendimento esportivo. Nesse contexto, a beta-alanina tem se mostrado uma opção promissora (1,2).

A suplementação de beta-alanina tem como objetivo aumentar a capacidade de realizar esforços intensos e prolongados durante exercícios de alta intensidade, retardando a fadiga muscular e aumentando a potência e força muscular. Isso ocorre devido ao aumento dos níveis de carnosina muscular proporcionado pela suplementação (2,3).

A beta-alanina é um aminoácido não essencial que atua como precursor direto da carnosina, um importante composto presente nas fibras musculares esqueléticas. A carnosina desempenha um papel fundamental na regulação do pH muscular durante atividades físicas intensas, atuando como um tampão intracelular. Essa propriedade de neutralizar o acúmulo de íons de hidrogênio resultante da produção de ácido láctico durante exercícios de alta intensidade tem sido associada à retardação da fadiga muscular e ao aumento do desempenho (1,2,3).

Estudos têm demonstrado que a suplementação de beta-alanina pode resultar em melhorias no desempenho esportivo. Atletas que utilizaram a suplementação apresentaram maior número de repetições em exercícios de resistência muscular, maior potência em atividades anaeróbicas e melhor desempenho em testes de endurance (2,3).

O protocolo de suplementação com beta-alanina geralmente envolve uma fase de carga, durante a qual são administradas doses diárias de 4 a 6 gramas de beta-alanina divididas ao longo do dia, por um período de 2 a 4 semanas. Após a fase de carga, é recomendada uma dose de manutenção de 2 a 3 gramas por dia para sustentar os níveis elevados de carnosina muscular (2,3).

Em relação aos efeitos colaterais, a suplementação de beta-alanina é considerada segura quando utilizada nas doses recomendadas. Alguns indivíduos podem experimentar uma sensação temporária de formigamento ou "ardência" na pele, conhecida como parestesia, especialmente em doses mais altas. pode causar rubor e parestesia, o que poderia afetar a destreza, coordenação, equilíbrio, orientação espacial, força e resistência. Existe ainda a possibilidade teórica de que a beta-alanina pode reduzir os níveis de taurina no corpo, e a taurina é necessária para ajudar a regular a composição de fluidos corporais (3,4).

É importante ressaltar que não há evidências de efeitos colaterais graves relacionados ao uso de beta-alanina, porém a beta-alanina pode interagir com certos medicamentos ou condições médicas, sendo necessário o acompanhamento e orientação de profissionais da área de saúde. (3)

Sendo assim, nosso objetivo foi investigar os efeitos da suplementação da beta alanina e o uso no exercício de alta intensidade. Apresentar o mecanismo e o protocolo de uso, analisando o impacto no desempenho, na saúde do atleta e possíveis efeitos colaterais.

2 METODOLOGIA

Este estudo configura-se como uma revisão de literatura do tipo narrativa, em que a busca dos artigos foi realizada em bancos e bases de dados *online*, *Google acadêmico*, *Pubmed*, *Scielo* e *Lilacs*.

Foram elegidos artigos científicos em língua inglesa, portuguesa e espanhol, indexados e presentes na base de dados acima descritas, e selecionadas segundo os critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos.

Os critérios de inclusão utilizados na pesquisa foram: estudos clínicos randomizados controlados (RCTs); ensaios clínicos não randomizados; revisões sistemáticas; atletas de alta performance, definidos como aqueles que competem profissionalmente ou em nível de elite; estudos que investigam o uso de beta-alanina como suplemento ergogênico em atletas e seu impacto fisiológico; artigos escritos em inglês, espanhol e português e estudos publicados entre os anos de 2007 e 2024.

Os critérios de exclusão para a seleção dos artigos científicos encontrados nas plataformas foram: estudos em laboratórios realizados em animais; estudos com outros suplementos em combinação; estudos que não incluem um grupo controle ou grupo placebo para comparação; estudos com escores de qualidade metodológica muito baixos; e estudos com amostras muito pequenas.

Para a estratégia de busca de artigos científicos nas bases de dados citadas anteriormente, utilizamos os descritores do vocabulário Descritores em Ciências da Saúde – *Decs* e do *Medical Subject Headings- MeSH*.

As palavras chaves para a pesquisa na língua portuguesa foram: Medicina Esportiva; Nutrição no Esporte; Beta alanina; Treinamento Intervalado de Alta Intensidade; Suplementos Nutricionais, em inglês, *Sports Medicine*; *Sports Nutrition*; *Beta Alanine*; *High Intensity Interval Training*; *Nutritional Supplements*.

A partir dos descritores DeCS e MeSH previamente selecionados, realizamos a uma estratégia de busca, associando-se os descritores através de operadores booleanos “AND” e “OR”, e outros operadores, em suas respectivas bases de dados.

O Instrumento para análise de dados, utilizamos a tabela bibliométrica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1 - Estudos selecionados, analisados e organizados por ordem de publicação.

Autoria	Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	População Estudada	Principais resultados do artigo	Conclusão do artigo
Jeffrey R. Stout, Joel Cramer, Robert F. Zoeller, Donald J. Torok.	2007	Efeitos da suplementação de beta-alanina no início da fadiga neuromuscular e no limiar ventilatório em mulheres	Estudo duplo-cego, randomizado.	Identificar os efeitos de 28 dias de suplementação de beta-alanina na capacidade física no limiar de fadiga (PWCFT), limite ventilatório (VT), consumo máximo de oxigênio (VO ₂ -MÁX) e tempo de exaustão (TTE) em mulheres.	Vinte e duas mulheres participaram e foram aleatoriamente direcionadas para o grupo placebo ou que suplementa beta-alanina.	Essas participantes realizaram um teste de ergometria de ciclo incremental contínuo e exaustivo antes e depois da suplementação, para determinar os valores já citados. Foi identificado aumento no PWCFT, VT e TTE para o grupo B-alanina. Nenhum dos grupos apresentou melhora no VO ₂ -MÁX.	Através dos resultados encontrados, conclui-se que, a suplementação de B-alanina melhora o desempenho da ergometria do ciclo máximo e a TTE em mulheres jovens.
Iain P. Kendrick, Hyo Jeong Kim, Roger Charles Harris e Chang Keun Kim.	2009	O efeito da suplementação de beta-alanina de 4 semanas e treinamento isocinético nas concentrações de carnosina em fibras musculares esqueléticas humanas tipo I e II.	Estudo duplo-cego	Observar as diferenças da suplementação de beta-alanina durante 4 semanas, em homens jovens, entre os músculos da perna direita e esquerda que se viu apenas como controle.	Quatorze estudantes do sexo masculino participaram do estudo. Sete deles suplementaram beta-alanina e outros sete com um placebo correspondente. Os participantes realizaram 4 semanas de treinamento isocinético com a perna direita, enquanto a esquerda serviu como controle.	Foi identificado um aumento significativo na carnosina de todas as fibras, sem diferenças entre os tipos. Entretanto, não houve mudança nos músculos entre as pernas direita e esquerda. Por fim, não teve alteração no conteúdo de carnosina nas pernas com o placebo.	Observa-se que o treinamento de 4 semanas não apresenta efeito no conteúdo da carnosina muscular, apesar de ter sido observado um aumento com a beta-alanina, isso não foi mais influenciado pelo treinamento. Com isso, conclui-se que a beta-alanina é o principal regulador da síntese de carnosina muscular.
Audrey Baguet, Harmen Reyngoudt, Andries Pottier, Inge Everaert, Stefanie Callens, Eric Achten, and Wim Derave	2009	Carga de carnosina e lavagem nos músculos esqueléticos humanos	Estudo duplo-cego	Comparar a capacidade de resposta de diferentes tipos musculares à carga de carnosina.	Vinte estudantes, do sexo masculino, entre 22 e 72 anos, fisicamente ativos e não envolvidos em treinamento regular se ofereceram para participar deste estudo. Tanto o grupo placebo quanto o que suplementou B-alanina teve	A lenta eliminação da carnosina do músculo sugere alta estabilidade da concentração desse metabólito. Foi evidenciado que dentro do mesmo músculo (vasto lateral humano), as fibras tipo I e tipo II respondem igualmente bem à suplementação de B-alanina.	Tanto no músculo esquelético humano de contração lenta quanto na contração rápida, a carnosina é um metabólito altamente estável. Isso foi comprovado através do resultado que após a cessação da suplementação de B-alanina, o conteúdo de carnosina muscular se manteve constante ao longo de meses.

					duração de 5 a 6 semanas.		
Van Thienen R, Van Proeyen K, Vanden Eynde B, Puype J., Lefere T, Hespel P	2009	A beta-alanina melhora o desempenho do sprint no ciclismo de resistência	Estudo duplo-cego	Investigar o efeito da administração de beta-alanina durante 8 semanas em ciclistas moderadamente treinados, ao realizar sprint ao final de uma competição de ciclismo de resistência simulada.	Foi realizado um estudo duplo-cego composto por duas sessões de teste experimental, intercaladas por um período de suplementação de B-alanina de 8 semanas (n=9) ou placebo (n=8). Após o teste, foram coletadas amostras de sangue capilar para determinar a concentração de lactato no sangue e do pH.	A potência média de saída durante o teste de tempo foi semelhante entre o grupo placebo e o suplementado. Entretanto, durante o sprint final, os indivíduos que suplementaram beta-alanina tiveram um aumento da potência de pico de saída em 11,4%, enquanto a potência média de saída aumentou em 5%. Por fim, os valores de lactato e pH no sangue tiveram resultados semelhantes.	Pode-se concluir que a suplementação de B-alanina melhora significativamente o desempenho durante o sprint no final de um exercício de resistência.
Ashley A. Walter, J. Strength	2010	Seis semanas de treinamento intervalado de alta intensidade com e sem suplementação de beta-alanina para melhorar a aptidão cardiovascular em mulheres	Ensaio controlado randomizado	Verificar se a combinação de HIIT e suplementação de beta-alanina poderia promover maiores ganhos na aptidão cardiovascular e composição corporal em mulheres, quando comparada ao HIIT isolado ou à ausência de intervenção.	Para isso, 44 mulheres jovens e recreacionalmente e ativas foram randomizadas em três grupos: Grupo Beta-Alanina, grupo placebo e grupo controle.	A suplementação de beta-alanina não proporcionou benefícios adicionais na melhoria do VO ₂ pico além do observado no grupo placebo. A carga de trabalho no limiar ventilatório aumentou em todos os grupos, sem efeitos adicionais da beta-alanina. A massa corporal aumentou apenas no grupo BA, mas o mecanismo por trás desse efeito não foi elucidado no estudo.. O percentual de gordura diminuiu e a massa livre de gordura aumentou em todos os grupos.	Conclui-se que a suplementação de beta-alanina não demonstrou benefícios adicionais significativos na aptidão cardiovascular quando comparada ao HIIT isolado em mulheres jovens e recreacionalmente ativas.
Guilherme Giannini Artioli, Bruno Gualano, Abbie Smith, Jeffrey Stout, Antônio Herbert Lancha	2010	Papel da suplementação de β-Alanina na Carnosina Muscular e no Desempenho do Exercício	Revisão Narrativa	Discutir o conhecimento atual disponível acerca do metabolismo da carnosina e da β-alanina, além dos seus efeitos e desempenho no exercício.	Os estudos selecionados foram encontrados no banco de dados MEDLINE. Todos os artigos que avaliam o efeito do aumento da carnosina muscular no desempenho físico foram incluídos nesta revisão.	A maneira mais eficaz de aumentar a concentração de carnosina intramuscular é através da suplementação de beta-alanina, visto que o treinamento de alta intensidade de curto período não influencia nessa elevação de carnosina.	Os efeitos ergogênicos da suplementação de beta-alanina são mais evidentes em atividades que provocam condições acidóticas intramusculares. Com isso, conclui-se que a beta-alanina suplementada atrasa o início da fadiga e do limiar anaeróbico.
Jacques Décombaz, Maurice Beaumont, Jacques Vuichoud, Florilene Bouisset, Trent	2011	Efeito dos comprimidos de B-alanina de liberação lenta na cinética de absorção e na parestesia	Ensaio Clínico randomizado	Comparar a cinética plasmática e os sintomas após a administração de bolus de B-alanina em solução ou em forma de comprimido de	Foram selecionados onze adultos saudáveis que ingeriram 1,6g de solução de referência de BA pura (REF) ou 1,6g em liberação lenta	A beta-alanina de TAB resultou em um pico menor de concentração plasmática, atraso no tempo até o pico e melhor retenção quando comparado à BA de REF. Os sintomas "alfinetes e agulhas" foram observados rapidamente na pele dos membros superiores após	Conclui-se que a ingestão de BA em liberação lenta em vez de puro em solução, leva a uma cinética de absorção mais lenta, melhor retenção de todo o corpo e efeitos colaterais sensoriais

Stellingwerff				liberação lenta.	(TAB) ou placebo (PLA)	REF. Entretanto, as pontuações de intensidade máxima foram mais fracas com TAB quando comparada com REF.	que não podem ser diferenciados do PLA.
R. M. Robson	2012	Efeitos da suplementação de B-alanina no desempenho do exercício: uma meta-análise	Meta-análise	Realizar uma meta-análise preliminar quantitativa da literatura sobre os efeitos da suplementação de beta-alanina no desempenho em exercícios.	O estudo incluiu 360 participantes (174 no grupo beta-alanina e 186 no grupo placebo). A população era diversificada, abrangendo atletas de elite, indivíduos recreacionalment e ativos, estudantes, lutadores, jogadores de futebol americano, mulheres saudáveis e idosos. Apesar dessa variedade, a maioria dos estudos foram realizados com homens jovens e saudáveis. Os níveis de condicionamento físico variaram de recreacionalment e ativos a atletas de elite.	A meta-análise revelou que a suplementação de beta-alanina melhorou significativamente o desempenho em exercícios em comparação com o placebo. O efeito foi mais pronunciado em exercícios com duração entre 60 e 240 segundos, bem como naqueles com duração superior a 240 segundos. Não houve benefício significativo para exercícios com menos de 60 segundos de duração. A suplementação melhorou a capacidade de exercício, mas não o desempenho do exercício. O efeito mediano foi uma melhora de 2,85% no resultado de uma medida de exercício, quando uma mediana total de 179 g de beta-alanina foi suplementada.	Em conclusão, esta meta-análise fornece evidências quantitativas do efeito ergogênico da suplementação de beta-alanina, particularmente em exercícios de alta intensidade com duração superior a 1 minuto, abrindo caminho para futuras pesquisas neste campo promissor.
Carolina Caberlim Ferreira Daniela Mariana dos Santos Renata Furlan Viebig Rogério Eduardo Tavares Frade	2015	Atualidades sobre a suplementação nutricional com beta-alanina no esporte	Revisão literária	Teve como principal objetivo a discussão dos possíveis benefícios, formas de suplementação, riscos e prejuízos da Beta-alanina.	Revisão de publicações nacionais e internacionais (2002-2014) com busca em bases de dados eletrônicas (Lilacs, Pubmed, Scielo, Bireme e Quiron).	Dentre os benefícios postulados por pesquisadores para a suplementação nutricional de atletas com beta-alanina estão: melhoria no desempenho geral e aumento de massa corporal magra, retardo da fadiga neuromuscular e exaustão.	A suplementação de beta-alanina mostrou aumento de carnosina muscular em que tanto os atletas quanto os não atletas melhoraram igualmente seu desempenho, levando à conclusão que o nível de treinamento não altera a eficácia dessa suplementação.
Caroline Marques, Eliane de Abreu Soares, Gabriela Morgado de Oliveira Coelho.	2015	Efeito da suplementação de β -alanina em atletas, praticantes de atividade física e sedentários	Revisão sistemática da literatura	Investigar os efeitos da suplementação da β -alanina em atletas e sedentários durante exercícios de alta intensidade.	Através da seleção de 15 artigos, foram selecionados 118 atletas masculinos de cinco modalidades, 213 indivíduos que praticam atividade física e sedentários com idades entre 21 e 73 anos.	Os artigos mostraram que a suplementação obteve nos atletas, retardo da fadiga muscular e aumento da potência em exercícios de alta intensidade. Entretanto, os não-atletas tiveram apenas retardo da fadiga.	Conclui-se que a eficácia da suplementação da β -alanina, devido ao incremento da carnosina muscular, resultou em retardo da fadiga muscular em todos os participantes.

Victor A. Ferreira Matos, Nailton J. B. de Albuquerque Filho, Victor Hugo de O. S., Thiago R. F., Letícia Castelo B. P. de Oliveira, Gleidson M. R., Edson Fonseca Pinto.	2015	Aspectos atuais sobre beta-alanina, carnosina e exercício físico	Revisão Narrativa	Identificar as principais variáveis determinantes na concentração de carnosina intramuscular e seus possíveis efeitos no desempenho esportivo em populações distintas.	A suplementação da beta-alanina foi estudada em 22 mulheres fisicamente ativas, em atletas treinados, ciclistas e idosos entre 60 e 80 anos.	Em atletas, a suplementação por longo prazo é um recurso eficaz no aumento dos níveis de carnosina em diversos esportes. Já em idosos, com a suplementação, também foi encontrado um eficiente aumento dos níveis de carnosina, mesmo que essa substância reduz com o avanço da idade.	Apesar da redução de concentração de carnosina com o avanço da idade, conclui-se que a suplementação de beta-alanina eleva os níveis desse dipeptídeo em indivíduos fisicamente ativos e idosos, independente do sexo.
Bruna Amorim Zandoná, Cleyton dos Santos de Oliveira, Ragami C. Alves, André de Camargo Smolarek, Tácito Pessoa de Souza Junior.	2018	Efeito da suplementação de beta-alanina no desempenho : uma revisão crítica	Revisão literária	Identificar os efeitos da suplementação da beta-alanina no desempenho esportivo e esclarecer a posologia que obtenha resultados positivos, reduzindo as possíveis adversidades.	Foram utilizados artigos nacionais e internacionais, publicados entre 1990 e 2017.	Foi observada uma relação próxima entre a Beta-alanina e a carnosina muscular. Entretanto as primeiras 4 semanas mostraram maior eficiência quando comparada as semanas seguintes, indicando atingir um platô (constância).	Em função da dosagem recomendada (3,2g a 6,4g/dia), a suplementação de Beta-alanina é segura dentre a população geral, ajudando a aumentar a capacidade e desempenho do exercício físico.
Diogo Bassinello, Vítor de Salles Painelli, Eimear Dolan, Manoel Lixandrão, Monique Cajueiro, Mariana de Capitani, Bryan Saunders, Venda Craig, Guilherme G Artioli, Bruno Gualano, Hamilton Roschel	2019	A suplementação de beta-alanina melhora a resistência à força isométrica, mas não isotônica ou isocinética, em jovens treinados em força recreativamente	Estudo duplo-cego	Determinar os efeitos de 4 semanas de suplementação de beta-alanina na resistência do músculo esquelético usando uma bateria de testes de desempenho.	Foram estudados vinte homens saudáveis treinados em força recreativa, realizaram testes de resistência de força isotônica (banco e leg press repetido), somado à testes de resistência isométrica e isocinética.	Foi identificado uma melhora do desempenho de resistência isométrica para o grupo que recebeu a suplementação de B-alanina (6,4g/dia), observando um aumento de 17% no tempo de exaustão durante o teste de resistência isométrica. Não foram encontradas diferenças significativas em variáveis de desempenho dos testes isocinéticos e nos testes de resistência isotônica, em comparação com o grupo	Conclui-se que a suplementação de beta-alanina (6,4g/dia) durante 4 semanas é eficaz para melhorar a resistência isométrica, mas não apresenta benefícios claros em outros tipos de resistência muscular testados no estudo

Marcelo Henrique Lage e Elton Bicalho de Souza	2021	Efeitos ergogênicos da beta-alanina para performance	Revisão Literária	Descrever os benefícios ergogênicos da suplementação da beta-alanina para exercícios físicos de alta intensidade.	Foram utilizados artigos publicados em português e inglês (entre 2004 e 2020) e para melhor explicação dos mecanismos de ação, também foram selecionados, livros técnicos de fisiologia, bioquímica e nutrição esportiva.	A suplementação com beta-alanina é um excelente recurso ergogênico em exercícios físicos de alta intensidade e curta duração. A suplementação possui maior potencial ergogênico em indivíduos não treinados e resultados controversos em indivíduos treinados.	A fim de um melhor desempenho, a suplementação com Beta-alanina é altamente recomendável, devido a sua participação essencial na síntese da carnosina, substância que neutraliza os íons H ⁺ , responsável pela dor e fadiga.
Ligia Millena e Ferreira Da Silva	2022	Efeitos da Suplementação de Beta-Alanina em praticantes de exercício físico	Revisão Bibliográfica	Identificar os efeitos da suplementação de beta-alanina em praticantes de exercícios físico	Foi feita uma revisão bibliográfica a partir de estudos exploratórios sobre a suplementação nutricional da beta-alanina. Foram realizadas buscas através do google acadêmico nos bancos de dados Scielo e PUBMED por meio de artigos científicos publicados entre os anos 2012 e 2022.	Foi observado, que a suplementação com beta-alanina aumenta os níveis de carnosina intramuscular, na qual melhora o desempenho muscular e atrasa o processo de fadiga do músculo.	A suplementação da Beta-alanina contribui para o melhor desempenho de atletas praticantes de exercício físico e de alta intensidade, contudo há controvérsias acerca do assunto uma vez que a suplementação não se mostrou eficaz em alguns esportes e alguns atletas. Não se sabe a dosagem correta a ser utilizada e nem os efeitos colaterais de uso a longo prazo.
Henrique Costa Cardoso, João Pedro Mendes Condessa, Marcio Leandro Ribeiro de Souza.	2022	A suplementação da beta-alanina na performance esportiva: uma revisão sistemática	Revisão sistemática	Identificar os efeitos da suplementação da beta-alanina prática esportiva de alta intensidade.	Realização da pesquisa e seleção de artigos através das diretrizes propostas pelo PRISMA. com estudos publicados nos últimos 5 anos, que abordassem os efeitos da beta-alanina no esporte.	A maioria dos estudos observaram efeitos positivos dessa suplementação em diferentes tipos de atividade física, avaliando também diferenças nas respostas nos diferentes sexos e faixas etárias.	Conclui-se que a suplementação da beta-alanina obtém efeitos positivos na performance esportiva, principalmente em atividades de alta intensidade e curta duração.

Juliano Vidal Barbosa Filho, Tania Cristina Ferreira Felix	2022	Efeitos da suplementação de beta-alanina em atletas de alta performance	Revisão bibliográfica sistematizada	Realizar uma análise dos possíveis efeitos dessa suplementação em atletas de alta performance.	Foram selecionados estudos com a participação de 465 atletas de ambos os sexos, com idades entre 17 e 86 anos e de 8 modalidades diferentes.	Com a suplementação de beta-alanina, a maioria dos estudos comprovam melhora da capacidade de execução do exercício, porém um estudo registrou aumento da resposta inflamatória das citocinas durante atividade intensa.	O efeito ergogênico da suplementação, depende da modalidade esportiva realizada, pois as atividades anaeróbicas apresentaram melhores resultados com a beta-alanina.
Eduardo Figueirêdo dos Santos Luana Bernardes de Oliveira Maina Pereira Castro	2023	Avaliação da suplementação de beta-alanina no desempenho esportivo	Revisão Narrativa	Como a suplementação de beta-alanina pode trazer benefícios para a hipertrofia muscular e melhorar o desempenho na musculação.	Foram selecionados inicialmente artigos científicos da língua portuguesa e língua inglesa nas seguintes plataformas de dados: Scientific Eletronic Library of Medicine (SciELO), PubMed e o Google acadêmico.	A suplementação de beta alanina é segura para a população e tem demonstrado resultados positivos no crescimento muscular.	O uso do aminoácido beta alanina pode ajudar os indivíduos que buscam ter melhores resultados e desempenhos nas suas atividades físicas, sendo ela qualquer atividade física.

A carnosina é um dipeptídeo formado pelos aminoácidos beta-alanina e histidina, sendo predominantemente encontrada nos músculos. Sua produção é catalisada pela enzima carnosina sintase, com a beta-alanina atuando como o precursor limitante. Três estudos analisados nesse artigo confirmam a importância da suplementação de B-alanina no aumento nos níveis de carnosina pode melhorar o desempenho atlético, pois ela ajuda a minimizar a queda do pH nos músculos durante o exercício, aumentando a capacidade de tamponamento dos íons de hidrogênio (H⁺). (12).

Como apresentamos nas pesquisas da tabela, a suplementação de β -alanina (BA) em atletas de alta performance revelou resultados promissores.

A β -alanina é um aminoácido não essencial que atua como predecessor da carnosina, um composto encontrado nas fibras musculares esqueléticas de

mamíferos. A carnosina desempenha um importante papel na regulação do pH muscular durante a realização de atividades físicas intensas, tanto aeróbicas como anaeróbicas, atuando como um tampão intracelular (1).

No processo de busca utilizado, foram selecionados 18 artigos, nos quais seguiam os critérios de estudo sendo, o uso da β -alanina em atletas de alta performance, tanto endurance quanto exercícios anaeróbicos.

Dentre os estudos analisados, dez (10) demonstraram o aumento do potencial ergogênico significativo da B-alanina, especialmente em atividades de alta intensidade. Observou-se que a suplementação com BA, em dosagens entre 3 e 6,4 gramas por dia, contribuiu para o aumento do conteúdo de carnosina muscular, o que, por sua vez, melhora a capacidade de exercícios de alta intensidade, diminuindo a dor e fadiga. Além disso, a BA mostrou-se eficaz na melhoria da performance esportiva quando administrada por um período superior a quatro semanas (5).

Um estudo observou que a lenta eliminação da carnosina do músculo sugere sua concentração estável. Isso foi comprovado através de resultados encontrados em atletas após a suplementação de B-alanina durante 5 a 6 semanas, onde foi identificada a constância desse conteúdo ao longo de meses (14). Logo, pode-se concluir que a B-alanina é o principal regulador da síntese de carnosina muscular (16).

Estudos demonstraram resultados positivos em exercícios anaeróbicos com a suplementação de beta-alanina e 5 artigos (25%) apresentaram resultados individualizados, com efeitos variáveis entre os participantes. Isso sugere a necessidade de considerar as diferenças individuais na resposta à suplementação de β -alanina (1).

O principal efeito colateral observado foi a parestesia, uma sensação de queimação ou formigamento, que não apresentou maiores riscos à saúde (1).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que a suplementação de β -alanina proporciona efeitos ergogênicos em atletas de diversas modalidades esportivas, tanto aeróbicas como anaeróbicas, particularmente em exercícios de alta intensidade com duração superior a 1 minuto.

Os estudos evidenciam que a suplementação constante de beta-alanina é um recurso eficiente na elevação dos níveis deste dipeptídeo em esportistas e indivíduos treinados, auxiliando no retardo da fadiga e melhora no desempenho, devido à elevação dos níveis de carnosina muscular.

Sugerimos que mais pesquisas sejam realizadas, visando verificar em diferentes situações, o uso correto da suplementação da beta alanina, bem como seus efeitos colaterais na saúde do atleta.

REFERÊNCIAS

1. Cardoso HC, Condessa JPM, Souza MLR de. A suplementação de beta-alanina na performance esportiva: uma revisão sistemática. **RBNE [Internet]**. 14º de maio de 2022;16(98):169-7.
2. Barbosa Filho JV, Felix, Ferreira TC. Efeitos da suplementação de beta-alanina em atletas de alta performance. **Revista Multidebates**, v. 6, n. 3, 2022.
3. Ferreira C, Dos Santos DM, Viebig RF, Frade RET. Atualidades sobre a suplementação nutricional com beta-alanina no esporte. **RBNE [Internet]**. 3º de maio de 2015;9(51):271-8.
4. Marques C, Soares E de A, Coelho GM de O. Efeito da suplementação de β -alanina em atletas, praticantes de atividade física e sedentários. **RBPFX [Internet]**. 28º de abril de 2016;9(56):575-91.
5. Zandoná BA, de Oliveira C dos S, Alves RC, Smolarek A de C, Junior TP de S. Efeito da suplementação de beta-alanina no desempenho: uma revisão crítica. **RBNE [Internet]**. 6º de fevereiro de 2018 [citado 22º de novembro de 2024];12(69):116-24.
6. Lage MH, De Souza EB. Efeitos ergogênicos da beta-alanina para a performance. **Cadernos UniFOA**. 2021 Aug 26;16(46).
7. Santos EF, Oliveira LB, Pereira-Castro MR. Avaliação da suplementação de beta-alanina no desempenho esportivo. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e20712642214, 2023.
8. Giannini AG, Gualano B, Smith A, Stout J, Herbert Lancha A. The Role of β -alanine Supplementation on Muscle Carnosine and Exercise Performance. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. 2009 Dec;1.
9. Matos VAF, Albuquerque Filho NJB, Rebouças GM, Felipe TR, Salgueiro CC de M, Pinto EF. A carnosina diminui os efeitos da acidose muscular durante o exercício. **RBNE [Internet]**. 3º de abril de 2015
10. Van Thienen R, Van Proeyen K, Eynde BV, Puype J, Lefere T, Hespel P. β -Alanine Improves Sprint Performance in Endurance Cycling. **Medicine & Science in Sports & Exercise [Internet]**. 2009 Apr 1;41(4):898–903.

11. Baguet A, Reyngoudt H, Pottier A, Everaert I, Callens S, Achten E, et al. Carnosine loading and washout in human skeletal muscles. **Journal of Applied Physiology**. 2009 Mar;106(3):837–42.
12. Stout JR, Cramer JT, Zoeller RF, Torok D, Costa P, Hoffman JR, et al. Effects of β -alanine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue and ventilatory threshold in women. **Amino Acids**. 2006 Nov 30;32(3):381–6.
13. Kendrick IP, Kim HJ, Harris RC, Kim CK, Dang VH, Lam TQ, et al. The effect of 4 weeks β -alanine supplementation and isokinetic training on carnosine concentrations in type I and II human skeletal muscle fibres. **European Journal of Applied Physiology**. 2009 Feb 12;106(1):131–8.
14. Décombaz J, Beaumont M, Vuichoud J, Bouisset F, Stellingwerff T. Effect of slow-release β -alanine tablets on absorption kinetics and paresthesia. **Amino Acids**. 2011 Dec 3;43(1):67–76.
15. Hobson RM, Saunders B, Ball G, Harris RC, Sale C. Effects of β -alanine supplementation on exercise performance: a meta-analysis. **Amino Acids [Internet]**. 2012 Jan 24;43(1):25–37.
16. Walter AA, Smith AE, Kendall KL, Stout JR, Cramer JT. Six Weeks of High-Intensity Interval Training With and Without β -Alanine Supplementation for Improving Cardiovascular Fitness in Women. **Journal of Strength and Conditioning Research**. 2010 May;24(5):1199–207.
17. Bassinello D, de Salles Painelli V, Dolan E, Lixandrão M, Cajueiro M, de Capitani M, et al. Beta-alanine supplementation improves isometric, but not isotonic or isokinetic strength endurance in recreationally strength-trained young men. **Amino Acids [Internet]**. 2018 Jun 15;51(1):27–37.
18. Ferreira Da Silva LM, editor. Efeitos da Suplementação de Beta-Alanina em praticantes de exercício físico [Internet]. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/48864>. 2022.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado Ansiedade, Estresse e Depressão no Cuidador e/ou Familiar de Paciente com Alzheimer realizado pelo(s) aluno(s) Maria Eduarda de Oliveira Lima Meca Duailibi e Marcela Bariani Pinto, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Kalil Duailibi

Assinatura do Orientador do Trabalho

Maria Eduarda de Oliveira Lima Meca Duailibi

Marcela Bariani Pinto

**ANSIEDADE, ESTRESSE E DEPRESSÃO NO CUIDADOR E/OU
FAMILIAR DE PACIENTE COM ALZHEIMER**

São Paulo

2024

ANSIEDADE, ESTRESSE E DEPRESSÃO NO CUIDADOR E/OU FAMILIAR DE PACIENTE COM ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

D868a

Duailibi, Maria Eduarda de Oliveira Lima Meca

Ansiedade, estresse e depressão no cuidador e/ou familiar de paciente com alzheimer / Maria Eduarda de Oliveira Lima Meca Duailibi, Marcela Bariani Pinto. – São Paulo, 2024.

25 p. : P&B.

Orientador: Prof. Ms. Kalil Duailibi.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Doença de alzheimer. 2. Cuidadores. 3. Transtornos mentais. I. Pinto, Marcela Bariani. II. Duailibi, Kalil. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.85223

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Maria Eduarda de Oliveira Lima Meca Duailibi

Marcela Bariani Pinto

ANSIEDADE, ESTRESSE E DEPRESSÃO NO CUIDADOR E/OU FAMILIAR DE PACIENTE COM ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi

São Paulo, 22 de Novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Kalil Duailibi

Orientador

Profa. Dr. Debora Driemeyer Wilbert

Avaliador

Prof. Dr. Esp. Décio Gilberto Natrielli Filho

Avaliador

Conceito Final

Maria Eduarda de Oliveira Lima Meca Duailibi, Marcela Bariani Pinto, Kalil Duailibi. *Ansiedade, estresse e depressão no cuidador e/ou familiar de paciente com Alzheimer*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Doença de Alzheimer é o tipo de demência neurodegenerativa mais comum, sobretudo em pessoas com idade mais avançada, sem cura e na qual tem impacto direto na vida do paciente de forma epidemiológica, social e financeira. Essa doença é composta por diversos sintomas que dificultam o cotidiano do paciente e interferem indiretamente na vida de seu cuidador e/ou familiar. Teoricamente, esse cuidador familiar deve ter paciência, compreensão, reconhecimento e altruísmo, porém, na prática é visível a complexidade do equilíbrio entre a própria saúde física/mental e a do paciente em questão, o que gera muitas vezes, problemas psicológicos no cuidador em si, tais como ansiedade, depressão e estresse. O estresse causado pelos afazeres diários e a ansiedade de arranjar tempo para os devidos cuidados ao paciente com Alzheimer, contribuem para o adoecimento físico e emocional do cuidador. Com o resultado há de se esperar que 50% ou mais dos entrevistados estejam com algum dos problemas psicológicos situados: ansiedade, estresse e depressão. Além de que, outros podem ter desenvolvido tais dificuldades anteriormente, mas já apresentam uma melhora do quadro possuindo ou não ajuda de profissionais especializados. O interesse principal está voltado aos familiares e/ou cuidadores que também exigem atenção, a fim de evitar-se o desenvolvimento dos problemas psicológicos citados anteriormente e trazer benefício na relação entre eles. Assim dizendo, o cuidador afetivo muitas vezes adoece pela sobrecarga em conciliar sua vida com o compromisso de atender as demandas da pessoa com Alzheimer. Este estudo procura identificar e analisar o desenvolvimento de depressão, ansiedade e estresse em cuidadores e/ou familiares de pacientes com o diagnóstico de Alzheimer. **METODOLOGIA:** Pesquisa de campo, qualitativa e transversal. A amostra envolveu cuidadores e/ou familiares de pacientes com o diagnóstico de Alzheimer. Os dados foram coletados por meio de questionários via *Google Forms*, coletando informações sociodemográficas e identificando se os cuidadores com vínculo e/ou familiares de pessoas com diagnóstico de Alzheimer apresentam ansiedade, estresse e depressão, utilizando como base o inventário de Depressão de Beck, Inventário de Ansiedade de Beck e a Escala de Zarit. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram avaliados 54 cuidadores, sendo a grande maioria filha, do sexo feminino na faixa etária de 40 a 49 anos. Os cuidadores familiares enfrentam desafios físicos, emocionais e psicológicos significativos, sendo ansiedade, depressão e estresse condições prevalentes. A análise dos níveis de sobrecarga, revelou que a maioria dos participantes apresentou sobrecarga leve, enquanto alguns relataram sobrecarga moderada e a minoria sobrecarga grave. Embora a ansiedade tenha sido o problema mais relatado pelos cuidadores, a maioria estava dentro do limite normal. A grande maioria das pessoas não está deprimida, entretanto, cuidadores possuem um maior risco de desenvolver sintomas depressivos. **CONCLUSÃO:** A literatura analisada aponta que ansiedade, depressão e estresse são condições amplamente prevalentes entre cuidadores de pacientes com a doença de Alzheimer, resultantes da sobrecarga emocional e física associada ao cuidado. A implementação de estratégias de suporte individual e coletivo é indispensável para minimizar esses impactos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Cuidadores. Ansiedade. Estresse Psicológico. Depressão.

ABSTRACT

BACKGROUND: Alzheimer's disease is the most common type of neurodegenerative dementia, especially in older people, with no cure and which has a direct impact on the patient's life epidemiologically, socially and financially. This disease is made up of several symptoms that make the patient's daily life difficult and indirectly interfere with the life of their caregiver and/or family member. Theoretically, this family caregiver must have patience, understanding, recognition and altruism, however, in practice the complexity of the balance between their own physical/mental health and that of the patient in question is visible, which often generates psychological problems for caregiver in question, themselves, such as anxiety, depression and stress. The stress caused by daily tasks and the anxiety of finding time to properly care for the Alzheimer's patient contribute to the physical and emotional illness of the caregiver. As a result, it is expected that 50% or more of those interviewed are experiencing one of the following psychological problems: anxiety, stress and depression. Furthermore, others may have developed such difficulties previously, but already show an improvement in their condition whether or not they have help from specialized professionals. The main interest is focused on family members and/or caregivers who also require attention, in order to avoid the development of the psychological problems mentioned above and bring benefits to the relationship between them. In other words, the emotional caregiver often becomes ill due to the burden of reconciling their life with the commitment to meeting the demands of the person with Alzheimer's.

METHODOLOGY: This study seeks to identify and analyze the development of depression, anxiety and stress in caregivers and/or family members of patients diagnosed with Alzheimer's. This work is qualitative and transversal field research. The sample involved caregivers and/or family members of patients diagnosed with Alzheimer's. Data were collected through questionnaires via *Google Forms*, collecting sociodemographic information and identifying whether caregivers and/or family members of people diagnosed with Alzheimer's have anxiety, stress and depression, using the Beck Depression Inventory as a basis, Beck Anxiety Inventory and the Zarit Scale. **RESULTS AND DISCUSSION:** 54 caregivers were evaluated, the vast majority of whom were daughters, females aged 40 to 49 years. Family caregivers face significant physical, emotional and psychological challenges, with anxiety, depression and stress being prevalent conditions. Analysis of overload levels revealed that the majority of participants had mild overload, while some reported moderate overload and the minority reported severe overload. Although anxiety was the most common problem reported by caregivers, most were within the normal range. The vast majority of people are not depressed, however, caregivers are at greater risk of developing depressive symptoms. **CONCLUSION:** The literature analyzed indicates that anxiety, depression and stress are widely prevalent conditions among caregivers of patients with Alzheimer's disease, resulting from the emotional

and physical overload associated with care. The implementation of individual and collective support strategies is essential to minimize these impacts.

Keywords: Alzheimer Disease. Caregivers. Anxiety. Psychological stress. Depression.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
REFERÊNCIAS	21

ANSIEDADE, ESTRESSE E DEPRESSÃO NO CUIDADOR E/OU FAMILIAR DE PACIENTE COM ALZHEIMER

ANXIETY, STRESS AND DEPRESSION IN THE CAREGIVER AND/OR FAMILY OF A PATIENT WITH ALZHEIMER

DUAILIBI, M.E.O.L.M.¹

PINTO, M.B.²

DUAILIBI, K.³

RESUMO

Doença de Alzheimer é o tipo de demência neurodegenerativa mais comum, sobretudo em pessoas com idade mais avançada, sem cura e na qual tem impacto direto na vida do paciente de forma epidemiológica, social e financeira. Essa doença é composta por diversos sintomas que dificultam o cotidiano do paciente e interferem indiretamente na vida de seu cuidador e/ou familiar. Teoricamente, esse cuidador familiar deve ter paciência, compreensão, reconhecimento e altruísmo, porém, na prática é visível a complexidade do equilíbrio entre a própria saúde física/mental e a do paciente em questão, o que gera muitas vezes, problemas psicológicos no cuidador em si, tais como ansiedade, depressão e estresse. O estresse causado pelos afazeres diários e a ansiedade de arranjar tempo para os devidos cuidados ao paciente com Alzheimer, contribuem para o adoecimento físico e emocional do cuidador. Com o resultado há de se esperar que 50% ou mais dos entrevistados estejam com algum dos problemas psicológicos situados: ansiedade, estresse e depressão. Além de que, outros podem ter desenvolvido tais dificuldades anteriormente, mas já apresentam uma melhora do quadro possuindo ou não ajuda de profissionais especializados. O interesse principal está voltado aos familiares e/ou cuidadores que também exigem atenção, a fim de evitar-se o desenvolvimento dos problemas psicológicos citados anteriormente e trazer benefício na relação entre eles. Assim dizendo, o cuidador afetivo muitas vezes adocece pela sobrecarga em conciliar sua vida com o compromisso de atender as demandas da pessoa com Alzheimer. Este estudo procura identificar e analisar o desenvolvimento de depressão, ansiedade e estresse em cuidadores e/ou familiares de pacientes com o diagnóstico de Alzheimer. Este trabalho é uma pesquisa de campo, qualitativa e transversal. A amostra envolveu cuidadores e/ou familiares de pacientes com o diagnóstico de Alzheimer. Os dados foram coletados por meio de questionários via *Google Forms*, coletando informações sociodemográficas e identificando se os cuidadores com vínculo e/ou familiares de pessoas com diagnóstico de Alzheimer apresentam ansiedade, estresse e depressão, utilizando como base o inventário de Depressão de Beck, Inventário de Ansiedade de Beck e a Escala de Zarit. Foram avaliados 54 cuidadores, sendo a grande maioria filha, do sexo feminino na faixa etária de 40 a 49 anos. Os cuidadores familiares enfrentam desafios físicos, emocionais e psicológicos significativos, sendo ansiedade, depressão e estresse condições prevalentes. A análise dos níveis de sobrecarga, revelou que a maioria dos participantes apresentou sobrecarga leve, enquanto alguns relataram sobrecarga moderada e a minoria sobrecarga grave. Embora a

ansiedade tenha sido o problema mais relatado pelos cuidadores, a maioria estava dentro do limite normal. A grande maioria das pessoas não está deprimida, entretanto, cuidadores possuem um maior risco de desenvolver sintomas depressivos. A literatura analisada aponta que ansiedade, depressão e estresse são condições amplamente prevalentes entre cuidadores de pacientes com a doença de Alzheimer, resultantes da sobrecarga emocional e física associada ao cuidado. A implementação de estratégias de suporte individual e coletivo é indispensável para minimizar esses impactos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Cuidadores. Ansiedade. Estresse Psicológico. Depressão.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common type of neurodegenerative dementia, especially in older people, with no cure and which has a direct impact on the patient's life epidemiologically, socially and financially. This disease is made up of several symptoms that make the patient's daily life difficult and indirectly interfere with the life of their caregiver and/or family member. Theoretically, this family caregiver must have patience, understanding, recognition and altruism, however, in practice the complexity of the balance between their own physical/mental health and that of the patient in question is visible, which often generates psychological problems for caregiver in question, themselves, such as anxiety, depression and stress. The stress caused by daily tasks and the anxiety of finding time to properly care for the Alzheimer's patient contribute to the physical and emotional illness of the caregiver. As a result, it is expected that 50% or more of those interviewed are experiencing one of the following psychological problems: anxiety, stress and depression. Furthermore, others may have developed such difficulties previously, but already show an improvement in their condition whether or not they have help from specialized professionals. The main interest is focused on family members and/or caregivers who also require attention, in order to avoid the development of the psychological problems mentioned above and bring benefits to the relationship between them. In other words, the emotional caregiver often becomes ill due to the burden of reconciling their life with the commitment to meeting the demands of the person with Alzheimer's. This study seeks to identify and analyze the development of depression, anxiety and stress in caregivers and/or family members of patients diagnosed with Alzheimer's. This work is qualitative and transversal field research. The sample involved caregivers and/or family members of patients diagnosed with Alzheimer's. Data were collected through questionnaires via *Google Forms*, collecting sociodemographic information and identifying whether caregivers and/or family members of people diagnosed with Alzheimer's have anxiety, stress and depression, using the Beck Depression Inventory as a basis, Beck Anxiety Inventory and the Zarit Scale. 54 caregivers were evaluated, the vast majority of whom were daughters, females aged 40 to 49 years. Family caregivers face significant physical, emotional and psychological challenges, with anxiety, depression and stress being prevalent conditions. Analysis of overload levels revealed that the majority of participants

had mild overload, while some reported moderate overload and the minority reported severe overload. Although anxiety was the most common problem reported by caregivers, most were within the normal range. The vast majority of people are not depressed, however, caregivers are at greater risk of developing depressive symptoms. The literature analyzed indicates that anxiety, depression and stress are widely prevalent conditions among caregivers of patients with Alzheimer's disease, resulting from the emotional and physical overload associated with care. The implementation of individual and collective support strategies is essential to minimize these impacts.

Keywords: Alzheimer Disease. Caregivers. Anxiety. Psychological stress. Depression.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro.
duda.duailibi@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro.
marcelabarianip@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP -
kalilduailibi@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é o tipo de demência neurodegenerativa mais comum, sobretudo em pessoas com idade mais avançada, sem cura e na qual tem impacto direto na vida do paciente de forma epidemiológica, social e financeira. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde¹, a possível existência de pessoas com DA é de 1,2 milhões, sendo que a identificação é de 100 mil por ano. Considerando que a causa ainda é desconhecida, é de essencial conhecimento que a doença envolve degeneração em fragmentos de proteínas mal sintetizadas dentro dos neurônios e suas fendas sinápticas, além dos depósitos de beta-amiloides nas placas neuríticas¹.

Os sintomas envolvem repetição de frase e/ou perguntas, perda de memória de curto prazo, problemas ao realizar tarefas habituais, dificuldade em acompanhar conversações, incapacidade de elaborar estratégias para a resolução de problemas, irritabilidade, desconfiança injustificada, alucinações, delírios, paranoia, agressividade, passividade, disfunção visuo-espacial, tendência ao isolamento e desorientação¹. Com isso, forma-se quatro estágios

da doença, as formas: inicial, moderada, grave e terminal, sempre relacionando com as atuais dificuldades apresentadas pelo paciente. Além disso, alguns fatores de risco para esta doença são: idade (> 65 anos), genética/história familiar, presença de Deficiência Cognitiva Leve (DLC), doença cardiovascular, baixo nível de escolaridade e traumatismo craniano¹.

O cotidiano do núcleo familiar sofre uma transformação conforme a doença progride. Inicialmente, quando a doença está em estágio inicial, o paciente consegue manter algumas de suas rotinas². Entretanto, à medida que essa demência avança e começa a limitar suas habilidades, o cuidador, geralmente um membro da família, precisa assumir responsabilidades crescentes. O que antes incluía tarefas como o gerenciamento das finanças, agora se estende a cuidados mais básicos como: alimentação, organização do ambiente, apoio emocional e até mesmo o transporte do idoso. Isso coloca uma sobrecarga significativa sobre o cuidador familiar, pois ele lida com uma crescente dependência do idoso².

Com relação ao parágrafo anterior, o cuidador e/ou familiar do paciente deve-se teoricamente ter: paciência, compreensão, reconhecimento e altruísmo; porém, na prática, é visível a complexidade do equilíbrio entre a própria saúde física/mental e a do paciente em questão, gerando muitas vezes problemas psicológicos no cuidador em si, tais como ansiedade, depressão e estresse³.

Cuidar do outro envolve uma sensação de estresse relacionada ao trabalho não remunerado e informal, assim feito em casa, muitas vezes sem qualquer reconhecimento, até mesmo por parte da família. Quanto aos cuidadores familiares, estes devem ser capazes de reconhecer os seus limites tanto para a sua intervenção como para a do doente, uma vez que o envolvimento prolongado em cuidados informais pode ter um efeito negativo na saúde do cuidador³.

O cuidador primário (familiar) do paciente manifesta maior nível de estresse, obrigação e tristeza em comparação aos cuidadores de pessoas com outras demências⁴. O ato de cuidar desses indivíduos está conectado com enormes responsabilidades pessoais e restritas; por isso, cuidadores e/ou

familiares de pessoas com DA geralmente sentem-se mais exigidos e frustrados do que cuidadores de idosos com incapacidade física⁵.

De acordo com um estudo conduzido por Barbara Grabher, os cuidadores sofrem de estresse relacionado ao trabalho, além de cuidar de um paciente com DA. Por exemplo, 57% dos cuidadores devem trabalhar até tarde, sair mais cedo ou tirar folga, 16% devem tirar licença, e 18% tiveram que mudar de emprego de tempo integral para meio período⁶. Ou seja, o estresse causado pelos afazeres diários e a ansiedade de arranjar tempo para os devidos cuidados ao paciente com Alzheimer, contribuem para o adoecimento físico e emocional do cuidador.

Nesta situação apresentada, o trabalho pretende identificar e analisar o desenvolvimento de depressão, ansiedade e estresse em cuidadores e/ou familiares de pacientes com o diagnóstico de Alzheimer, englobando somente a população que passa na parte de psiquiatria da Policlínica da Faculdade de Medicina Santo Amaro, sendo aplicado dois formulários de Abril, após aprovação do Comitê de Ética, até Novembro de 2024.

2 METODOLOGIA

O trabalho foi conduzido para a população que envolve os cuidadores e/ou familiares de pacientes com o diagnóstico de Alzheimer, atendidos ou acompanhados na parte de Psiquiatria da Policlínica da Faculdade de Medicina Santo Amaro. Este trabalho realizou uma pesquisa de campo, qualitativa e transversal. O trabalho foi submetido e aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNISA (CAAE: 78576324.8.0000.0081).

O formulário foi preenchido de forma anônima, preservando a identidade dos participantes. Os pesquisadores trataram a identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos. A coleta das respostas foi vinculada somente a este projeto de pesquisa, ou seja, os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de cinco

anos na Universidade Santo Amaro e serão destruídos após esse tempo. O termo de consentimento foi assinado, com os devidos esclarecimentos ao público alvo.

Os dados foram coletados por meio de dois questionários, feitos presencialmente pelas pesquisadoras na Policlínica, um coletando informações sociodemográficas dos cuidadores (idade, gênero, estado civil, nível de escolaridade, situação empregatícia e relação de parentesco com o paciente) e outro identificando se os cuidadores com vínculo e/ou familiares de pessoas com diagnóstico de Alzheimer apresentam depressão, estresse ou ansiedade. O segundo questionário utilizou como base o Inventário de Depressão de Beck²⁷, o Inventário de Ansiedade de Beck²⁸ e a Escala de Zarit²⁹.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho, foram avaliados 54 cuidadores do sexo feminino e masculino, sendo que a grande maioria, pertencia ao sexo feminino principalmente na faixa etária de 40 a 49 anos.

Tabela 1. Relação entre idade e sexo nos cuidadores e/ou familiares de pessoas com Alzheimer

Idade	Sexo masculino (nº)	Sexo masculino (%)	Sexo feminino (nº)	Sexo feminino (%)	Total (nº)	Total (%)
39 anos ou menos	2	18,18	5	11,63	7	12,97
40-49 anos	1	9,09	14	32,56	15	27,78
50-59 anos	4	36,36	10	23,24	14	25,92

60-69 anos	3	27,27	11	25,58	14	25,92
70-79 anos	1	9,09	3	6,99	4	7,41
80 anos ou mais	0	0	0	0	0	0
TOTAL	11	20,37	43	79,63	54	100

TABELA 2. Relação entre sexo, parentesco e situação empregatícia.

Sexo	Relação de Parentesco	Situação Empregatícia	Estado Civil
Sexo Feminino (43 pessoas)	27 Filhas 4 Irmãs 3 Esposas 5 Netas 1 Ex-cunhada 1 Nora 2 Amigas	24 Empregadas 9 Desempregadas 9 Aposentadas 1 Incapacitada de trabalhar	21 Casadas 17 Solteiras 3 Divorciadas 2 Viúvas
Sexo Masculino (11 pessoas)	7 Filhos 2 Maridos 2 Netos	5 Empregados 3 Desempregados 3 Aposentados 0 Incapacitados de trabalhar	5 Casados 3 Solteiros 3 Divorciados 0 Viúvos

Esses resultados (Tabela 1 e Tabela 2) são consistentes com a literatura, que identifica as mulheres, principalmente filhas adultas, como as principais cuidadoras de pacientes com Alzheimer, muitas vezes devido a normas culturais e expectativas familiares^{7,8,9}. Embora existam variações nos impactos sociodemográficos, esse elevado número de cuidadoras primárias filhas nessa

faixa etária, pode justificar-se pelo fato das mulheres enfrentarem demandas competitivas entre trabalho e cuidado⁹.

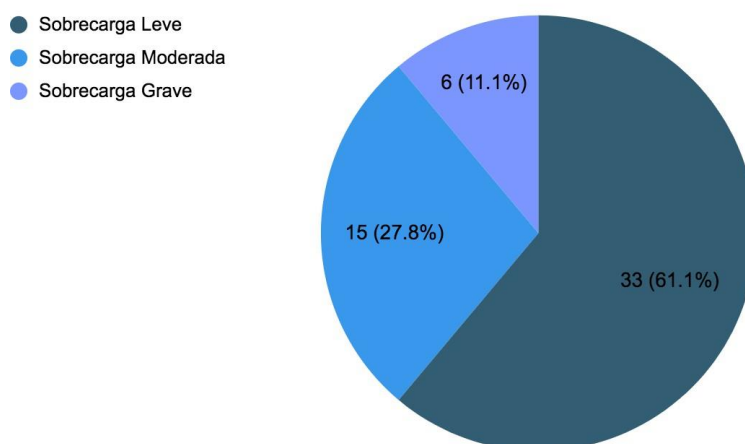
Culturalmente, o papel do cuidador também influencia na forma como a dedicação é experienciada. Com isso, estudos sobre o tema enfatizam que a percepção de obrigação moral pode aumentar a carga emocional dos principais cuidadores, especialmente em sociedades onde o cuidado é considerado um dever familiar inquestionável^{7,10}. Nos dados coletados, muitos participantes relataram sentimentos de culpa ao considerar a possibilidade de delegar parte da obrigação, refletindo um dilema emocional comum em cuidadores primários¹¹.

Os resultados do questionário indicam que cuidadores solteiros, que representam uma parcela significativa dos participantes (37%), adicionando os viúvos (3,7%) e divorciados (9,3%), podem estar mais suscetíveis a sentimentos de isolamento, o que agrava a percepção de sobrecarga psicológica^{12,13}. Em contraste, cuidadores casados (50%), possivelmente devido ao suporte emocional oferecido por seus cônjuges, podem experimentar níveis ligeiramente menores de ansiedade, ainda que não estejam completamente imunes a ela¹³.

Os cuidadores e/ou familiares de pacientes com Alzheimer enfrentam desafios físicos, emocionais e psicológicos significativos, sendo ansiedade, depressão e estresse condições prevalentes nessa população. Esses transtornos, frequentemente estão associados à sobrecarga, um fenômeno amplamente estudado devido às suas repercussões na saúde do cuidador e na qualidade do cuidado oferecido^{7,14,15,16}.

A sobrecarga não afeta apenas o bem-estar emocional mas também tem repercussões físicas. Outros artigos observaram que a frequência de sintomas físicos entre cuidadores familiares de pacientes com demência é elevada, incluindo dores musculares e cansaço crônico¹⁶. Esse achado também foi corroborado em estudos similares, que relacionam níveis elevados de estresse a uma pior qualidade de vida e a dificuldades para lidar com as demandas diárias do cuidado¹⁷. Além disso, descreveram o “síndrome do cuidador”, uma condição que integra sintomas emocionais e físicos, frequentemente associada à ausência de apoio social¹⁸.

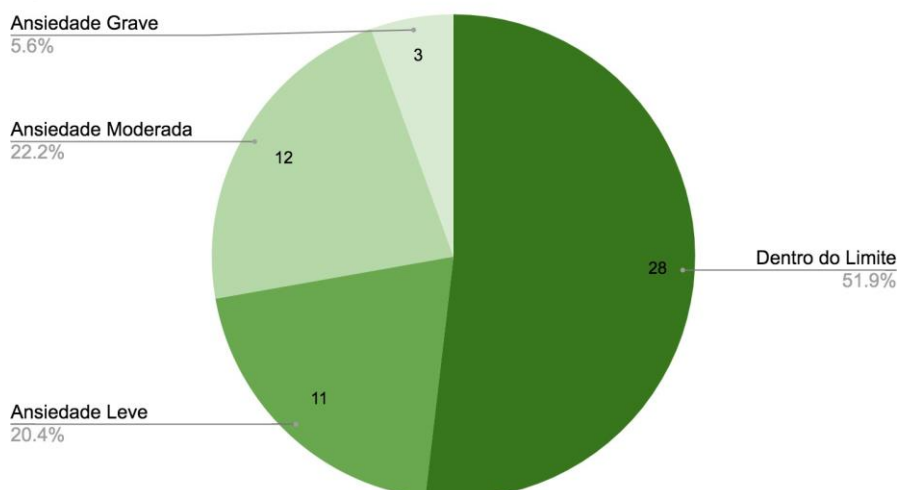
Figura 1. Escala de Zarit



A análise dos níveis de sobrecarga, realizada pela Escala de Zarit³⁰, revelou que a maioria dos participantes apresentou sobrecarga leve, enquanto alguns relataram sobrecarga moderada e a minoria apresentou sobrecarga grave (Figura 1). Entre os participantes do questionário, os cuidadores solteiros também se destacam pela maior incidência de desemprego (22,2%) ou subemprego (18,5% trabalhando menos de 40 horas semanais). Essa situação econômica precária pode amplificar o estresse, especialmente quando combinado com a responsabilidade de cuidar de um paciente com Alzheimer, já que esses sintomas são agravados pela ausência de redes de apoio e pela falta de tempo para o autocuidado¹⁹.

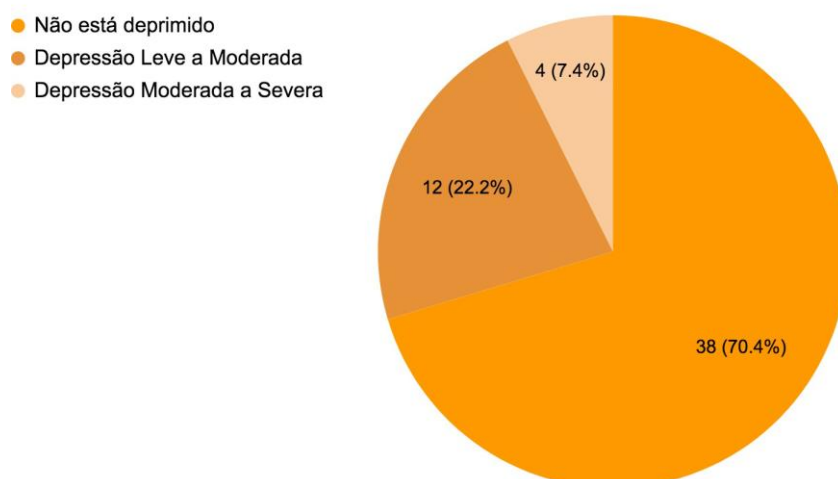
Os dados do trabalho de campo também se conectam a tendências internacionais, explorando a relação entre sobrecarga subjetiva e sintomas depressivos, destaca-se que a percepção de isolamento social agrava esses sintomas²⁰. Ao analisar as questões socioeconômicas, um estudo na Espanha encontrou que 66,2% apresentava alterações em seus relacionamentos pessoais, 65,6% percebia que a enfermidade havia gerado um grande impacto nas atividades da casa, 65% apresentava problemas de isolamento social e 62,5% expressava que a doença de Alzheimer os havia causado uma grande despesa. Ademais, no ponto de vista psicológico do artigo, observou predomínio de angústia (89,6%), tremor (81,2%) e ansiedade (69,3%)^{21,22}.

Figura 2. Inventário de Ansiedade de Beck



A ansiedade está diretamente ligada ao grau de dependência do paciente e ao tempo dedicado ao cuidado, frequentemente associada à incerteza do progresso da doença e às demandas imprevisíveis²³. Embora a ansiedade tenha sido o problema mais relatado pelos cuidadores no Inventário de Ansiedade de Beck³², a maioria estava dentro do limite normal, apenas alguns apresentam níveis moderados e poucos em níveis graves (Figura 2). Esses fatores identificam o aumento da ansiedade está relacionado a fatores como os sintomas neuropsiquiátricos do paciente, como agitação, agressividade e confusão, que tornam o cuidado mais estressante e imprevisível¹³. Em outras palavras, a percepção de falta de controle e o acúmulo de responsabilidades aumentam a sensação de sobrecarga, exacerbando os sintomas ansiosos²³.

Figura 3. Inventário de Depressão de Beck



As descobertas deste estudo confirmaram um estudo anterior²⁴, no qual, a grande maioria das pessoas não está deprimida, alguns apresentam depressão leve a moderada e poucos possuem depressão moderada a severa (Figura 3). Porém, por mais que o resultado da pesquisa não deu majoritariamente uma parcela com depressão, muitos participantes, durante a coleta de dados, mostraram de certa forma desanimados, sendo que 51,8% não sentiam mais prazer nas coisas como antes e 51,9% colocaram que se sentiam tristes no Inventário de Depressão de Beck³¹. Cuidadores de pacientes com Alzheimer possuem maior risco de desenvolverem sintomas depressivos em todas as categorias em relação à população geral. Isso pode ser pelo fato de que um de seus familiares esteja com uma doença degenerativa e incurável ou pelas responsabilidades com o doente²⁵. Alguns artigos relacionados também destacam que o estresse e a depressão são frequentes nessa população^{16,26}.

Estudos destacam que o papel de cuidador envolve demandas contínuas que, além de consumir tempo e energia, geram isolamento social, dificuldades financeiras e conflitos familiares. Em um contexto brasileiro, pesquisadores observam que a sobrecarga não é apenas emocional, mas também se estende às esferas físicas e sociais⁹. Cuidadores frequentemente relatam sentimentos de exaustão, solidão e frustração, particularmente quando são os únicos responsáveis pelo cuidado²⁷. Da mesma maneira, apontam que o isolamento social amplifica esses sentimentos, o que também foi identificado ao explorar como o estresse afeta a qualidade de vida dos cuidadores primários^{14,20}.

No entanto, o impacto da sobrecarga pode ser mitigado com intervenções estruturadas. Pesquisas recentes destacaram que abordagens baseadas na Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) são eficazes na redução da sobrecarga emocional e na melhoria da saúde mental dos cuidadores¹⁵. Da mesma forma, em uma meta-análise sobre o mesmo tema, reforçaram a eficácia de intervenções psicossociais que promovem habilidades de enfrentamento e resiliência²⁸. A importância do enfrentamento é também evidenciada, demonstrando que cuidadores que adotam estratégias focadas em resolução de problemas apresentam menor estresse em comparação àqueles que utilizam estratégias emocionais²⁹.

Outro fator importante a ser considerado é o uso de tecnologias de suporte. Um trabalho feito nos Estados Unidos apresentou um sistema computadorizado para auxiliar cuidadores, que mostrou ser promissor na redução da carga emocional³⁰. Essa ferramenta oferece informações, suporte remoto e uma rede de interação social, características que também foram valorizadas por outro estudo em sua avaliação de estratégias de suporte para cuidadores na Espanha²⁶. Apesar de serem promissoras, essas soluções ainda enfrentam barreiras em sua implementação, especialmente em regiões com menor acesso à tecnologia ou onde o analfabetismo digital é prevalente.

4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura analisada aponta que ansiedade, depressão e estresse são condições amplamente prevalentes entre cuidadores de pacientes com a doença de Alzheimer, resultantes da sobrecarga emocional e física associada ao cuidado.

A implementação de estratégias de suporte individual e coletivo, como capacitação, intervenções terapêuticas e fortalecimento de redes de apoio é indispensável para minimizar esses impactos. Tais ações não apenas beneficiam os principais cuidadores, mas também promovem um cuidado mais eficiente e humano para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença de Alzheimer. 2011. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer-3/>.
2. Valentini IB, Zimmermann N, Fonseca RP. Ocorrência de depressão e ansiedade em cuidadores primários de indivíduos com demência tipo Alzheimer: estudos de casos. Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento, Porto Alegre, v. 15, n. 2, p. 197-217, 2010. doi: 10.22456/2316-2171.15150.
3. Manzini CSS, do Vale FAC. Emotional disorders evidenced by family caregivers of older people with Alzheimer's disease. Dement Neuropsychol. 2020 Jan-Mar;14(1):56-61. doi: 10.1590/1980-57642020dn14-010009.

4. Monteiro AMF, Santos RL, Kimura N, Baptista MAT, Dourado MCN. Coping strategies among caregivers of people with Alzheimer disease: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2018 Jul-Sep;40(3):258-268. doi: 10.1590/2237-6089-2017-0065.
5. Heinrich S, Berwig M, Simon A, Jänichen J, Hallensleben N, Nickel W, Hinz A, Brähler E, Gertz HJ. German adaptation of the Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health II: study protocol of a single-centred, randomised controlled trial. *BMC Geriatr.* 2014 Feb 12;14:21. doi: 10.1186/1471-2318-14-21.
6. Vu M, Mangal R, Steadd T, Lopez-Ortiz C, Ganti L. Impact of Alzheimer's Disease on Caregivers in the United States. *Health Psychol Res.* 2022 Aug 20;10(3):37454. doi: 10.52965/001c.37454.
7. Medrano, M., Rosario, R. L., Payano, A. N., & Capellán, N. R.. (2014). Burden, anxiety and depression in caregivers of Alzheimer patients in the Dominican Republic. *Dementia & Neuropsychologia*, 8(4), 384–388.
8. Oliveira APP de, Caldana RHL. As repercussões do cuidado na vida do cuidador familiar do idoso com demência de Alzheimer. *Saude soc* [Internet]. 2012Jul;21(3):675–85.
9. Nascimento HG do, Figueiredo AEB. Demência, familiares cuidadores e serviços de saúde: o cuidado de si e do outro. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2019 Apr;24(4):1381–92.
10. Araujo, E. L. de ., & Lacerda, S. S.. (2024). Psychosocial factors affected by burden in family caregivers of people with Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 18, e20230115.
11. Mendes, Cinthia Filgueira Maciel e Santos, Anderson Lineu Siqueira dos Santos. O cuidado na doença de Alzheimer: as representações sociais dos cuidadores familiares. *Saúde e Sociedade* [online]. 2016, v. 25, n. 1, pp. 121-132.
12. Kang HS, Myung W, Na DL, Kim SY, Lee JH, Han SH, Choi SH, Kim S, Kim S, Kim DK. Factors associated with caregiver burden in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Investig.* 2014 Apr;11(2):152-9. doi: 10.4306/pi.2014.11.2.152. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24843370; PMCID: PMC4023089.

13. Pereira LSM, Soares SM. Fatores que influenciam a qualidade de vida do cuidador familiar do idoso com demência. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2015 Dec;20(12):3839–51.
14. Verreault P, Turcotte V, Ouellet MC, Robichaud LA, Hudon C. Efficacy of cognitive-behavioural therapy interventions on reducing burden for caregivers of older adults with a neurocognitive disorder: a systematic review and meta-analysis. Cogn Behav Ther. 2021 Jan;50(1):19-46. doi: 10.1080/16506073.2020.1819867.
15. Liu S, Li C, Shi Z, Wang X, Zhou Y, Liu S, Liu J, Yu T, Ji Y. Caregiver burden and prevalence of depression, anxiety and sleep disturbances in Alzheimer's disease caregivers in China. J Clin Nurs. 2017 May;26(9-10):1291-1300. doi: 10.1111/jocn.13601.
16. Silva CF da, Passos VM de A, Barreto SM. Frequência e repercussão da sobrecarga de cuidadoras familiares de idosos com demência. Rev bras geriatr gerontol [Internet]. 2012 Oct;15(4):707–31.
17. Lin CC, Marques IVP, Silva GC da, Silva EQ da, Colombari AV, Nascimento Junior JRA do, et al.. Quality of life, stress, coping and burden of caregivers of older people with Alzheimer's. Fisioter mov [Internet]. 2024;37:e37132.
18. Pérez Rodríguez Mario, Álvarez Gómez Tamara, Martínez Badaló Ernesto Javier, Valdivia Cañizares Susana, Borroto Carpio Iliety, Pedraza Núñez Haraicy. El síndrome del cuidador en cuidadores principales de ancianos con demencia Alzhéimer. Gac Méd Espirit [Internet]. 2017 Abr; 19(1): 38-50.
19. Cesário VAC, Leal MCC, Marques AP de O, Claudino KA. Estresse e qualidade de vida do cuidador familiar de idoso portador da doença de Alzheimer. Saúde debate [Internet]. 2017 Jan;41(112):171–82.
20. Del-Pino-Casado R, Rodríguez Cardoso M, López-Martínez C, Orgeta V. The association between subjective caregiver burden and depressive symptoms in carers of older relatives: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019 May 29;14(5):e0217648. doi: 10.1371/journal.pone.0217648. PMID: 31141556; PMCID: PMC6541277.
21. Mariezcurrena-Fernández Aintzane, Lorea-González Idoia, Ramirez-de Ganuza Ana, Ijalba-Pérez Pablo, Barea-Ullate Verónica, Jiménez-Acosta

- Azahara. Resiliencia y sobrecarga en cuidadores familiares de enfermos con demencias en Navarra. Gerokomos [Internet]. 2022; 33(2): 88-94.
22. Vargas LM, Pinto N. Calidad de vida del cuidador familiar y dependencia del paciente con Alzheimer. Av enferm [Internet]. 2010
23. Iavarone A, Ziello AR, Pastore F, Fasanaro AM, Poderico C. Caregiver burden and coping strategies in caregivers of patients with Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Jul 29;10:1407-13. doi: 10.2147/NDT.S58063. PMID: 25114532; PMCID: PMC4122550.
24. Paulo Braz de Oliveira M, Regina Mendes da Silva Serrão P, Bianca Aily J, Gomes Dos Santos J, Duarte Pereira N, Pires de Andrade L. Factors associated with social participation in Brazilian older adults with Alzheimer's disease: A correlational, cross-sectional study. Health Soc Care Community. 2022 Sep;30(5):e3000-e3008. doi: 10.1111/hsc.13745. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113485.
25. Alfakhri AS, Alshudukhi AW, Alqahtani AA, Alhumaid AM, Alhathlol OA, Almojali AI, Alotaibi MA, Alaqeel MK. Depression Among Caregivers of Patients With Dementia. Inquiry. 2018 Jan-Dec;55:46958017750432. doi: 10.1177/0046958017750432. PMID: 29345180; PMCID: PMC5798670.
26. Coteló NV, Rodríguez NF, Pérez JA, Iglesias JC, Lago MR. Burden and associated pathologies in family caregivers of Alzheimer's disease patients in Spain. Pharm Pract (Granada). 2015 Apr-Jun;13(2):521. doi: 10.18549/pharmpract.2015.02.521. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26131040; PMCID: PMC4482840.
27. Pérez Perdomo Marta, Cartaya Poey Margarita, Olano Montes de Oca Bárbara Lucia. Variables asociadas con la depresión y la sobrecarga que experimentan los cuidadores principales de los ancianos con Alzheimer. Rev Cubana Enfermer [Internet]. 2012 Dic; 28(4): 509-520.
28. Weinbrecht A, Rieckmann N, Renneberg B. Acceptance and efficacy of interventions for family caregivers of elderly persons with a mental disorder: a meta-analysis. Int Psychogeriatr. 2016 Oct;28(10):1615-29. doi: 10.1017/S1041610216000806. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27268305.
29. Marques IVP, Lin CC, Silva EQ da, Nascimento Júnior JRA do, Oliveira DV de. Estresse e estratégias de enfrentamento de cuidadores de

- pessoas idosas com Doença de Alzheimer. Rev bras geriatr gerontol [Internet]. 2024;27:e230273
30. Gustafson DH, Gustafson DH, Cody OJ, Chih MY, Johnston DC, Asthana S. Pilot Test of a Computer-Based System to Help Family Caregivers of Dementia Patients. J Alzheimers Dis. 2019;70(2):541-552. doi: 10.3233/LAD-190052.
31. Beck A, Ward C, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4:561-571.
32. Beck A, Epstein N, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J. Consult, Clin, Psychol. 1988; 56:893-897.
33. Zarit S. Relatives of the impaired elderly: Correlates of feeling of burden. Gerontologist 1980; 20:649-655.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **"Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres durante a menopausa: uma revisão de literatura"** realizado pela(s) aluna(s) **Alexandra Duarte Saig, Amanda Avancini Fernandes, Beatriz Mitsuiuqui João e Maria Beatriz Nunes Guimarães** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dra. Fernanda Rytenband

Assinatura do Orientador do Trabalho

Alexandra Duarte Saigh
Amanda Avancini Fernandes
Beatriz Mitsuiuqui João
Maria Beatriz Nunes Guimarães

**"Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres
durante a menopausa: uma revisão de literatura"**

São Paulo

2024

Alexandra Duarte Saigh
Amanda Avancini Fernandes
Beatriz Mitsuiquui João
Maria Beatriz Nunes Guimarães

**"Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres
durante a menopausa: uma revisão de literatura"**

Projeto de pesquisa para Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da Universidade
Santo Amaro - UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina. Orientadora
Professora Dra. Fernanda Rytenband

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

S139i

Saigh, Alexandra Duarte

Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres durante a menopausa: uma revisão de literatura / Alexandra Duarte Saigh...[et al]. - 2024.

20 p. : il., color.

Orientador: Prof^ª. Dra Fernanda Rytenband.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Terapia de reposição estrogênica. 2. Menopausa. 3. Pele. I. Fernandes, Amanda Avancini. II. João, Beatriz Mitsuiuiqui. III. Guimarães, Maria Beatriz Nunes. IV. Rytenband, Fernanda. V. Universidade Santo Amaro. VI. Título.

CDD 612.67

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Alexandra Duarte Saigh
Amanda Avancini Fernandes
Beatriz Mitsuiuqui João
Maria Beatriz Nunes Guimarães

**"Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres
durante a menopausa: uma revisão de literatura"**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Fernanda Rytenband

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Alexandra Duarte Saigh, Amanda Avancini Fernandes, Beatriz Mitsuiquui João, Maria Beatriz Nunes Guimarães. *Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres durante a menopausa: uma revisão de literatura*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A menopausa pode ser definida pela cessação permanente do ciclo menstrual e da atividade ovariana, ocorrendo devido a fatores genéticos, ambientais, estilo de vida e doenças sistêmicas. A média de idade para a sua ocorrência é entre 48 e 52 anos. A transição para a menopausa não é súbita, ocorrendo em fases como a perimenopausa, a menopausa e a pós-menopausa. A diminuição do estrogênio decorrente da menopausa afeta a estrutura dérmica, reduzindo a hidratação e a luminosidade da pele, além de aumentar a flacidez e a possibilidade de hiperpigmentação. O envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida e a crescente preocupação estética têm gerado repercussões na qualidade de vida das mulheres, especialmente devido à pressão social que afeta a autoestima. Considerando o impacto da menopausa na vida das mulheres, este trabalho analisa o papel da terapia de reposição de estrogênio (TRH) na pele e nas alterações dérmicas, como ressecamento, flacidez e hiperpigmentação. O interesse pelo tema surge da relevância das questões relacionadas à autoestima e à qualidade de vida, com foco nos impactos dermatológicos. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática de literatura disponível nas plataformas Scielo e PubMed, publicados no período de 2013 a 2023. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A partir da revisão elaborada, nota-se que a suplementação de estrogênio na pele de mulheres menopausadas tem impacto significativo nas alterações dérmicas - como flacidez, alterações de pigmentação, rugas e envelhecimento. O estrogênio é responsável por aumentar e preservar o colágeno, elastina e espessura da pele. A perda de estrogênio após a menopausa leva à redução da deposição de colágeno, especialmente nos primeiros cinco anos, o que pode ser prevenido com a TRH. Estudos mostram que o uso de estrogênio durante a perimenopausa melhora os sintomas cutâneos e também tem um efeito positivo na atratividade e na saúde da pele, além de estimular a regeneração celular. Estudos também apontam uma relação entre o risco de desenvolvimento de dermatoses em mulheres que não usaram a TRH - sobretudo porque o déficit de estrogênio está ligado à dificuldade na cicatrização e aumento da perda de água cutânea. Além dos benefícios, a TRH também é associada a alguns riscos. Em um estudo longitudinal, observou-se que o uso de estrogênio sem oposição estava associado a um aumento no risco de melanoma, embora a combinação com progesterona não tenha mostrado esse efeito. Apesar dos benefícios evidentes da TRH para a saúde da pele, ainda há a necessidade de mais pesquisas para esclarecer completamente os mecanismos de proteção do estrogênio contra o envelhecimento da pele e seus possíveis riscos. **CONCLUSÃO:** A TRH nas mulheres menopausadas se mostra benéfica quando se tratando de alterações dérmicas decorrentes do envelhecimento e redução dos níveis estrogênicos. Contudo, ainda há necessidade de mais estudos acerca do assunto.

Palavras-chave: Terapia de reposição estrogênica. Derme. Menopausa.

ABSTRACT

BACKGROUND: Menopause can be defined as the permanent cessation of the menstrual cycle and ovarian activity, occurring due to genetic and environmental factors, lifestyle and systemic diseases. The average age for its onset is between 48 and 52 years. The transition to menopause is not sudden, occurring in stages such as perimenopause, menopause and postmenopause. The decrease in estrogen levels due to the menopause can affect the dermal structure - reducing skin hydration and luminosity, increasing sagging and the possibility of hyperpigmentation. Nowadays, factors such as population aging, increased life expectancy and growing aesthetic concerns have had repercussions on the quality of life of women, especially due to the social pressure that affects their self-esteem. Considering the impact of menopause on women's lives, this study analyzes the role of estrogen replacement therapy (ERT) on the skin and dermal changes, such as dryness, sagging and hyperpigmentation. The interest in this topic arises from the relevance of issues related to self-esteem and quality of life, with a focus on the dermatological impacts. **METHODOLOGY:** A comprehensive literature search was conducted of the PubMed and Scielo databases, between 2013 and 2023. **RESULTS AND DISCUSSION:** Considering the review conducted, the estrogen supplementation in menopausal women has a significant impact on dermal changes such as sagging, pigmentation alterations, wrinkles and aging. Estrogen is the hormone responsible for not only increasing and preserving collagen, but also elastin and therefore skin thickness. The decrease of estrogen levels after menopause leads to a reduction in collagen deposition, especially during the first five years, which can be prevented with hormone replacement therapy (HRT). Studies have shown that the use of estrogen during perimenopause improves skin symptoms, has a positive effect on skin attractiveness, health and stimulates cellular regeneration. Studies also indicate a correlation between the risk of developing dermatoses and the absence of HRT, mainly because estrogen deficiency is linked to worse wound healing and increased trans-epidermal water loss. Despite the benefits, HRT is also associated with some risks. In a longitudinal study it was observed that the use of estrogen without opposition was linked to an increased risk of melanoma, although the combination with progesterone did not show this effect. Despite the clear benefits of HRT for skin health, further research is still needed to fully clarify the protective mechanisms of estrogen against skin aging and its potential risks. **CONCLUSION:** Hormone replacement therapy in menopausal women has shown benefits regarding skin aging due to the lack of estrogens effects. However, more quality studies are needed.

Keywords: Estrogen replacement therapy. Skin. Menopause.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo Geral.....	12
2.2 Objetivo Específico	12
3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....	12
4. METODOLOGIA.....	13
4.1 Tipo de pesquisa.....	13
4.2 Local da pesquisa.....	13
4.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem	13
4.4 Critérios éticos.....	13
4.5 Critérios para inclusão e exclusão	14
4.6 Variáveis de estudo.....	14
4.7 Organização do estudo	14
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
6. CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS	19
ANEXO 1	22

DUARTE SAIGH, Alexandra¹

FERNANDES AVANCINI, Amanda²

MITSUIUQUI JOÃO, Beatriz³

NUNES GUIMARÃES, Maria Beatriz⁴

RYTENBAND, Fernanda⁵

RESUMO

A menopausa pode ser definida pela cessação permanente do ciclo menstrual e da atividade ovariana, ocorrendo devido a fatores genéticos, ambientais, estilo de vida e doenças sistêmicas. A média de idade para a sua ocorrência é entre 48 e 52 anos. A transição para a menopausa não é súbita, ocorrendo em fases como a perimenopausa, a menopausa e a pós-menopausa. A diminuição do estrogênio decorrente da menopausa afeta a estrutura dérmica, reduzindo a hidratação e a luminosidade da pele, além de aumentar a flacidez e a possibilidade de hiperpigmentação. O envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida e a crescente preocupação estética têm gerado repercussões na qualidade de vida das mulheres, especialmente devido à pressão social que afeta a autoestima. Considerando o impacto da menopausa na vida das mulheres, este trabalho analisa o papel da terapia de reposição de estrogênio (TRH) na pele e nas alterações dérmicas, como ressecamento, flacidez e hiperpigmentação. O interesse pelo tema surge da relevância das questões relacionadas à autoestima e à qualidade de vida, com foco nos impactos dermatológicos. A metodologia empregada foi a revisão sistemática de literatura disponível nas plataformas Scielo e PubMed, publicados no período de 2013 a 2023. A partir da revisão elaborada, nota-se que a suplementação de estrogênio na pele de mulheres menopausadas tem impacto significativo nas alterações dérmicas - como flacidez, alterações de pigmentação, rugas e envelhecimento. O estrogênio é responsável por aumentar e preservar o colágeno, elastina e espessura da pele. A perda de estrogênio após a menopausa leva à redução da deposição de colágeno, especialmente nos primeiros cinco anos, o que pode ser prevenido com a TRH. Estudos mostram que o uso de estrogênio durante a perimenopausa melhora os sintomas cutâneos e também tem um efeito positivo na atratividade e na saúde da pele, além de estimular a regeneração celular. Estudos também apontam uma relação entre o risco de desenvolvimento de dermatoses em mulheres que não usaram a TRH - sobretudo porque o déficit de estrogênio está ligado à dificuldade na cicatrização e aumento da perda de água cutânea. Além dos benefícios, a TRH também é associada a alguns riscos. Em um estudo longitudinal, observou-se que o uso de estrogênio sem oposição estava associado a um aumento no risco de melanoma, embora a combinação com progesterona não tenha mostrado esse efeito. Apesar dos benefícios evidentes da TRH para a saúde da pele, ainda há

¹ Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. q-alexandra@estudante.unisa.br

² Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. ramanda2y@estudante.unisa.br

³ Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. ybeatriz2w@estudante.unisa.br

⁴ Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. j-maria2z@estudante.unisa.br

⁵ Professora na Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro

a necessidade de mais pesquisas para esclarecer completamente os mecanismos de proteção do estrogênio contra o envelhecimento da pele e seus possíveis riscos.

Palavras-chave: Terapia de reposição estrogênica. Derme. Menopausa.

ABSTRACT

Menopause can be defined as the permanent cessation of the menstrual cycle and ovarian activity, occurring due to genetic and environmental factors, lifestyle and systemic diseases. The average age for its onset is between 48 and 52 years. The transition to menopause is not sudden, occurring in stages such as perimenopause, menopause and postmenopause. The decrease in estrogen levels due to the menopause can affect the dermal structure - reducing skin hydration and luminosity, increasing sagging and the possibility of hyperpigmentation. Nowadays, factors such as population aging, increased life expectancy and growing aesthetic concerns have had repercussions on the quality of life of women, especially due to the social pressure that affects their self-esteem. Considering the impact of menopause on women's lives, this study analyzes the role of estrogen replacement therapy (ERT) on the skin and dermal changes, such as dryness, sagging and hyperpigmentation. The interest in this topic arises from the relevance of issues related to self-esteem and quality of life, with a focus on the dermatological impacts. A comprehensive literature search was conducted of the PubMed and Scielo databases, between 2013 and 2023. Considering the review conducted, the estrogen supplementation in menopausal women has a significant impact on dermal changes such as sagging, pigmentation alterations, wrinkles and aging. Estrogen is the hormone responsible for not only increasing and preserving collagen, but also elastin and therefore skin thickness. The decrease of estrogen levels after menopause leads to a reduction in collagen deposition, especially during the first five years, which can be prevented with hormone replacement therapy (HRT). Studies have shown that the use of estrogen during perimenopause improves skin symptoms, has a positive effect on skin attractiveness, health and also stimulates cellular regeneration. Studies also indicate a correlation between the risk of developing dermatoses and the absence of HRT, mainly because estrogen deficiency is linked to worse wound healing and increased trans-epidermal water loss. Despite the benefits, HRT is also associated with some risks. In a longitudinal study it was observed that the use of estrogen without opposition was linked to an increased risk of melanoma, although the combination with progesterone did not show this effect. Despite the clear benefits of HRT for skin health, further research is still needed to fully clarify the protective mechanisms of estrogen against skin aging and its potential risks.

Keywords: Estrogen replacement therapy. Skin. Menopause.

1. INTRODUÇÃO

A menopausa pode ser definida como a ausência de ciclo menstrual nas mulheres férteis. Acontece devido a uma cessação permanente do ciclo, acompanhada de uma perda da atividade ovariana. Ambos os eventos são decorrentes de uma combinação de fatores genéticos, ambientais, estilo de vida, doenças sistêmicas¹ e até mesmo a quantidade de óvulos disponíveis no ovário ao nascer². Estudos epidemiológicos chegaram à conclusão de que a idade média para a ocorrência da menopausa costuma ser a partir da 4ª década de vida, majoritariamente na 5ª década, em torno dos 48 aos 52 anos³.

A instalação da menopausa contudo não é de carácter súbito, de modo que há um estágio transicional entre o período fértil e a cessação permanente propriamente dita. Foi estabelecido após realização do estudo "STRAW: stages of reproductive aging workshop" em 2001⁴ que existem fases demarcadas pelo início sintomático e a instalação final da menopausa, sendo a peri menopausa, a menopausa propriamente dita - período em que há ausência do ciclo menstrual por 12 meses consecutivos - e a pós menopausa.

A sintomatologia desse período é consequência de diversas alterações: endócrinas, do eixo hipotálamo - hipofisário⁵ e hormonais, está última com enfoque especial para a queda dos níveis de estrogênio, um dos principais hormônios sexuais femininos secretados majoritariamente nos ovários⁶. As manifestações clínicas irão variar de mulher para mulher devido seu caráter heterogêneo e a influência de diversos outros fatores, contudo sintomas presentes na maioria⁷ dos casos incluem atrofia urogenital, osteoporose, alterações metabólicas como resistência insulínica, padrão de sono alterado, variação humoral, alteração vasomotora levando a climatério, acometimento capilar e dérmico⁸.

O estrogênio é o hormônio responsável pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias femininas e pela ovulação, espessamento do endométrio uterino e outros aspectos do ciclo menstrual, como lubrificação e espessamento da parede vaginal. Ele também promove um aumento no estoque de gordura corporal, e tem a capacidade de inibir a reabsorção e a formação óssea. A síntese de estrogênio se dá pelo estímulo de FSH nos ovários, que produzem os estrógenos pelas células da granulosa e teca nos folículos ovarianos e corpo lúteo, a

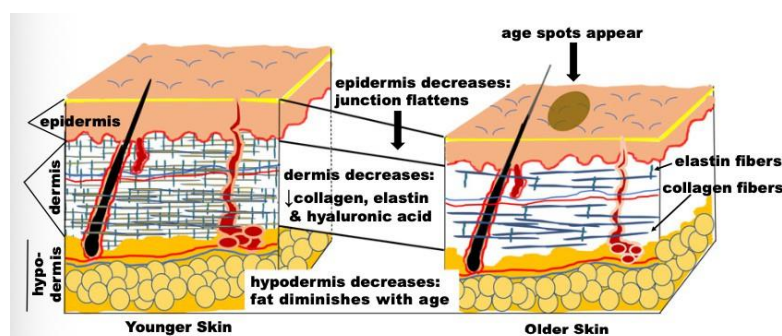
partir de andrógenos e auxiliados pela enzima aromatase. Há também alguns estrógenos que são produzidos em menor escala pelo fígado, pâncreas, osso, glândulas adrenais, pele, cérebro, tecido adiposo e mama, que são ainda mais dependentes do nível de aromatase. Essas fontes secundárias são especialmente importantes em mulheres na pós menopausa. Uma vez produzidos, os estrogênios têm sua difusão diretamente através da membrana celular, onde se ligam e ativam os receptores de estrogênio que vão ter a capacidade de modular a expressão de diversos genes. As ações do estrogênio vão depender da presença desses receptores na célula de cada tecido especificamente.

Apresentamos dois tipos de receptores para os estrógenos: o alfa (ERalfa) e o beta (ERbeta). Estudos demonstram que tais receptores estão presentes na pele humana e que a expressão sobretudo de ERbeta é significativamente diminuída na epiderme após os 50 anos de idade¹⁹.

Desta feita, a queda dos níveis hormonais de estrogênio acaba acarretando em uma redução significativa do colágeno biodisponível, quantidade de água, elasticidade tecidual, citocinas inflamatórias circulantes, atividade de reparação e regeneração^{8,3}, além de quantidade e funcionalidade de fibroblastos e queratinócito⁴. Frente às alterações, a pele na menopausa irá sofrer com um envelhecimento generalizado marcado por redução da integridade, viscosidade, hidratação e luminosidade, bem como aumento da flacidez e possível hiperpigmentação⁹.

A figura abaixo demonstra algumas alterações sofridas nas camadas da pele com o passar dos anos¹⁸:

Figura 1 - Características em pele mais jovem versus pele mais velha



Fonte: Lephart ED. "A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women". J Cosmet Dermatol. 2018 Jun

A pele é um órgão que apresenta significativa resposta endócrina, sendo alvo de hormônios como o estrogênio¹⁰. Porém, os sintomas dérmicos decorrentes da diminuição do estrogênio são muitas vezes postos em segundo plano ao se tratar de mulheres na menopausa. Contudo, apresentam impacto na qualidade de vida dessas mulheres. Desta feita, o presente trabalho visa trazer mais consciência e informação sobre o tema da Terapia de Reposição Hormonal (TRH), através de uma revisão de literatura baseada em materiais publicados de 2013 até o ano de 2023.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar o impacto da reposição de estrogênio na pele das mulheres na menopausa.

2.1 Objetivo Específico

Identificar os impactos da reposição de estrogênio na pele da mulher; relacionar as alterações na pele com a reposição hormonal, tais como: flacidez, alterações de pigmentação, rugas e envelhecimento.

3. HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA

O envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida e a crescente preocupação estética, geram impactos na qualidade de vida, sobretudo das mulheres, que sofrem uma maior pressão social com esse novo cenário, que influencia fortemente a autoestima.

Concomitantemente a tais mudanças, há também os avanços na área da medicina, em especial da dermatologia e ginecologia, que buscam por meio de pesquisas e desenvolvimento de novas tecnologias trazer elucidacões sobre as mais diversas questões do corpo humano.

Tendo em vista que a menopausa gera grande impacto na vida da mulher, o trabalho buscou analisar a reposição do estrogênio na pele feminina e a ocorrência de alterações dérmicas: ressecamento, flacidez, hiperpigmentações, entre outras.

O interesse pelo tema se justifica na medida em que questões que dizem respeito à autoestima afetam diretamente a qualidade de vida, assunto tão importante

nos dias atuais, buscando-se então dar enfoque ao tema, revisando e elencando as novidades e impactos dermatológicos.

4. MÉTODO

4.1 Tipo de pesquisa

Revisão bibliográfica de literatura.

4.2 Local da pesquisa

Bases de Dados Online nas plataformas PubMed e Scielo.

4.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem

Artigos científicos indexados.

4.4 Critérios éticos

Essa pesquisa dispensou, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

4.5 Critérios para inclusão e exclusão

Para realização de seleção de artigos científicos para posterior análise, foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

4.5.1 Critérios de Inclusão:

Os critérios de inclusão conferem os fundamentos para elegibilidade de materiais a serem analisados. Para isto, apenas foram considerados: estudos publicados em português e inglês e artigos na íntegra que representam a tese referente aos impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres durante a

menopausa. Ademais, foram aplicados os critérios para a seleção nas bases de dados, que contava com todas as categorias de artigos, tais como, ensaios clínicos, revisão de literatura, metanálises, revisões sistemáticas.

Adotamos, para a busca dos artigos, os subsequentes descritores: estrogen replacement therapy AND menopause AND skin. O único intermediário booleano aplicado foi o AND.

4.5.2. Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão conferem os fundamentos para a exclusão de materiais analisados. Para isto, apenas foram considerados artigos em que a amostra populacional estudada consiste em mulheres fora do período menopausal e climatério, bem como aquelas que não realizam tratamento de reposição hormonal e, artigos que apresentaram como delineamento relato de caso.

4.6 Variáveis de estudo

Foram analisadas e relacionadas a nossa pesquisa as partes de discussão e conclusão dos artigos previamente selecionados.

4.7 Organização do estudo

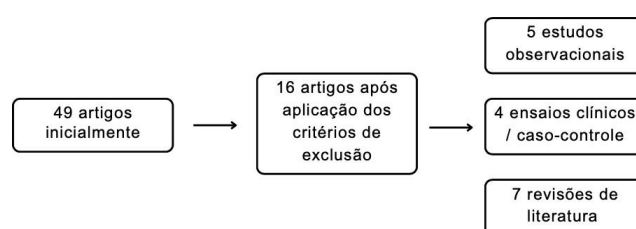
Os artigos selecionados foram organizados e analisados, permitindo-se a preenchimento de uma tabela bibliométrica, que contemplou os seguintes dados:

- Título
- Ano de publicação
- Autor principal
- Método de pesquisa
- Local de publicação
- Tema central
- Objeto de estudo
- Principais conclusões e resultados

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram encontrados 49 artigos correspondentes aos descritores, contudo após aplicação dos critérios de exclusão foram utilizados para esta revisão 16 artigos.

Dentre os 16 artigos analisados, 5 são estudos observacionais, 4 são caso controle / ensaio clínico, 7 são revisões de literatura, conforme tabela no anexo 1.



A suplementação de estrogênio na pele de mulheres menopausadas impacta nas alterações dérmicas como, flacidez, alterações de pigmentação, rugas e envelhecimento. Isso porque os níveis de estrogênio diminuem drasticamente após a menopausa, e tal hormônio é responsável por (i) aumentar e preservar o colágeno, elastina, fluxo sanguíneo e espessura da pele (ii) modular as metaloproteinases de matriz (responsável por quebrar o colágeno), (iii) aumentar a umidade e turgor da pele, (iv) promover a cicatrização de feridas, (v) aumentar a viabilidade de fibroblastos e estimular a proliferação de queratinócitos, (vi) atuar como antioxidante natural. Aponta-se que o principal componente da atrofia da pele com o envelhecimento é a perda de 30% na deposição do colágeno durante os 5 anos pós menopausa. Tal efeito pode ser, em muitos casos, prevenido com uso da terapia de reposição hormonal de estrogênio, que também apresenta papel relevante na manutenção da espessura epidérmica e melhora na elasticidade e flacidez¹⁹.

Na revisão sistemática promovida por Edwin Lephart¹⁸, são apresentados dados correlacionando as alterações nos níveis de estrogênio à atratividade e à coloração facial. O declínio do estrogênio é prejudicial para saúde cutânea antes da menopausa e está intimamente ligado a perda de qualidade da pele na perimenopausa e menopausa. Há influência positiva da terapia hormonal com

estrogênio durante a perimenopausa, havendo melhora de sintomas cutâneos, ósseos e vaso motores. O artigo relata a correspondência de níveis elevados de estrogênio com a idade percebida e a atratividade facial em mulheres. Contudo, o artigo aponta a necessidade de mais pesquisas a fim de esclarecer como é o mecanismo de proteção do estrogênio contra o envelhecimento da pele e a melhora da aparência facial, e aponta que uma opção possível são mecanismos seletivos de receptores de estrogênio¹⁹.

Em um estudo observacional feito em 2015, um medicamento de TRH (1 mg de valerato de estradiol e 2 mg de dienogeste) foi utilizado para o tratamento de sintomas de menopausa relacionados à pele e cabelo. 1.292 mulheres foram acompanhadas em clínicas de ginecologia na Alemanha por meio de (i) Escala de Avaliação da Menopausa - que avalia a qualidade de vida e sintomas do climatério - e (ii) por meio de queixas subjetivas de qualidade de pele e cabelo. O estudo permitiu concluir que o tratamento diminuiu a pontuação na escala substancialmente ($p < 0,0001$). As pacientes relataram melhora subjetiva das queixas de cabelo e pele provenientes da menopausa²⁰.

Ademais, foi possível perceber que mulheres que não fizeram uso de TRH apresentaram riscos aumentados de desenvolver dermatoses. Em um estudo observacional retrospectivo, foram avaliados prontuários ambulatoriais de uma clínica de dermatologia entre 2005 e 2012 no sul da Índia (pacientes do sexo feminino entre 45 e 55 anos). Foram analisados 8.156 casos relacionados a queixas dermatológicas e população na perimenopausa. As dermatoses mais comuns avaliadas foram distúrbios eczematosos (23,6%), urticária (12,4%) e distúrbios papuloescamosos (10,7%). As pacientes não fizeram uso de nenhuma forma de tratamento de terapia de reposição hormonal. Os autores revelam que os efeitos fisiológicos resultantes do déficit de estrogênio incluem dificuldade na cicatrização de feridas e aumento da perda transepidérmica de água. Foi descrito que a diminuição da estimulação estrogênica na pele causa redução da diferenciação epidérmica, diminuição da secreção de melanina, diminuição da produção de colágeno IV e VII e redução da lipogênese, o que pode se tornar um fator de risco para essas mulheres. Os autores apontam a necessidade de estudos sobre como esses efeitos se traduzem nas dermatoses que ocorrem nessa faixa etária²¹.

Assim como outros estudos previamente citados, a revisão sistemática publicada no "Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology"¹⁵ estudou a relação entre a queda dos níveis estrogênicos nas mulheres menopausadas e seus impactos na síntese de colágeno e, pode concluir que após 6 meses de tratamento de terapia de reposição hormonal houve um aumento nos níveis de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico, ambos benéficos para manutenção da integridade e elasticidade dérmica e, consequentemente melhora sintomática¹⁶.

Ainda não existem evidências que expliquem o mecanismo de desconforto fisiológico causado na pele pela diminuição dos níveis de estrogênio na pós menopausa. Contudo, um ensaio clínico realizado em 2016, publicado na "experimental dermatology", analisou as mudanças estruturais e funcionais no estrato córneo em ratos ovariectomizados. Puderam notar que a hidratação, recuperação da função de barreira de permeabilidade e a integridade do estrato córneo foi prejudicada. Além disso, houve aumento dos níveis de dermatite irritante. O tratamento de reposição de estrogênio restaurou todas as alterações.²⁴

Apesar do grande número de estudos que elucidam os benefícios da TRH visando elevar os níveis estrogênio e consequentemente melhora sintomática na derme, há outros que apresentam um outro viés. Segundo o estudo publicado pelo "Dermatology Online Journal" o tratamento de mulheres menopausadas com hormônios bioidênticos ao estrogênio acarretou em uma melhora nos aspectos dérmicos, porém, ele ressalta que apesar dos benefícios consequentes à reposição hormonal com hormônios bioidênticos, quando se tratando do campo dermatológico ainda há necessidade de um maior número de estudos e ensaios clínicos não randomizados¹⁷.

Além disso, há estudos que apontam alguns malefícios cutâneos decorrentes da TRH. Em um estudo longitudinal, após acompanhar 18.850 mulheres na pós-menopausa por uma mediana de 13,2 anos, observou-se 356 casos de melanomas cutâneos. Os autores apontaram uma indicação de associação entre o uso da terapia com estrogênio sem oposição e o risco de melanoma cutâneo (taxa de risco de 1,26; intervalo de confiança de 95%), porém, nenhuma associação entre o uso de terapia com estrogênio associado com progesterona e risco de melanoma cutâneo (taxa de risco de 0,99; intervalo de confiança de 95%)¹⁸.

6. CONCLUSÃO

De acordo com a análise dos artigos selecionados no estudo, é possível concluir que os benefícios da reposição hormonal sobre a derme são evidentes, porém, existe a necessidade de mais estudos e ensaios clínicos não randomizados que possam elucidar o mecanismo de ação protetor que a TRH gera na pele.

Apesar da necessidade de maior aprofundamento nos mecanismos de ação, fica claro que o resultado benéfico ocorre pois, o estrogênio é responsável por uma série de mecanismos de manutenção e proteção da qualidade da pele, e a elevação de seus níveis obtidos com a TRH resulta em uma melhora na espessura epidérmica, na elasticidade, flacidez, coloração e até proteção contra dermatoses na derme de mulheres na menopausa.

REFERÊNCIAS

1. Davis, S., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M. *et al.* Menopause. *Nat Rev Disease Primers* vol 1, 15004. 23 Apr. 2015.
2. Nejat, Edward J, and Judi L Chervenak. *"The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition."* *Maturitas* vol. 66,2 (2010)
3. Tom, Sarah E., and Gita D. Mishra. *"A life course approach to reproductive aging."* *Dvornik V., ed. Current topics in menopause. Bentham Science Publishers Ltd* (2013): 3-19.
4. Soules, M R *et al.* *"Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)."* *Fertility and sterility* vol. 76,5 (2001).
5. Butler, Laura, and Nanette Santoro. *"The reproductive endocrinology of the menopausal transition."* *Steroids* vol. 76,7 (2011).
6. Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico] / J. Larry Jameson... [et al.] ; tradução: André Garcia Islabão...[et al.] ; [revisão técnica: Ana Maria Pandolfo
7. Davis, S., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M. *et al.* Menopause. *Nat Rev Disease Primers* vol 1, 15004. 23 Apr. 2015.
8. Nejat, Edward J, and Judi L Chervenak. *"The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition."* *Maturitas* vol. 66,2 (2010)
9. Butler, Laura, and Nanette Santoro. *"The reproductive endocrinology of the menopausal transition."* *Steroids* vol. 76,7 (2011).
10. Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico] / J. Larry Jameson... [et al.] ; tradução: André Garcia Islabão...[et al.] ; [revisão técnica: Ana Maria Pandolfo].
11. MOLINA, P. E. *"Fisiologia endócrina"*. Tradução 4. ed. Porto Alegre, AMGH, 2014.
12. Shoham Z, Schachter M. *"Estrogen biosynthesis--regulation, action, remote effects, and value of monitoring in ovarian stimulation cycles"*. 1996 Apr
13. Marnach, Mary L, and Rochelle R Torgerson. *"Vulvovaginal Issues in Mature Women."* *Mayo Clinic proceedings* vol. 92,3 (2017)
14. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roó E, Vexiau-Robert D, Kerob D, Goldstein SR. *"Skin, hair and beyond: the impact of menopause. Climacteric"*. 2022 Oct

15. Calleja-Agius J, Brincat M, Borg M. *"Skin connective tissue and ageing. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol"*. 2013 Oct
16. Borda LJ, Wong LL, Tosti A. *"Bioidentical hormone therapy in menopause: relevance in dermatology"*. Dermatol Online J. 2019 Jan
17. Botteri E, Xu Z, Støer NC, Mishra GD. *"Menopausal hormone therapy and melanoma risk in the Australian longitudinal study on women's health"*. Maturitas. 2022 Jun
18. Lephart ED. *"A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women"*. J Cosmet Dermatol. 2018 Jun
19. Rouskova D, Mittmann K, Schumacher U, Dietrich H, Zimmermann T. *"Effectiveness, tolerability and acceptance of a low-dosed estradiol/dienogest formulation (Lafamme 1 mg/2 mg) for the treatment of menopausal complaints: a non-interventional observational study over 6 cycles of 28 days"*. Gynecol Endocrinol. 2015 Jul
20. Aboobacker S, Saritha M, Karthikeyan K. *"A retrospective analysis of dermatoses in the perimenopausal population attending a tertiary care centre in South India"*. J Midlife Health. 2015 Jul-Sep
21. Flament F, Jiang R, Delaunay C, Kerob D, Leclerc-Mercier S, Kosmadaki M, Roó E, Haag T, Passeron T, Zouboulis CC. *"Evaluation of adapted dermocosmetic regimens for perimenopausal and menopausal women using an artificial intelligence-based algorithm and quality of life questionnaires: An open observational study"*. Skin Res Technol. 2023 Jul
22. Unnithan AR, Sasikala AR, Murugesan P, Gurusamy M, Wu D, Park CH, Kim CS. *"Electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats loaded with Estradiol for post-menopausal wound dressing"*. Int J Biol Macromol. 2015
23. Ma J, Chen YH, Chiang CP, Wang WM, Chung CH, Tsao CH, Weng ZX, Hung CT, Chien WC. *"Hormone replacement therapy did not increase risk of melanoma in Chinese female with menopausal and postmenopausal disorders: A population-based retrospective cohort study in Taiwan"*. J Dermatol. 2023 Sep
24. Draelos ZD. A Double-Blind *"Randomized Pilot Study Evaluating the Safety and Efficacy of Topical MEP in the Facial Appearance Improvement of Estrogen Deficient Females"*. J Drugs Dermatol. 2018 Nov

25. Piérard GE, Humbert P, Berardesca E, Gaspard U, Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C. *“Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy”*. Biomed Res Int. 2013
26. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Paquet P, Piérard-Franchimont C. *“Skin viscoelasticity during hormone replacement therapy for climacteric ageing”*. Int J Cosmet Sci. 2014 Feb
27. Kutlesic RM, Popovic J, Stefanovic M, Vukomanovic P, Andric A, Milosevic J. *“MENOPAUSAL HORMONE THERAPY BENEFITS AND DIFFERENT FORMS”*. Med Pregl. 2016 Jul
28. Chen Y, Yokozeki H, Katagiri K. *“Physiological and functional changes in the stratum corneum restored by oestrogen in an ovariectomized mice model of climacterium”*. Exp Dermatol. 2017 May

ANEXO 1 - Tabela com resultados dos artigos analisados para o desenvolvimento do estudo

Título do artigo	Autor principal	Tipo de estudo	Ano de publicação	Fonte da publicação	Tema central	Objeto de estudo	Principais conclusões e resultados
Vulvovaginal Issues in Mature Women	Mary L Marnach et al.	Revisão sistemática	2017	Mayo Clinic Proceedings	Alterações da derme na região vulvovagina decorrentes da redução dos níveis circulantes de estrogênio	Derme vulvovaginal	Pelo menos 50% das mulheres menopausadas irão apresentar o(s) seguinte(s) sintoma(s): ressecamento vaginal, dispareunia, redução da lubrificação, sangramento após relação sexual, irritação vulvovaginal, sensação de queimação, prurido e urgência urinária
Skin, hair and beyond: the impact of menopause	C C, Zoubulis	Revisão sistemática	2022	Climateric - Journal of the International Menopause Society (IMS)	Derme, mucosa e cabelo durante o período de perimenopausa e menopausa	Derme, mucosa e cabelo	Dentre a população estudada, 64% da amostragem relatou queixa de ressecamento dérmico. A alteração foi posteriormente explicada pela redução dos níveis da síntese de colágeno e elastina, subsequentes à redução dos níveis estrogênicos.
Skin connective tissue and ageing	Jean Calleja-Agius et al.	Revisão sistemática	2013	Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology	A eficácia da reposição hormonal estrogênica nos níveis de síntese de colágeno e suas consequências.	Síntese dérmica de colágeno	A queda dos níveis estrogênicos resultou em uma menor síntese de colágeno, contudo o tratamento com reposição de estrogênio, após 6 meses, demonstrou aumento nos níveis de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico, ambos benéficos para manutenção da integridade e elasticidade dérmica e, consequentemente melhora sintomática.
Bioidentical hormone therapy in menopause: relevance in dermatology	Luis J Borda	Revisão sistemática	2019	Dermatol Online j	Impacto do tratamento de reposição hormonal com hormônios	Derme facial	Observou-se melhora nos aspectos dérmicos, como uma redução do ressecamento, aumento da elasticidade e uma menor atrofia dérmica. Contudo o estudo elucida que apesar dos benefícios consequentes à reposição hormonal com

					bioidênticos ao estrogênio no aspecto dérmico		hormônios bioidênticos, quando se tratando do campo dermatológico ainda há necessidade de um maior número de estudos e ensaios clínicos não randomizados.
Menopausal hormone therapy and melanoma risk in the Australian longitudinal study on women's health	Edoardo Botteri	Estudo longitudinal	2022	Maturitas	Associação entre reposição hormonal e melanoma	Melanoma cutâneo	Nesse estudo longitudinal, após acompanhar 18.850 mulheres na pós-menopausa por uma mediana de 13,2 anos, observou-se 356 melanomas cutâneos. Encontraram uma indicação de associação entre o uso da terapia com estrogênio sem oposição e o risco de melanoma cutâneo (taxa de risco de 1,26; intervalo de confiança de 95%) e nenhuma associação entre o uso de terapia com estrogênio e progesterona e risco de melanoma cutâneo (taxa de risco de 0,99; intervalo de confiança de 95%)
A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women	Edwin D Lephart	Revisão sistemática	2018	J Cosmetic dermatol	O papel do estrogênio na face	Atratividade e coloração facial	Nessa revisão, são apresentados dados de que as alterações nos níveis de estrogênio estão ligadas à atratividade e à coloração facial. O declínio do estrogênio é prejudicial para saúde cutânea antes da menopausa e está intimamente ligado a perda de qualidade da pele na peri menopausa e menopausa. Há influência positiva da terapia hormonal com estrogênio durante perimenopausa, havendo melhora de sintomas da pele, ossos e vaso motores. O artigo explicou a correspondência positiva de níveis elevados de estrogênio com a idade percebida (quanto mais estrogênio pareciam mais novas) e a atratividade facial em mulheres. Contudo, o artigo aponta a necessidade de mais pesquisas a fim de esclarecer como é o mecanismo de proteção do estrogênio contra o envelhecimento da pele e a melhora da aparência

							facial, e aponta que uma opção possível são mecanismos seletivos de receptores de estrogênio
Effectiveness, tolerability and acceptance of a low-dosed estradiol/ dienogest formulation (Lafamme 1 mg/2 mg) for the treatment of menopausal complaints: a non-interventional observational study over 6 cycles of 28 days	Daniela Rouskova	Estudo observacional	2015	Gynecol endocrinol	Melhora dos sintomas da menopausa com o uso de baixas doses de estradiol	Pele e cabelo	Este estudo observacional avaliou o uso de um medicamento contendo 1mg de valerato de estradiol e 2mg de dienogeste para o tratamento de sintomas da menopausa em 1.292 mulheres na Alemanha. Foram avaliados relatos subjetivos sobre queixas relacionadas à pele e ao cabelo. A pontuação da Escala de Avaliação da Menopausa diminuiu substancialmente ($p < 0,0001$). As queixas diminuíram.
A retrospective analysis of dermatoses in the perimenopausal population attending a tertiary care centre in South India	Shamma Aboobacker	Análise retrospectiva	2015	J Midlife Health	avaliar os distúrbios comuns que ocorrem em mulheres na perimenopausa de etnia indiana.	Dermatoses	Nesse estudo observacional retrospectivo, foram avaliados prontuários ambulatoriais de uma clínica de dermatologia entre 2005 e 2012 no sul da Índia (pacientes do sexo feminino entre 45 e 55 anos. Foram analisados 8.156 casos relacionando queixas dermatológicas e população na perimenopausa. As dematoses mais comuns avaliadas foram distúrbios eczematosos (23,6%), urticária (12,4%) e distúrbios papuloescamosos (10,7%). As pacientes não fizeram uso de nenhuma forma de trataemtno de terapia de reposição hormonal. Estudos de base revelam que os efeitos fisiológicos resultantes do déficit de estrogênio incluem dificuldade na cicatrização de feridas e aumento da perda transepidérmica de

							água. Foi descrito que a diminuição da estimulação estrogênica na pele causa redução da diferenciação epidérmica, diminuição da secreção de melanina, diminuição da produção de colágeno IV e VII e redução da lipogênese. Os autores apontam a necessidade de estudos sobre como esses efeitos se traduzem nas dermatoses que ocorrem nessa faixa etária.
Evaluation of adapted dermocosmetic regimens for perimenopausal and menopausal women using an artificial intelligence-based algorithm and quality of life questionnaires: An open observational study	Frederic Flament	Estudo observacional	2023	Skin Res Technol	O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de produtos dermocosméticos antienvhecimento desenvolvidos para mulheres durante a perimenopausa e a menopausa.	Pele (hidratacao, rugas, textura)	Uso de dermocosméticos anti-envelhecimento (compostos por proxilano e extrato de cássia) melhorou significativamente as rugas e os sinais vasculares e aumentou a hidratação da pele após 2 meses de aplicação (creme de dia, creme de noite e sérum) tanto na menopausa e mulheres na perimenopausa
Electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats loaded with Estradiol for post-menopausal wound dressing	Afeesh Rajan Unnithan	Estudo experimental	2015	Int J Biol Macromol	Apresentação de um novo material para curativo de feridas que tem em sua composição o beta-estradiol	Curativos de feridas pós-menopausa.	É estudo preliminar que mostra a importância do B-Estradiol na cicatrização de feridas (nanofibras contínuas e uniformes de PU-dextrano carregados com estradiol e colocadas no curativo) e espera futuramente usar esse conhecimento em melhores tratamentos para curativos de feridas pós-menopausa.

Hormone replacement therapy did not increase risk of melanoma in Chinese female with menopausal and postmenopausal disorders: A population-based retrospective cohort study in Taiwan	Jun Ma	Estudo coorte retrospectivo	2023	J Dermatol	Estudo que analisa a associação entre terapia de reprodução hormonal e melanoma	Aparecimento de melanoma atrelado a RH	No estudo não foi evidenciado nenhuma relação entre o aumento dos casos de melanoma e o uso de RH
A Double-Blind Randomized Pilot Study Evaluating the Safety and Efficacy of Topical MEP in the Facial Appearance Improvement of Estrogen Deficient Females	Zoe Diana Draelos	Estudo randomizado duplo cego	2018	J Drugs Dermatol	Esta pesquisa examinou a eficácia e tolerabilidade do metil estradiolpropanoato tópico (MEP) como um cosmecêutico anti-envelhecimento com efeitos cutâneos semelhantes aos do estrogênio em mulheres na pós-menopausa que nunca fizeram terapia de reposição hormonal (TRH).	Melhora da saúde da pele com o uso de um creme a base de um estrogênio	O artigo afirma a melhora na qualidade da pele das mulheres menopausadas que nunca fizeram uso de terapia hormonal com o uso tópico de cosmético tópico a base de methyl estradiolpropanoate

Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy	Gérald E Piérard et al.	Revisão sistemática	2013	BioMed Research International	Todos os estudos atuais indicam que o envelhecimento cronológico, a deficiência de estrogênio no climatério e a terapia hormonal adequada exercem efeitos profundos em várias partes da pele.	Efeitos positivos da TRH na pele	A TRH exerce efeitos na pele quando usada corretamente
Skin viscoelasticity during hormone replacement therapy for climacteric ageing	G E Piérard et al.	estudo experimental	2014	International Journal of Cosmetic Science	Estudo que analisa 200 pacientes e conclui que a distensibilidade e a histerese da pele aumentaram na menopausa com ou sem a terapia de reposição hormonal. Por outro lado, a elasticidade biológica diminuiu significativamen	Efeitos positivos da TRH na pele	Alguns medicamentos e cosméticos podem melhorar a flacidez cutanea na menopausa

					te sem a terapia de reposição hormonal.		
Menopausal hormone therapy benefits and different forms	Ranko M Kutlesic et al.	Revisão Sistemática	2016	Medicinski Pregled	A terapia hormonal da menopausa melhora a qualidade de vida da mulher na perimenopausa. O tipo, as doses e a duração da terapia hormonal na menopausa devem ser individualizadas .	Tipos de terapia hormonal	O artigo apresenta os vários tipos de terapia hormonal, seus benefícios e possíveis efeitos colaterais. Não enfatiza as mudanças na pele, apenas afirma que reposição de estrogênio tem um efeito favorável sobre metabolismo não apenas ao nível da matriz óssea, mas também na pele, discos intervertebrais e única arterial média, protegendo-os da perda de tecido conjuntivo. O benefício da terapia hormonal na menopausa supera o risco em pacientes com menos de 60 anos de idade ou se iniciado dentro 10 anos de menopausa natural, especialmente se outras, os tratamentos não hormonais falharam. Nas mulheres com mais de 60 anos ou após 10 anos da menopausa, doses mais baixas são necessárias (transdérmica ou localmente), e a relação risco/benefício da terapia hormonal na menopausa é menos favorável..
Physiological and functional changes in the stratum corneum restored by oestrogen in an ovariectomized mice model of climacterium	Yue Chen et al.	Ensaio clínico	2017	Experimental Dermatology	Os resultados deste estudo revelam que a chamada pele seca na menopausa é causada não apenas pela menor	Pele	Os ratos que receberam altas doses de TRH tinham pele brilhante, firme e hidratada, que parecia jovem e fresca. Em contraste, a pele dos ratos ovariectomizados parecia áspera e escamosa. Os ratos do grupo controle apresentavam pele com aparência intermediária.

					hidratação do estrato córneo, mas também por complicadas alterações estruturais e funcionais no estrato córneo e na pele.		

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado Impacto psicológico da reprodução assistida: um estudo sobre estresse, depressão e ansiedade em mulheres realizado pelas alunas Victoria Barchi Cordts e Giovanna Pires de Lima Martins está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Mestre Gabriel Monteiro
Assinatura do Orientador do Trabalho

Victoria Barchi Cordts

Giovanna Pires de Lima Martins

**IMPACTO PSICOLÓGICO DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA: UM
ESTUDO SOBRE ESTRESSE, DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM
MULHERES**

São Paulo

2024

Victoria Barchi Cordts

Giovanna Pires de Lima Martins

**IMPACTO PSICOLÓGICO DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA:
UM ESTUDO SOBRE ESTRESSE, DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM
MULHERES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade Santo
Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina

Orientador: Prof. Mestre Gabriel Monteiro
Co-orientador: Prof. Dr. Victor Zaia

São Paulo

2024

C816i

Cordts, Victoria Barchi.

Impacto psicológico da reprodução assistida: um estudo sobre estresse, depressão e ansiedade em mulheres / Victoria Barchi Cordts, Giovanna Pires de Lima Martins - São Paulo, 2024.

48 p. : il., P&B.

Orientador: Gabriel Monteiro Victor Zaia.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Reprodução humana. 2. Infertilidade feminina. 3. Estresse. I. Martins, Giovanna Pires de Lima. II. Zaia, Gabriel Monteiro Victor, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

COD 618.1

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB-8/8391

Victoria Barchi Cordts

Giovanna Pires de Lima Martins

**IMPACTO PSICOLÓGICO DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA:
UM ESTUDO SOBRE ESTRESSE, DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM
MULHERES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Monteiro

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Mestre Gabriel Monteiro
Orientador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves
Avaliador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall'Agnol Modesto
Avaliador

Conceito Final

Victoria Barchi Cordts, Giovanna Pires de Lima Martins, Gabriel Monteiro. *Impacto psicológico da reprodução assistida: um estudo sobre estresse, depressão e ansiedade em mulheres*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Os avanços na medicina reprodutiva têm proporcionado alternativas de tratamento para pessoas com dificuldades em engravidar, realizando o desejo de ter filhos. Contudo, a jornada desde o diagnóstico até o resultado do tratamento reprodutivo pode desencadear emoções complexas. Este estudo visa compreender as questões emocionais envolvidas no processo, analisando níveis de depressão, ansiedade e estresse em mulheres submetidas a tratamentos de reprodução assistida, correlacionando-os com o tempo de diagnóstico de infertilidade e tratamento. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo observacional, transversal e quantitativo, realizado entre janeiro e fevereiro de 2024, por meio de coleta de dados online, individualizada, voluntária e anônima. Foram utilizados instrumentos como: Questionário sociodemográfico, Beck Depression Inventory II, Escala de Estresse Relatado da Infertilidade (IRSS) e Beck Anxiety Inventory. O estudo foi conduzido no Centro de Reprodução Humana Assistida Ideia Fértil, na Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André. Participaram 262 pacientes, das quais 153 completaram 100% do questionário, compondo o grupo de estudo, com média de idade de 37 anos e diagnóstico de infertilidade. A análise de dados foi feita com o software R 4.2.0, por meio do R Studio 2022.02.3. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Observou-se uma relação negativa significativa entre a idade e o tempo que as participantes pretendiam tentar engravidar, indicando forte evidência contra a hipótese nula. Isso sugere que, com o aumento da idade, as mulheres planejam tentar engravidar por menos tempo. Houve uma correlação negativa estatisticamente significativa entre a idade e os escores no Inventário de Estresse (p -valor de 0.01), indicando que mulheres mais velhas tendem a apresentar menores escores de estresse. Também foi encontrada uma relação negativa entre a idade e os escores no Inventário de Ansiedade (p -valor de 0.02), mostrando que escores de ansiedade tendem a ser menores com o aumento da idade. O número de tratamentos correlacionou-se positivamente com o escore total do BDI (Rho de 0.12, p -valor de 0.04), sugerindo um ligeiro aumento nos escores de depressão com o aumento do número de tratamentos. Já a relação entre o número de tratamentos e o escore total do IRSS apresentou um Rho de 0.10 e p -valor de 0.08, indicando uma relação positiva, mas não estatisticamente significativa, entre o número de tratamentos e os níveis de estresse. Não houve correlação estatisticamente significativa entre o número de tratamentos e os escores do BAI, com Rho de 0.00 e p -valor de 0.96. **CONCLUSÃO:** Este estudo identificou correlações significativas entre sintomas de depressão, ansiedade e estresse, evidenciando uma associação complexa entre esses aspectos. Depressão e ansiedade mostraram-se moderadamente relacionadas ao estresse, enquanto níveis mais altos de depressão foram fortemente associados a níveis elevados de ansiedade. Houve uma leve correlação entre escores mais altos de depressão e a duração e número de tratamentos realizados pelas pacientes. Os achados confirmam as hipóteses e os objetivos propostos, reforçando a importância de uma intervenção psicológica integrada e contínua durante o tratamento de reprodução assistida.

Palavras-chave: Reprodução Humana, Infertilidade feminina, Estresse, Ansiedade, Depressão.

ABSTRACT

BACKGROUND: Advances in reproductive medicine have provided treatment options for individuals facing difficulties conceiving naturally, making the dream of having children possible. However, the journey from diagnosis to the outcome of reproductive treatment often triggers complex emotions. This study aims to understand the emotional issues involved in this process by analyzing levels of depression, anxiety, and stress in women undergoing assisted reproductive treatments, correlating them with the duration of infertility diagnosis and treatment. **METHODOLOGY:** This observational, cross-sectional, and quantitative study was conducted from January to February 2024 through online, individualized, voluntary, and anonymous data collection. The instruments used included a sociodemographic questionnaire, the Beck Depression Inventory II, the Infertility-Related Stress Scale (IRSS), and the Beck Anxiety Inventory. The study was carried out at the Ideia Fértil Assisted Human Reproduction Center, located at the ABC School of Medicine in Santo André. A total of 262 patients participated, with 153 completing 100% of the questionnaire, forming the study group, with a mean age of 37 years and a diagnosis of infertility. Data analysis was performed using R 4.2.0 with R Studio 2022.02.3. **RESULTS AND DISCUSSION:** A significant negative relationship was observed between age and the time participants intended to try to conceive, indicating strong evidence against the null hypothesis. This suggests that as women age, they plan to try conceiving for a shorter time. A statistically significant negative correlation was found between age and stress inventory scores (p-value of 0.01), indicating that older women tend to have lower stress scores. A negative relationship was also found between age and anxiety inventory scores (p-value of 0.02), showing that anxiety scores tend to decrease with age. The number of treatments was positively correlated with the total BDI score (Rho of 0.12, p-value of 0.04), suggesting a slight increase in depression scores with a higher number of treatments. The relationship between the number of treatments and the IRSS total score showed a Rho of 0.10 with a p-value of 0.08, indicating a positive but not statistically significant relationship between the number of treatments and stress levels. There was no statistically significant correlation between the number of treatments and BAI scores, with a Rho of 0.00 and a p-value of 0.96. **CONCLUSION:** This study identified significant correlations between symptoms of depression, anxiety, and stress, highlighting a complex association among these aspects. Depression and anxiety were moderately related to stress, while higher levels of depression were strongly associated with elevated anxiety levels. A slight correlation was observed between higher depression scores and the duration and number of treatments patients underwent. The findings confirm the proposed hypotheses and objectives, underscoring the importance of integrated and continuous psychological intervention for patients undergoing assisted reproductive treatment.

Keywords: Human Reproduction, Female Infertility, Stress, Anxiety, Depression.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
1.1	Infertilidade e Reprodução Assistida	3
1.2	Estresse e medidas psicométricas	5
1.3	Ansiedade e medidas psicométricas	7
1.4	Depressão e medidas psicométricas	8
1.5	A importância do tratamento psicológico	9
2	MÉTODOS	9
2.1	Participantes	10
2.2	Local	10
2.3	Instrumentos	10
2.4	Procedimentos	11
2.5	Análise	12
2.6	Análise de dados	12
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
3.1	Caracterização epidemiológica das pacientes	13
3.2	Análise dos índices de Ansiedade (BAI) e depressão (BDI) em pacientes submetidos a psicoterapia e uso de psicotrópicos	16
3.3	Comparação de Mudanças nos Índices de Depressão (BDI), Ansiedade (BAI) e Estresse (IRSS)	19
3.4	Correlação entre Dados Demográficos e Índices Emocionais em TRA	21
3.5	Correlação entre número de tratamentos e índices emocionais	22
3.6	Discussão	22
4	CONCLUSÃO	25
5	REFERÊNCIAS	26
	ANEXOS	29
	INSTRUMENTO ANSIEDADE	30
	INSTRUMENTO DEPRESSÃO	31
	INSTRUMENTO ESTRESSE	33
	APÊNDICE	34
	Questionário de caracterização amostral	35

1 INTRODUÇÃO

A dificuldade de engravidar está frequentemente associada a um aumento do risco de desenvolvimento de ansiedade, estresse e depressão em mulheres, influenciado por uma variedade de fatores, como sentimentos de inadequação diante da dificuldade de concepção, estigma social, barreiras de acesso ao tratamento e custos associados. Apesar da relevância do tema, o aspecto psicológico das mulheres inférteis raramente é tratado com o cuidado e a importância que merece (1). Mesmo com a prevalência desses desafios emocionais, o aspecto psicológico das mulheres enfrentando infertilidade muitas vezes é negligenciado ou subestimado.

Reações comuns à infertilidade incluem choque, tristeza, depressão, raiva e frustração, frequentemente acompanhadas pela diminuição da autoestima e da autoconfiança, além de uma sensação geral de perda de controle. Embora a infertilidade não represente uma ameaça direta à vida, é amplamente reconhecida como uma experiência estressante para casais, especialmente para as mulheres. Esse elevado nível de estresse pode ser atribuído à importância culturalmente atribuída à maternidade, refletindo a pressão social para conceber e ter filhos (2).

Além disso, é comum que mulheres enfrentando infertilidade ocultem suas emoções e pensamentos devido ao estigma ainda associado a essa condição, levando a um processo de luto silencioso e solitário. Como resultado, muitas mulheres inférteis tendem a reduzir seu contato social, evitando especialmente interações com mulheres grávidas e amigos que são pais (3).

Casais com infertilidade apresentam uma maior probabilidade de desenvolver transtornos psicológicos em comparação com casais saudáveis, experimentando um sofrimento emocional que pode variar em termos de intensidade e duração (2,4). Neste contexto, é essencial entender e abordar as questões emocionais para prevenir riscos psíquicos durante esse delicado momento.

1.1 Infertilidade e Reprodução Assistida

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define infertilidade como a incapacidade de um casal em conceber após 12 meses de relações sexuais regulares

e sem proteção. Segundo o último relatório sobre infertilidade publicado pela OMS, uma a cada seis pessoas (17,5%) no mundo enfrenta dificuldades para engravidar. Essa condição afeta o bem-estar mental e psicossocial das pessoas (1).

Embora a infertilidade seja comumente vista como um problema que afeta predominantemente as mulheres, na realidade, os fatores causais femininos e masculinos têm uma distribuição equitativa, contribuindo cada um com cerca de 35% dos casos. Em aproximadamente 20% das situações, ambos os parceiros apresentam algum tipo de problema reprodutivo, enquanto em 10% dos casos a etiologia da infertilidade permanece sem esclarecimento, caracterizando uma condição clínica conhecida como infertilidade sem causa aparente (ISCA) (5).

No Brasil, aproximadamente 51 milhões de mulheres estão em idade reprodutiva, e de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 8% e 15% dos casais nessa faixa etária enfrentam problemas de infertilidade. Estima-se que entre 4 e 7 milhões de mulheres no país vivenciem essa condição, o que ressalta a magnitude do impacto da infertilidade na qualidade de vida de uma parcela significativa da população brasileira (5).

Nas últimas décadas, o desenvolvimento de novas formas de diagnóstico, medicamentos e tratamentos permitiu identificar com maior precisão as causas da infertilidade e intervir para que mais pessoas pudessem concretizar seu desejo de engravidar. O diagnóstico da infertilidade marca um momento de forte impacto psicológico para o casal. Os tratamentos de reprodução assistida colocam homens, mulheres e casais diante de situações intensas e com diversos desdobramentos emocionais (5).

A geração de descendentes não se limita a uma questão biológica relacionada à sobrevivência da espécie, mas também possui uma dimensão psíquica, emocional e sociocultural, repleta em conteúdos simbólicos. Nesse sentido, a infertilidade do casal, independentemente de sua causa, é sempre motivo de grande sofrimento, colocando-os em um estado de especial fragilidade (1,6). Para muitas pessoas, a chegada de um filho é vista como a realização de um sonho e o cumprimento de um propósito vital (1,6). Além do aspecto biológico, a possibilidade de conceber um filho

por meio da reprodução assistida pode ter um impacto profundo no bem-estar emocional e psicológico dos casais (1,6).

É importante também considerar a realidade plural do mundo contemporâneo e as dificuldades enfrentadas pela diversidade dos novos arranjos familiares. Nesse contexto, mulheres que optarem por ser mães sozinhas (produção independente), forem homoafetivas, ou trans (homem trans), também precisarão se submeter a tratamentos por técnicas de reprodução assistida para poderem engravidar, mesmo sendo potencialmente férteis (7).

No Brasil, assim como em muitos países do mundo, o acesso aos tratamentos de reprodução assistida não é contemplado pelos planos de saúde e é oferecido de forma limitada pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Portanto, além de lidar com os desafios físicos e emocionais impostos pelo tratamento, que frequentemente é demorado e requer múltiplas tentativas, os casais enfrentam significativas dificuldades financeiras para custeá-lo. A combinação da dificuldade de engravidar com as barreiras de acesso aos tratamentos pode agravar ainda mais a qualidade de vida dos casais que se encontram nessa situação (5).

É interessante observar que mesmo em países onde o governo financia os tratamentos de reprodução assistida, eliminando o ônus financeiro para os casais, ainda há um alto índice de desistência. Dados do governo alemão revelam que, mesmo em um país que oferece até seis tentativas de Fertilização *in vitro* (FIV) para casais com infertilidade, cerca de 20% dos pacientes abandonam o tratamento quando uma nova tentativa se torna necessária. Estresse, ansiedade, baixa autoestima e frustração são os principais fatores identificados como responsáveis por essa desistência (8). Com o passar do tempo e a cada etapa do tratamento sem que aconteça a gravidez, aumentam as vivências de “fracasso” e as incertezas sobre continuar ou não com o tratamento (5).

1.2 Estresse e medidas psicométricas

Os tratamentos de reprodução assistida, especialmente a FIV, que atualmente representa uma eficaz técnica para muitos casais, são, ao mesmo tempo, fonte de

esperança e de preocupações, questionamento e frustrações (5). Uma recente pesquisa mostra que mulheres com infertilidade, principalmente aquelas submetidas a múltiplos ciclos de Técnicas de Reprodução Assistida (TRA), estão mais propensas ao desenvolvimento de transtornos mentais. (6).

A OMS define estresse como um estado de preocupação ou tensão mental causado por uma situação difícil, uma resposta humana natural que nos leva a enfrentar desafios e ameaças em nossa vida. Todos os indivíduos experimentam o estresse em algum grau, no entanto o estilo de enfrentamento e os sintomas variam de pessoa para pessoa (OMS, 2023).

A preocupação com o estresse e sua relação com as TRA existe desde o início da utilização desses procedimentos (5). Um estudo realizado há quase 30 anos avaliou a situação emocional de pacientes que realizavam FIV, tanto durante a etapa de indução da ovulação quanto durante o tempo de espera para saber se ocorreu a gravidez. Os autores relataram níveis aumentados de estresse nas mulheres em ambos os momentos (9).

As mulheres que ainda não são mães estão muito vulneráveis ao estresse e à ansiedade (7). A ordem cultural associa a feminilidade à maternidade, e como esta última está diretamente relacionada à reprodução biológica, a infertilidade muitas vezes leva as mulheres a questionarem sua feminilidade, o que pode resultar em dificuldades psicológicas na vida sexual e afetiva.

Como é a mulher quem gesta, é comum que, apesar de a infertilidade ser um problema do casal, uma maior culpa recaia sobre ela no processo reprodutivo. Essa interpretação equivocada permeia a sociedade como um todo, incluindo a própria classe médica, e também as próprias pacientes, que se veem como vítimas da infertilidade e, ao mesmo tempo, como principais responsáveis por ela (10). Assim, as mulheres tendem a apresentar índices mais elevados de estresse global ligado à infertilidade (5).

O estresse também é associado como fator desencadeante de alterações na função reprodutiva (5). Nesse sentido, o estresse resultante da infertilidade e a exaustão psicológica durante o tratamento de TRA também podem influenciar a fisiologia do sistema reprodutivo feminino. Assim, o aumento do estresse oxidativo e

de fatores inflamatórios como consequência da infertilidade podem potencialmente desencadear um ciclo vicioso que prejudica ainda mais a fertilidade feminina (6).

A infertilidade pode, então, ser tanto o fator causal da origem de um estresse psicológico quanto também pode ser influenciada por questões psicológicas (hipótese de psicogênese). Por exemplo, estudos mostram que mulheres inférteis submetidas à inseminação artificial e que estão ansiosas têm uma menor chance de sucesso no tratamento (10).

Além disso, estudos indicam que os níveis de biomarcadores relacionados ao estresse, como o cortisol, podem desempenhar um papel significativo na fertilidade. Portanto, diversas pesquisas têm sido conduzidas para investigar a relação entre o bem-estar psicossocial das mulheres e o sucesso da TRA. Esses estudos exploram métodos de controle do estresse e fortalecimento do bem-estar emocional, utilizando diferentes protocolos de seleção, análise e avaliação de resultados. Embora algumas correlações tenham sido observadas, a maioria dos estudos ainda não alcançou uma conclusão universalmente aplicável (6).

1.3 Ansiedade e medidas psicométricas

O sucesso dos tratamentos reprodutivos também parece estar associado ao estado de ansiedade (6). A ansiedade é definida como um sentimento vago e desagradável de medo e apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho. A ansiedade passa a ser reconhecida como patológica quando é exagerada e desproporcional em relação ao estímulo, interferindo na qualidade de vida, conforto emocional ou desempenho diário do indivíduo (11).

Estudos indicam que a utilização de protocolos diagnósticos extensos e tratamentos de longa duração pode desencadear sintomas psicológicos em 25 a 60% das pessoas inférteis, sendo a ansiedade e a depressão os mais frequentes (7,12). De fato, mulheres com infertilidade frequentemente relatam níveis elevados de ansiedade e depressão. A ansiedade costuma surgir em decorrência da natureza estressante dos tratamentos e do medo de não conceber, enquanto a depressão está mais frequentemente associada ao resultado negativo do tratamento (7).

Um estudo envolvendo 60 casais submetidos à FIV demonstrou que, embora tanto homens quanto mulheres apresentem níveis aumentados de ansiedade durante o tratamento, as mulheres tendem a registrar pontuações mais altas, especialmente durante o estímulo ovariano e a coleta de óvulos, assim como durante a espera até o teste de gravidez. Além disso, tratamentos sem sucesso também intensificaram a ansiedade nas mulheres (13).

Pesquisas recentes têm demonstrado a eficácia das intervenções psicológicas na redução do sofrimento emocional, além de observar uma correlação positiva entre essas intervenções e maiores taxas de sucesso na gravidez. Um enfoque cognitivo-comportamental em grupo pode representar uma estratégia eficaz para alcançar esses resultados. Diante da alta incidência de sofrimento relatada por muitas mulheres que lidam com a infertilidade, é essencial ampliar a disponibilidade desses programas de apoio psicológico (14). No entanto, apenas um pouco mais de 50% dos pacientes com infertilidade buscam orientação médica, e a deterioração da saúde mental pode, adicionalmente, reduzir as chances de busca de tratamento para a infertilidade (15).

1.4 Depressão e medidas psicométricas

A depressão é um transtorno mental comum em escala global, afetando cerca de 5% da população adulta. Embora seja prevalente em ambos os sexos, as mulheres são mais afetadas do que os homens. Este transtorno sério interfere na vida diária, afetando a capacidade de trabalhar, dormir, estudar, comer e desfrutar a vida. Sua causa envolve uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos. A gravidade, frequência e duração podem variar consideravelmente dependendo do indivíduo e de sua condição específica (OMS, 2023).

Pacientes com infertilidade têm uma maior probabilidade de desenvolver doenças psiquiátricas do que indivíduos com a fertilidade preservada (16). Mais especificamente, estudos demonstraram a presença de depressão em cerca de 40% das mulheres que enfrentam a infertilidade, o dobro da incidência observada em mulheres férteis (14,17).

À medida que o tratamento avança, é mais comum a manifestação dos sintomas de depressão e ansiedade. Um estudo demonstrou que pacientes que enfrentaram um insucesso no tratamento apresentaram níveis significativamente mais

elevados de ansiedade, enquanto aquelas com dois insucessos experimentaram uma maior incidência de depressão em comparação com aquelas sem histórico de tratamento (18). Outros estudos mostraram que quanto maior o nível de depressão, menor a probabilidade de a mulher infértil iniciar o tratamento para infertilidade e maior a probabilidade de desistência após apenas um ciclo (19).

1.5 A importância do tratamento psicológico

A negligência em relação à saúde mental e ao bem-estar psicossocial das mulheres que tentam engravidar pode iniciar um ciclo vicioso que retroalimenta a infertilidade, tornando mais difícil, lento ou até mesmo reduzindo as chances de sucesso do tratamento.

Uma vez que os danos psicológicos são reconhecidos, identificados e tratados, observa-se uma melhora na aceitação e nas taxas de sucesso do tratamento, o que impacta diretamente nas chances de concepção (1,8,20). Portanto, torna-se imprescindível realizar uma avaliação psicológica no início do tratamento reprodutivo para identificar de forma preventiva as mulheres que possam apresentar dificuldades emocionais, possibilitando o apoio psicológico durante e após cada intervenção médica. A orientação psicológica adequada pode auxiliar as mulheres ao longo da jornada da infertilidade a valorizarem a experiência vivida, permitindo-lhes atingir a maturidade emocional (7).

Considerando isso, as intervenções psicológicas são altamente recomendadas, pois podem auxiliar tanto na proteção da saúde mental do casal quanto na melhoria da resposta aos tratamentos realizados (5).

Diante do apresentado, este estudo buscou verificar os níveis de sintomatologia de depressão, ansiedade e estresse da infertilidade em mulheres submetidas a tratamento de reprodução assistida e relacioná-los à extensão do tratamento.

2 MÉTODOS

Um estudo observacional, transversal e quantitativo foi conduzido entre janeiro e fevereiro de 2024, com coleta de dados individual realizada por meio de uma plataforma online. A participação foi voluntária, anônima, todas as participantes

concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Amaro. Número do parecer: 6.572.078

Durante o estudo, foram seguidas as diretrizes de boas práticas para pesquisas com questionários (21), e o protocolo Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES) para pesquisas com questionários (22). Além disso, foram adotadas as recomendações do protocolo Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) para pesquisas observacionais (23).

2.1 Participantes

Participaram deste estudo 153 mulheres, com uma média de idade de 37 anos, com diagnóstico de infertilidade. Os critérios de inclusão foram: (I) idade igual ou superior a 18 anos, (II), diagnóstico de infertilidade com indicação para realizar tratamento de reprodução assistida, (III) capacidade de preenchimento autônomo dos instrumentos de pesquisa e (IV) resposta a todas as questões propostas no questionário.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: (I) diagnóstico clínico de ansiedade e (II) diagnóstico clínico de depressão.

2.2 Local

O estudo foi realizado no Centro de Reprodução Humana Assistida Ideia Fértil, localizado na Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André, São Paulo, Brasil. O centro considerado um dos maiores centros da América Latina e é reconhecido como referência em reprodução assistida e diagnóstico genético pré-implantacional, possuindo um alto fluxo de pacientes, além de contar com ambulatorios específicos de genética e psicologia.

2.3 Instrumentos

- I. Questionário sociodemográfico: construído para caracterizar a população que participar do estudo, considerando aspectos sociais (ex.: renda *per capita*), culturais (ex.: escolaridade), religiosos (ex.: se possui religião) e de tratamento (ex.: fase do tratamento) – ANEXO 1.

- II. Beck Depression Inventory II (24) (BDI-II): O BDI-II consta de 21 itens, estando dispostos em ordem crescente de gravidade e se referem aos diversos aspectos motivacionais, fisiológicos, cognitivos, afetivos, possuindo uma pontuação entre 0 e 3; é autoaplicável, possuindo tempo estimado de resposta de 10 minutos. O instrumento dispõe de Cutoff para a realização da análise, a divisão ocorre com base na pontuação: até 10 pontos, “Esses altos e baixos são considerados normais” neste estudo renomado para “considerados normais”; de 11 a 16 pontos, “Leve distúrbio do humor”; de 17 a 20 pontos, “Borderline-depressão clínica”; de 21 a 30 pontos, “Depressão moderada”; de 31 a 40 pontos, “Depressão grave”; acima de 40 pontos, “Depressão Extrema” (25).
- III. Escala de Estresse Relatado da Infertilidade (IRSS): A escala foi criada por (26,27). É composta por 11 questões com respostas fechadas em escala tipo Likert, ancoradas nos pontos 1 e 7 (1 = “nenhum estresse” a 7 = “muitíssimo estresse”) que se referem à percepção do estresse originado pelo problema de infertilidade em diferentes aspectos da vida. Possui dois fatores: estresse intrapessoal e interpessoal, com os respectivos valores de alfa de Cronbach, 0,91 e 0,89.
- IV. Beck Anxiety Inventory (28): Ferramenta de autoavaliação composta por 21 perguntas e usada para medir a gravidade dos sintomas psicológicos cognitivos de origem ansiosa. O período considerado inclui a semana anterior até o dia da avaliação. A gravidade dos sintomas ansiosos é avaliada em uma escala que vai de 0 (nada) a 3 (grave, dificilmente suportável). Uma pontuação total entre 0-9 é considerada normal, entre 10 e 18 indica ansiedade leve, entre 19-29 indica ansiedade moderadamente alta, e entre 30-63 é indicativo de ansiedade grave.

2.4 Procedimentos

Após o aceite do termo de Consentimento Livre e Esclarecido digital, as participantes foram direcionadas a preencher um questionário disponibilizado na plataforma Survey Monkey. Este questionário, composto por 81 questões, teve como

objetivo investigar o estado emocional das mulheres durante o processo de tratamento de infertilidade.

No total 262 pacientes participaram da pesquisa, respondendo ao questionário proposto. O critério estabelecido para inclusão na análise foi a resposta completa a 100% do questionário, resultando em um grupo de estudo composto por 153 pacientes. Aquelas que não completaram todas as perguntas foram excluídas da amostra.

2.5 Análise

O questionário proposto aborda uma ampla gama de questões relacionadas às emoções, sentimentos e experiências psicológicas das participantes. Engloba perguntas sobre ansiedade, estresse, depressão, esperança, frustração, autoestima, suporte social, adaptação ao diagnóstico de infertilidade, expectativas em relação ao tratamento, bem como o impacto nos relacionamentos e outros aspectos emocionais e psicológicos relevantes.

Os instrumentos de coleta de dados foram integrados à plataforma online Survey Monkey, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O convite inicial para participar da pesquisa foi realizado de forma presencial pelas auxiliares de pesquisa, que forneceram o *link* para acesso ao questionário.

2.6 Análise de dados

A análise dos dados foi realizada pelo R 4.2.0, através do R Studio 2022.02.3. A amostra foi caracterizada por estatísticas descritivas (frequência, média, mediana, moda, valores mínimos e máximos e desvios-padrão), diferenciando variáveis categóricas das contínuas. Testou-se a distribuição normal multivariada com os testes de Henze-Zirkler e Mardia. Correlações de Spearman foram computadas para testar a potencial correlação do WRQoL e os demais instrumentos. Para a interpretação dos resultados utilizou-se como parâmetro um nível de significância estatística de $p < 0,05$, e coeficiente de correlação de 0,10 considerado pequeno, 0,30 médio e 0,50 grande, e o d de Cohen de 0,20 considerado pequeno, 0,50 médio e 0,80 de grande porte (29). Para comparação entre as características sociodemográficas realizou-se a comparação entre grupos com o uso dos testes: Qui-quadrado, U de Mann-Whitney e

Kruskal-Wallis, dependendo do tipo de distribuição da variável. Para grupos com mais de 2 variáveis, foi realizado o teste pairwise do U de Mann-Whitney, apresentando nos resultados as diferenças específicas encontradas.

Na tabela 3, O "z" é o valor da estatística do teste que foi usado para determinar se existe uma diferença significativa entre as categorias que foram comparadas. Nosso estudo avaliou como o humor das participantes mudou durante seus tratamentos de reprodução assistida e como isso se relaciona com os escores de depressão, ansiedade e estresse. As mudanças de humor foram categorizadas em "Melhorou", "Não alterou" e "Piorou". Três escalas foram usadas: BDI para depressão, BAI para ansiedade e IRSS para estresse.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização epidemiológica das pacientes

As características demográficas e clínicas das 153 participantes estão representadas na tabela abaixo. A análise dos dados revelou que a maioria das mulheres estava em união estável ou casadas, totalizando 94,8% da amostra. Além disso, constatou-se que 88,9% das participantes permanecem ativas no mercado de trabalho, enquanto 7,2% afirmaram que não estão empregadas devido ao tratamento em curso. Em relação às atividades de lazer e bem-estar, foi observado que 45,8% das mulheres praticavam esportes durante o tratamento, enquanto 52,9% participavam de alguma atividade recreativa. Sobre a dimensão espiritual, 63,4% relataram a prática de alguma religião.

A maioria das participantes (63,4%) não relatou gravidez precedente, enquanto uma proporção significativa (36,6%) já havia engravidado. Entre as mulheres submetidas ao tratamento, 28,8% relataram ter tido um aborto anterior, enquanto 86,9% delas não tinham filhos. Uma parcela considerável dos participantes (34,0%) relatou fazer uso de psicoterapia, enquanto uma minoria (12,4%) informou fazer uso de psicotrópicos. (Tabela 1)

Quase metade das participantes (45,1%) recebeu o diagnóstico de infertilidade, sendo uma proporção significativa por fator feminino (45,1%). No entanto, uma parcela considerável dos participantes (37,9%) relatou não saber o tipo de infertilidade. Quanto ao impacto emocional do tratamento, a maioria (51,6%) relatou que o tratamento não afetou seu humor, enquanto 43,8% disseram que seu humor piorou durante o processo. Em relação à idade, a mediana foi de 37 anos e $IRQ = 7$. Quanto às atividades realizadas semanalmente, a média da prática esportiva foi 0 e $IQR = 3$, e atividades de lazer mediana encontrada foi igual a 1, com $IQR = 2$. Quanto à prática religiosa, a mediana foi igual a 1 e $IQR = 3$. Em relação ao tempo de relacionamento, a mediana foi de 10 anos 10 ($IQR = 9$), enquanto a mediana do tempo de tentativa foi de 3 anos ($IQR = 5$). A mediana de anos que estas pacientes ainda pretendem tentar foi de 2 ($IQR = 30$). (Tabela 1 e 3)

Tabela 1. Apresentação epidemiológica das pacientes.

Grupo	Característica	Valor	Porcentagem
União civil	Solteiro(a)	8	5,20%
	União estável ou casamento	145	94,80%
Escolaridade	Ensino médio completo	18	11,80%
	Fundamental completo	2	1,30%
	Pós-graduação (lato sensu)	49	32,00%
	Pós-graduação (stricto sensu)	15	9,80%
	Superior Completo	64	41,80%
	Técnico completo	5	3,30%
Trabalhando	Não (devido ao tratamento)	11	7,20%
	Não (por outros motivos)	6	3,90%
	Sim	136	88,90%
Renda	Até 1 salário-mínimo	2	1,30%
	Entre 1 e 2 salários-mínimos	15	9,80%
	Entre 2 e 3 salários-mínimos	26	17,00%
	Entre 3 e 4 salários-mínimos	32	20,90%
	Entre 4 e 5 salários-mínimos	1	0,70%
	Igual ou superior a 5 salários-mínimos	77	50,30%
Práticas de esportes	Não	83	54,20%
	Sim	70	45,80%
Práticas de lazer	Não	72	47,10%
	Sim	81	52,90%
Práticas de religião	Não	56	36,60%
	Sim	97	63,40%
Indicação de PGT	Não	80	52,30%
	Sim	73	47,70%
Uso	Nenhuma das anteriores	116	75,80%
	Óvulo doado	13	8,50%
	Sêmen doado ou de retaguarda	23	15,00%
	Sêmen e óvulo doado	1	0,70%
Gravidez Precedente	Não	97	63,40%
	Sim	56	36,60%
Aborto Anterior	Não	109	71,20%
	Sim	44	28,80%
Tem Filho(s)	Não	133	86,90%
	Sim, de relacionamento anterior	9	5,90%
	Sim, de relacionamento atual	11	7,20%

3.2 Análise dos índices de Ansiedade (BAI) e depressão (BDI) em pacientes submetidos a psicoterapia e uso de psicotrópicos

A tabela de análise dos índices de Ansiedade (BAI) e depressão (BDI) em pacientes submetidos a psicoterapia e uso de psicotrópicos abaixo apresenta as médias, desvio padrão, medianas, valores mínimos e máximos para as pontuações totais de ansiedade (BAI total) e depressão (BDI total) em dois grupos de pacientes: aquelas que realizam psicoterapia (Psicoterapia: Sim) e aquelas que não (Psicoterapia: Não), bem como aqueles que fazem uso de psicotrópicos (Psicotrópico: Sim) e aquelas que não fazem (Psicotrópico: Não).

Os resultados revelam uma diferença significativa na pontuação média de ansiedade entre as participantes que se submetem à psicoterapia e aqueles que não o fazem. As participantes que fazem psicoterapia apresentam uma pontuação média de ansiedade de 13,36, enquanto as que não realizam o acompanhamento apresentam uma média de 9,15. A análise das medianas confirma essa tendência, mostrando que a mediana da pontuação de ansiedade é significativamente maior no grupo que realiza psicoterapia (12) em comparação com o grupo que não realiza (7).

Os resultados desta análise revelam uma diferença significativa na pontuação média de depressão entre as pacientes que se submetem à psicoterapia e aquelas que não fazem o acompanhamento. Evidencia-se que as pacientes que recebem psicoterapia apresentam uma média de pontuação de depressão de 13,90, em contraste com aquelas que não recebem, cuja média é de 9,91. Essa disparidade é corroborada pela análise das medianas, que também indica um padrão semelhante, com o grupo de pacientes que realiza psicoterapia apresentando uma mediana de 11, comparada à mediana de 9 no grupo que não realiza.

Adicionalmente, ao comparar os grupos que fazem uso de psicotrópicos com aqueles que não fazem, verifica-se que as pacientes que utilizam psicotrópicos têm uma média de pontuação de depressão mais alta, registrando-se em 15,16, em contraste com a média de 10,72 observada nas pacientes que não fazem uso desses medicamentos. Essa tendência é também refletida nas medianas, com o grupo que utiliza psicotrópicos apresentando uma mediana de 14, enquanto o grupo que não utiliza registra uma mediana de 9.

Pacientes submetidas a psicoterapia ou que fazem uso de psicotrópicos tendem a apresentar pontuações médias mais elevadas de ansiedade e depressão, um indicativo de que a gravidade dos sintomas que as levam a buscar tratamento. Possivelmente, essas mulheres já enfrentam altos níveis de estresse, ansiedade e/ou depressão, o que pode ter motivado sua decisão de buscar apoio psicológico. Esses resultados ressaltam a importância crucial do suporte emocional e psicológico para mulheres em tratamentos de reprodução assistida (aqui só se apresentam resultados, não entram opiniões).

A análise das relações entre os sintomas de depressão, ansiedade e estresse revelou padrões distintos de associação. Uma correlação positiva forte foi encontrada entre os sintomas de depressão, mensurados pelo BDI, e os de ansiedade, avaliados pelo BAI ($r = 0,69$, $p < 0,01$), indicando que níveis mais elevados de depressão estão fortemente ligados a níveis mais altos de ansiedade. Além disso, uma correlação positiva moderada foi observada entre os sintomas de depressão e os de estresse, medidos pelo IRSS ($r = 0,42$, $p < 0,01$), sugerindo que níveis mais altos de depressão estão associados a níveis mais altos de estresse. Da mesma forma, uma correlação positiva moderada foi identificada entre os níveis de estresse e ansiedade ($r = 0,33$, $p < 0,01$), indicando que níveis mais altos de estresse estão associados a níveis mais altos de ansiedade.

No entanto, foi encontrada uma correlação negativa moderada entre a prática esportiva e o estresse ($r = -0,16$, $p < 0,01$), sugerindo que a atividade física pode estar associada a níveis mais baixos de estresse. Em relação aos efeitos do tratamento, uma correlação positiva fraca foi observada entre o número de tratamentos realizados e os sintomas de depressão ($r = 0,12$, $p = 0,04$), indicando que quanto mais tratamentos realizados, ligeiramente maiores são os sintomas de depressão. Adicionalmente, foi identificada uma correlação positiva fraca entre o tempo tentando engravidar e o estresse ($r = 0,14$, $p = 0,02$), sugerindo que quanto mais tempo tentando engravidar, os níveis de estresse são ligeiramente maiores. Por fim, embora uma correlação positiva fraca entre tratamento e estresse tenha sido observada ($r = 0,10$, $p = 0,08$), esta associação foi menos significativa, sugerindo uma possível influência da quantidade de tratamentos nos níveis de estresse. (Tabelas 2 e 3)

Tabela 2. Análise dos Índices de Ansiedade (BAI) e Depressão (BDI) em Pacientes Submetidos a Psicoterapia e Uso de Psicotrópicos

Grupo	Característica	Valor	Porcentagem
Psicoterapia	Não	101	66,00%
	Sim	52	34,00%
Faz Uso de Psicotrópico	Não	134	87,60%
	Sim	19	12,40%
Diagnóstico de infertilidade	Não	84	54,90%
	Sim	69	45,10%
Tipo de infertilidade	Ambos	19	12,40%
	Feminina	49	32%
	Masculina	27	17,60%
	Não sei	58	37,90%
Chance de o tratamento dar certo	Entre 15% e 35%	25	16,30%
	Entre 35% e 70%	55	35,90%
	Mais de 70%	69	45,10%
	Menos de 15%	4	2,60%
Mudança de humor durante o tratamento	Melhorou	7	4,60%
	Não alterou	79	51,60%
	Piorou	67	43,80%
Quantas vezes realizou tratamento	0	100	65,40%
	1	17	11,10%
	2	14	9,20%
	3	11	7,20%
	4	5	3,30%
	5	2	1,30%
	6	1	0,70%
	8	2	1,30%
	13	1	0,70%
BDI por categoria	Borderline-depressão clínica	12	7,80%
	Depressão extrema	1	0,70%
	Depressão grave	4	2,60%
	Depressão moderada	18	11,80%
	Esses altos e baixos são considerados normais	80	52,30%
	Leve distúrbio do humor	38	24,80%
BAI por categoria	Ansiedade alta	18	11,80%
	Ansiedade grave	8	5,20%
	Ansiedade média	41	26,80%
	Normal	86	56,20%

Tabela 3. Características Demográficas e Clínicas das Pacientes

Característica	Mediana	IQR
Idade	37	7
Tempo de relacionamento	10	9
Há quantos anos está tentando?	3	5
Por quantos anos ainda pretende tentar	2	3
Práticas de esportes na semana	0	3
Práticas de lazer na semana	1	2
Práticas de religião na semana	1	3
Quantos tratamentos já realizou?	0	1
IRSS total	37	26
BDI total	10	12
BAI total	8	12

3.3 Comparação de Mudanças nos Índices de Depressão (BDI), Ansiedade (BAI) e Estresse (IRSS)

As análises comparativas do humor das participantes revelaram nuances na relação entre mudanças de humor e sintomas psicológicos. Ao avaliar a escala BDI, observamos que os resultados não indicaram diferenças estatisticamente significativas no humor entre as pacientes que reportaram melhora e aquelas que não observaram alteração, nem entre as que melhoraram e as que pioraram. No entanto, uma diferença significativa foi notada entre aquelas cujo humor permaneceu inalterado e as que pioraram, sugerindo um aumento significativo nos sintomas de depressão para o último grupo ($z = -5,0843960$, $p\text{-ajustado} < 0,00001$).

Em relação à escala BAI, não foram encontradas diferenças relevantes entre os grupos que reportaram melhora no humor e os demais. Entretanto, uma contraposição estatística foi observada entre as participantes sem alteração no humor e aquelas que pioraram, apontando para um aumento nos sintomas de ansiedade neste último grupo ($z = -4,0770923$, $p\text{-ajustado} < 0,0001$).

Quanto à escala IRSS, utilizada para avaliar o estresse, as mudanças no humor não apresentaram diferenças significativas entre as que melhoraram e as que pioraram. Todavia, um aumento relevante nos sintomas de estresse foi observado entre as participantes cujo humor não alterou e as que pioraram ($z = -3,116244$, p -ajustado = 0,0027476). (Tabelas 4 e 5)

Tabela 4. Análise dos índices de Ansiedade (BAI) e depressão (BDI) em pacientes submetidos a psicoterapia e uso de psicotrópicos

Variável	Grupo	Resposta	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
BAI total	Psicoterapia	Não	9,1584	8,9674	7	0	49
		Sim	13,3654	10,0059	12	0	42
BDI total	Psicoterapia	Não	9,9109	7,6552	9	0	39
		Sim	13,9038	9,9455	11	0	42
	Psicotrópico	Não	1,0716	8,4583	9	0	42
		Sim	1,5158	9,4532	14	0	32

Legenda de interpretação:

BAI

- 0 a 7: Mínima ansiedade
- 8 a 15: Ansiedade leve
- 16 a 25: Ansiedade moderada
- 26 a 63: Ansiedade grave

BDI

- 0 a 9: Depressão mínima
- 10 a 16: Depressão leve
- 17 a 29: Depressão moderadamente alta
- 30 a 63: Depressão grave

Tabela 5. Comparação de Mudanças nos Índices de Depressão (BDI), Ansiedade (BAI) e Estresse (IRSS)

Grupo	Categoria	z	p-ajustado
BDI total	Melhorou - Não alterou	0,755339	0,6750684
	Melhorou - Piorou	-1,375971	0,253246
	Não alterou - Piorou	-5,084396	0,0000006
BAI total	Melhorou - Não alterou	1,221255	0,3329843
	Melhorou - Piorou	-0,492245	0,9338188
	Não alterou - Piorou	-4,077092	0,0000684
IRSS total	Melhorou - Não alterou	-1,23618	0,3245877
	Melhorou - Piorou	-2,530215	0,0170989
	Não alterou - Piorou	-3,116244	0,0027476

3.4 Correlação entre Dados Demográficos e Índices Emocionais em TRA

Há uma relação negativa significativa entre a idade e o tempo que uma pessoa ainda pretende tentar engravidar. Um valor-p de 0 indica uma forte evidência contra a hipótese nula, sugerindo que à medida que as pessoas envelhecem, elas planejam tentar engravidar por menos tempo. Existe uma relação negativa estatisticamente significativa entre a idade e os escores no Inventário de Estresse, com um valor-p de 0,01. Isso indica que pessoas mais velhas tendem a ter escores mais baixos no inventário de estresse, sugerindo que podem experimentar menos estresse. Há uma relação negativa estatisticamente significativa entre a idade e os escores no Inventário de Beck para Ansiedade, com um valor-p de 0,02. Isso sugere que, com o aumento da idade, os escores de ansiedade tendem a ser menores. (Tabela 6)

Tabela 6. Correlação entre Dados Demográficos e Índices Emocionais em TRA

Variável	lower	r	upper	p
Há quantos anos está tentando	-0,03	0,08	0,19	0,14
Por quantos anos ainda pretende tentar	-0,32	-0,22	-0,11	0
BDI	-0,15	-0,03	0,08	0,55
IRSS	-0,27	-0,16	-0,05	0,01
BAI	-0,25	-0,14	-0,03	0,02

Todas as características foram testadas e foram apresentadas apenas as significativas

3.5 Correlação entre número de tratamentos e índices emocionais

O número de tratamentos e o escore total do BDI apresentaram um Rho de 0,12 e um p-valor de 0,04. Isso sugere uma relação positiva fraca, porém estatisticamente significativa indicando que à medida que o número de tratamentos aumenta, pode haver um ligeiro aumento nos escores de depressão. O número de tratamentos e o escore total do IRSS mostra um Rho de 0,10 com um p-valor de 0,08. Isso indica uma relação positiva, mas não estatisticamente significativa, entre o número de tratamentos e os níveis de estresse. O número de tratamentos e o escore total do BAI não mostra nenhuma correlação estatisticamente significativa, com um Rho de 0 e um p-valor de 0,96. (Tabela 7)

Tabela 7. Correlação entre número de tratamentos e índices emocionais:

Variável	Rho (Correlação de Spearman)	p-valor	Significância estatística
Número de tratamentos e BDI (Depressão)	0,12	0,04	Estatisticamente significativo
Número de tratamentos e IRSS (Estresse)	0,1	0,08	Não estatisticamente significativo
Número de tratamentos e BAI (Ansiedade)	0	0,96	Não estatisticamente significativo

3.6 Discussão

Em nosso estudo, observamos uma correlação positiva moderada entre os níveis de estresse e ansiedade ($r = 0,33$, $p < 0,01$), sugerindo que aumentos nos níveis de estresse estão associados a elevações correspondentes nos níveis de ansiedade. Esses resultados corroboram achados anteriores (30). Inclusive, um estudo destacou a "inquietação" como o sintoma central mais proeminente durante tratamentos de reprodução assistida, entre todos os índices de centralidade analisados. Além disso, outros sintomas relacionados à ansiedade, como "Dificuldade para relaxar" e "Preocupação incontrolável", também foram destacados. Essas observações reforçam a interconexão complexa entre estresse e ansiedade, destacando a importância de abordagens terapêuticas focadas em ambos os aspectos para promover o bem-estar psicológico (30).

Verificou-se também uma correlação positiva forte entre os sintomas de depressão, avaliados pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI), e os sintomas de ansiedade, medidos pelo Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), com um coeficiente de correlação de 0.69 e significância estatística ($p < 0,01$). Esse resultado sugere que níveis mais elevados de depressão estão intimamente associados a níveis mais altos de ansiedade. Em apoio a essa observação, um estudo realizado em Taiwan (17) identificou a presença de ansiedade e depressão em 23% e 17%, respectivamente, das mulheres inférteis em tratamento.

De forma geral, os resultados obtidos no presente estudo estão alinhados com a literatura existente, indicando que à medida que as pacientes avançam no tratamento de fertilidade, mais frequentes se tornam os sintomas de depressão e ansiedade. Inclusive, observou-se que pacientes que experimentaram uma falha no tratamento apresentaram níveis significativamente mais elevados de ansiedade. Da mesma forma, aquelas que enfrentaram dois insucessos demonstraram uma maior incidência de depressão em comparação com as que não tinham histórico de falhas em tratamentos anteriores (18).

Uma possível explicação para os efeitos do número de tratamentos de fertilidade sobre os sintomas de depressão é evidenciada por uma correlação positiva, embora fraca, observada entre o número de tratamentos realizados e os sintomas de depressão ($r = 0,12$, $p = 0,04$). Isso sugere que um maior número de tratamentos pode estar ligeiramente associado a um aumento nos sintomas de depressão. Essa hipótese encontra respaldo em estudos anteriores que destacam o impacto adverso da ansiedade na fertilidade e como a redução da ansiedade pode, por conseguinte, melhorar as taxas de gravidez, conforme reportado em (31).

Esses achados sugerem que a carga emocional em repetidos tratamentos pode ter um impacto negativo no bem-estar psicológico das pacientes, destacando a importância de abordagens de suporte emocional durante os tratamentos de fertilidade. Além disso, (26) destaca que até 40% das mulheres que enfrentam infertilidade apresentam um diagnóstico psiquiátrico, sendo depressão e ansiedade os mais comuns. A autora também enfatiza que o estresse de não conseguir conceber pode contribuir para a ansiedade e depressão, o que, por sua vez, pode ter um impacto negativo na fertilidade.

Nossos dados coletivamente indicam que uma deterioração no humor durante o período de tratamento para a infertilidade está associada a um incremento relevante nos sintomas de depressão, ansiedade e estresse. Contrapondo nossos achados, um estudo deixou bastante claro que as mulheres inférteis não manifestam níveis significativamente maiores de desajustes emocionais do que as mulheres em geral (32).

Encontramos em nosso estudo uma correlação negativa entre a idade e os níveis de estresse, assim como os níveis de ansiedade, conforme visto na tabela. Isso sugere que pacientes mais velhas podem estar experimentando menores níveis de estresse e ansiedade. A literatura nos mostra que o bem-estar emocional frequentemente aumenta ao longo da vida adulta; isto posto, com a idade, as emoções e o bem-estar das pessoas tendem a permanecer estáveis ou até mesmo melhorar. Tal fenômeno é conhecido como o "paradoxo do envelhecimento" (33). Entretanto, estudos contrários aos nossos resultados sugerem que o aumento da idade está correlacionado com um aumento nos escores de depressão (BDI) e ansiedade (BAI) (34).

A resiliência psicológica pode ser entendida tanto como um traço pessoal quanto como um processo/resultante. Quando vista como processo, é considerada uma sequência dinâmica que engloba a adaptação positiva diante de desafios significativos (35,36). Nesse sentido, a resiliência adquire uma dimensão importante no contexto das clínicas de fertilidade, onde os pacientes frequentemente se deparam com situações estressantes e incertas. Essa perspectiva ressalta a importância de abordagens que fortaleçam essa característica nos pacientes, considerando não apenas a idade em termos de biologia reprodutiva, mas também suas implicações psicossociais no processo de tentativa de concepção.

Descobrimos também que, embora tenha sido observada uma correlação positiva fraca entre tratamento e estresse ($r = 0,10$, $p = 0,08$), essa associação sugere uma possível influência do número de tratamentos nos níveis de estresse. Em um estudo anterior, foi observado que as mulheres inférteis estavam mais ansiosas no dia da transferência do embrião, uma constatação confirmada em três grupos populacionais. Além disso, a existência de uma correlação positiva entre os resultados do BAI e a concentração sérica de cortisol no dia da transferência do embrião ($r =$

0,29; $p = 0,008$) fornece uma evidência suplementar em relação à intensidade da ansiedade percebida naquele preciso momento durante um procedimento de fertilização *in vitro* (37).

4 CONCLUSÃO

Correlações significativas foram encontradas entre os sintomas de depressão, ansiedade e estresse, o que indica uma associação complexa destes aspectos. A depressão e a ansiedade estão moderadamente relacionadas ao estresse, e níveis mais elevados de depressão estão fortemente associados a níveis mais altos de ansiedade. Nossos dados coletivamente também apontam que é possível observar uma ligeira relação entre escores mais elevados de BDI com a duração e o número de tratamentos pelos quais as pacientes passam. As abordagens terapêuticas devem envolver, além de cuidados específicos relacionados à ansiedade, depressão e estresse, suporte emocional do casal como um todo. Os resultados deste estudo confirmam as hipóteses e atingem os objetivos propostos, sublinhando a importância de uma intervenção psicológica integrada e contínua para pacientes em tratamento de reprodução assistida, visando melhorar o bem-estar emocional e potencialmente os resultados do tratamento.

5 REFERÊNCIAS

1. Lins PGA, Nunes FC, Santos AB, Marques Neto A, Nascimento GR. O sentido da maternidade e da infertilidade: um discurso singular. *Estud Psicol.* 2014;31:387–92.
2. Simionescu G, Marin B, Chereji A, Chereji I. The complex relationship between infertility and psychological distress: a review. *Exp Ther Med.* 2021;21(4):306.
3. Tavousi SA, Hosseini SM, Bakhtiari M. Psychological assessment in infertility: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychol.* 2022;13:961722.
4. Greil AL. Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. *Soc Sci Med.* 1997;45(11):1679–704.
5. Gradvohl SMO, Osis MJD, Makuch MY. Estresse de homens e mulheres que buscam tratamento para infertilidade. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35:255–61.
6. Koumparou M, Fasoulakis Z, Kioussi E, Vlahos NF. Stress management and In Vitro Fertilization (IVF): a pilot randomized controlled trial. *Psychiatriki.* 2021;32(4):290–9.
7. Moreira SNT, Carlos TM, Carvalho AT, Rocha MJ. Estresse e ansiedade em mulheres inférteis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28:358–64.
8. Kreuzer VK, Kreiter M, Schleyer M, Weigel M. Possible reasons for discontinuation of therapy: an analysis of 571,071 treatment cycles from the German IVF Registry. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(10):984–90.
9. Boivin J, Takefman JE. Impact of the in-vitro fertilization process on emotional, physical and relational variables. *Hum Reprod.* 1996;11(4):903–907.
10. Leite RRQ, Frota AMM. O desejo de ser mãe e a barreira da infertilidade: uma compreensão fenomenológica. *Phenomenological Studies.* 2014;20(2):151–60.
11. Castillo ARGL, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(Suppl 2):20–23.
12. Moreira S da NT, Lima JG de, Sousa MBC de, Azevedo GD de. Estresse e função reprodutiva feminina. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 2005 Mar 1;5:119–25.
13. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2012;10(1):49.

14. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues in Clinical Neuroscience* [Internet]. 2018 Mar 1;20(1):41–7.
15. Gdańska P, Drozdowicz-Jastrzębska E, Grzechocińska B, Radziwon-Zaleska M, Węgrzyn P, Wielgoś M. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginekologia Polska*. 2017 Feb 28;88(2):109–12.
16. Noorbala AA, Ramezanzadeh F, Abedinia N, Naghizadeh MM. Psychiatric disorders among infertile and fertile women. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2009;44(7):587–91.
17. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2313–8.
18. Maroufizadeh S, Karimi E, Vesali S, Samani RO. Anxiety and depression after failure of assisted reproductive treatment among patients experiencing infertility. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130(3):253–6.
19. Crawford NM, Hoff HS, Mersereau JE. Infertile women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments. *Human Reproduction*. 2017 Jan 9;
20. Cunha M do CV da, Carvalho JA, Albuquerque RM, Ludermir AB, Novaes M. Infertilidade: associação com transtornos mentais comuns e a importância do apoio social. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2008 Dec;30(3):201–10.
21. Gama ZA da S, Saturno-Hernández PJ, Ribeiro DNC, Freitas MR de, Medeiros PJ de, Batista AM, et al. Desenvolvimento e validação de indicadores de boas práticas de segurança do paciente: Projeto ISEP-Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016;32(9).
22. Eysenbach G. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J Med Internet Res*. 2004;6(3):e34.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344–9.
24. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Braz J Psychiatry*. 2012;34:389–94.

25. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
26. Becker MA, Casu G, Mori DL, Letica-Crepulja M, Franck E. Psychiatric aspects of infertility. *Am J Psychiatry*. 2019;176(9):765–6.
27. Casu G, Caputo A, Lentini G, Gremigni P. The Infertility-Related Stress Scale: Validation of a Brazilian–Portuguese Version and Measurement Invariance Across Brazil and Italy. *Front Psychol*. 2022;12.
28. Quintão S, Delgado AR, Prieto G. Validity study of the Beck Anxiety Inventory (Portuguese version) by the Rasch Rating Scale model. *Psicol Reflex Crit*. 2013;26:305–10.
29. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: Psychology Press; 2009.
30. Cao D, Bai C, Zhang G. Psychological distress among infertility patients: a network analysis. *Front Psychol*. 2022;13:906226.
31. Downey J, Yingling S, McKinney M, Husami N, Jewelewicz R, Maidman J. Mood disorders, psychiatric symptoms, and distress in women presenting for infertility evaluation. *Fertil Steril*. 1989;52(3):425–32.
32. Paulson JD, Haarmann BS, Salerno RL, Asmar P. An investigation of the relationship between emotional maladjustment and infertility. *Fertil Steril*. 1988;49(2):258–62.
33. Li F, Luo S, Mu W, Wang Y, Sun J, Liu T, et al. Effects of sources of social support and resilience on the mental health of different age groups during the COVID-19 pandemic. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):16.
34. Işık Ulusoy S, Colak E. Effects of temperamental characteristics on depression-anxiety levels and the quality of life in infertile women. *Medeniyet Med J*. 2020;35(3):226–35.
35. Davydov DM, Stewart R, Ritchie K, Chaudieu I. Resilience and mental health. *Clin Psychol Rev*. 2010;30(5):479–95.
36. Fletcher D, Sarkar M. Psychological resilience. *Eur Psychol*. 2013;18(1):12–23.
37. Sallem A, Rekik W, Bayar R, Fadhl S, Ben Slama NB, Ayadi I, et al. Impact of psychological stress on the outcomes of assisted reproduction in Tunisian infertile women. *Pan Afr Med J*. 2021;40:250.

ANEXOS

INSTRUMENTO ANSIEDADE

Abaixo está uma lista de sintomas comuns à ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado(a) por cada um dos sintomas durante a última semana, incluindo hoje, colocando um “X” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma. Não há respostas certas ou erradas.

	Absolutamente nada	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável, mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado (a) ou tonto (a)				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio ou inseguro(a)				
9. Aterrorizado (a)				
10. Nervoso (a)				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo (a)				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado (a)				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado (rubor facial)				
21. Suor (não devido ao calor)				

INSTRUMENTO DEPRESSAO

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. Tristeza 0 Não me sinto triste. 1 Sinto-me triste muitas vezes. 2 Sinto-me sempre triste. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.	12. Perda de interesse 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas ou nas minhas atividades. 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas e pelas coisas. 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas e nas coisas. 3 É difícil me interessar por qualquer coisa que seja.
2. Pessimismo 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.	13. Indecisão 0 Tomo decisões como sempre fiz. 1 Acho mais difícil tomar decisões do que o habitual. 2 Tenho muito mais dificuldades em tomar decisões do que antes. 3 Eu me sinto incapaz de tomar qualquer decisão.
3. Fracassos Passados 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.	14. Sentimento de inutilidade 0 Não me considero um incapaz/inútil. 1 Não me considero tão válido e útil como costumava ser. 2 Sinto-me mais útil, em relação às outras pessoas. 3 Sinto-me completamente inútil.
4. Perda de Prazer 0 Tenho tanto prazer quanto costumava ter com as coisas que gosto. 1 Eu não gosto tanto das coisas como costumava. 2 Tenho pouco prazer com as coisas que eu costumava gostar. 3 Não obtenho qualquer prazer das coisas que eu costumava gostar.	15. Perda de energia 0 Tenho a mesma energia de sempre. 1 Sinto-me com menos energia que o habitual. 2 Não me sinto com energia para muitas coisas. 3 Não me sinto com energia para nada.
5. Sentimentos de Culpa 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Sinto-me culpado por muitas coisas que fiz ou deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.	16. Alterações no Padrão de Sono nas últimas duas semanas 0 Não notei qualquer mudança no meu sono. 1a Durmo um pouco mais do que o habitual. 1b Durmo um pouco menos do que o habitual. 2a Durmo mais do que o habitual. 2b Durmo menos do que o habitual. 3a Durmo a maioria do tempo durante o dia. 3b Acordo 1-2 horas mais cedo do que de hábito e tenho

	dificuldade para voltar a dormir.
6. Sentimento de Punição 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.	17. Irritabilidade 0 Não estou mais irritável que o normal. 1 Estou mais irritável que o habitual. 2 Estou mais vezes irritável. 3 Estou irritável o tempo todo.
7. Auto-depreciação 0 Aquilo que acho de mim é o que sempre achei. 1 Perdi a confiança em mim próprio. 2 Estou desapontado comigo mesmo. 3 Eu não gosto de mim.	18. Alterações no Apetite 0 Não notei qualquer alteração no meu apetite. 1a Tenho um pouco menos de apetite do que o habitual. 1b Tenho um pouco mais de apetite do que o habitual. 2a O meu apetite é muito menor que o normal. 2b O meu apetite é muito maior que o normal. 3a Perdi por completo o apetite. 3b Espero por comida o tempo todo.
8. Auto-criticismo 0 Não me culpo ou crítico mais do que costumava. 1 Eu me critico mais do que costumava. 2 Eu me critico por todas as minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que me acontece.	19. Dificuldades de Concentração 0 Concentro-me tão bem quanto antes. 1 Não consigo me concentrar tão bem quanto antes. 2 É difícil manter minhas ideias em qualquer coisa por muito tempo. 3 Acho que não consigo me concentrar em nada
9. Pensamentos ou Desejos Suicidas 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar. 1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.	20. Cansaço ou Fadiga 0 Não me sinto mais cansado que o habitual. 1 Canso-me mais facilmente que o costume 2 Estou demasiadamente cansado para fazer uma série de coisas que costumava fazer. 3 Estou demasiadamente cansado para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.
10. Choro 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.	21. Perda de Interesse Sexual 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual. 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava. 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente. 3 Perdi completamente o interesse por sexo.
11. Agitação 0 Não me sinto mais inquieto que o normal 1 Eu me sinto mais inquieto que o habitual. 2 Estou tão inquieto ou agitado que é difícil parar quieto. 3 Estou tão inquieto ou agitado que tenho que me manter em movimento ou ficar fazendo alguma coisa.	

INSTRUMENTO ESTRESSE

O estresse produzido pela infertilidade influencia vários aspectos da vida. Por favor, indique quanto **estresse** o **problema de infertilidade** influencia nos **12 aspectos da sua vida** indicados a seguir, usando uma escala de resposta de 1 = “em nada” a 7 = “muitíssimo”. *(Coloque um X sobre o número que corresponde a resposta por você escolhida)*

	Em nada							Muitíssimo
1. No meu bem-estar físico	1	2	3	4	5	6	7	
2. Na minha relação com a minha família de origem	1	2	3	4	5	6	7	
3. Na minha relação com a família do(a) meu/minha esposo(a).	1	2	3	4	5	6	7	
4. No meu tempo livre	1	2	3	4	5	6	7	
5. Na minha satisfação de casal	1	2	3	4	5	6	7	
6. No meu bem-estar mental	1	2	3	4	5	6	7	
7. Na minha eficiência no trabalho ou nas atividades domésticas	1	2	3	4	5	6	7	
8. Na minha relação com os amigos	1	2	3	4	5	6	7	
9. No meu prazer sexual	1	2	3	4	5	6	7	
10. Na minha relação com os colegas	1	2	3	4	5	6	7	
11. Na minha relação com os conhecidos	1	2	3	4	5	6	7	
12. Na minha satisfação geral da vida	1	2	3	4	5	6	7	

APÊNDICE

Questionário de caracterização amostral

Aqui você encontrará questões referentes a dados sociodemográficos, leia com cuidado as questões para poder respondê-las. Caso tenha alguma dúvida na resposta procure aquela que mais se aproxime à sua ideia. Não existem respostas certas ou erradas e não será feito nenhum tipo de julgamento de sua resposta.

A. Etnia:

- ☐ Indígena
- ☐ Oriental
- ☐ Negro
- ☐ Pardo
- ☐ Outra: _____

B. Idade: _____

C. Tipo de União Civil: _____

D. Tempo de união: _____

E. Escolaridade:

- ☐ Fundamental Completo
- ☐ Médio Completo
- ☐ Superior Completo
- ☐ Outro: _____

F. Sua profissão: _____

G. Renda familiar em salários mínimos:

- ☐ Até 1 salário mínimo
- ☐ Entre 1 e 2 salários mínimos
- ☐ Entre 3 e 4 salários mínimos
- ☐ Entre 3 e 4 salários mínimos
- ☐ Igual ou superior a 6 salários mínimos

H. Você pratica algum esporte:

- ☐ Sim / Com qual frequência semanal? _____
- ☐ Não

I. Você possui alguma atividade de lazer:

- ☐ Sim / Com qual frequência semanal? _____
- ☐ Não

J. Você possui alguma religião:

- ☐ Sim / Qual? _____
- ☐ Não

K. Este é seu 1º tratamento para ter filhos:

- ☐ Sim
- ☐ Não. Esse é o meu: _____ (colocar o número) tratamento.

L. Você fará uso de:

- ☐ Sêmen de doação
- ☐ Óvulo doado

M. Você já engravidou?

- ☐ Sim
- ☐ Não

N. Você possui filhos?

- ☐ Sim
 - ☐ Com o(a) parceiro(a) atual.
 - ☐ Com um(a) parceiro(a) anterior.
- ☐ Não

O. Você vai ao psicólogo/faz psicoterapia?

- ☐ Sim
- ☐ Não

P. Você toma alguma medicação para ansiedade/depressão/estresse?

- ☐ Sim
- ☐ Não

Q. Você já possui algum diagnóstico para a infertilidade?

- ☐ Sim
 - Há quanto tempo você sabe dele? _____ () meses / () anos
- ☐ Não

R. Você sabe se a questão da fertilidade no casal é:

- ☐ Masculina
- ☐ Feminina
- ☐ Nos dois
- ☐ Não sei

S. Há quanto tempo você /o casal tenta engravidar? (assinale o que se aproxima mais)

- ☐ Há 1 ano ou menos
- ☐ Há 2 anos
- ☐ Entre 2 e 4 anos
- ☐ Entre 4 e 6 anos
- ☐ Outro: _____ anos

T. Por quanto tempo você está disposto(a) continuar tentando ter um filho? (assinale o que se aproxima mais)

- ☐ Menos de 1 ano
- ☐ Entre 1 e 2 anos
- ☐ Entre 3 e 4 anos
- ☐ Mais de 4 anos
- ☐ Outro: _____ anos

U. Para você qual seria a chance do seu tratamento dar certo? (assinale o quanto você acha que dará certo)

- ☐ Menos de 15%
- ☐ Entre 15% e 35%
- ☐ Entre 35% e 70%
- ☐ Mais de 70%

V. Você considera que seu humor mudou devido ao tratamento?

- ☐ Sim
 - ☐ para pior
 - ☐ para melhor
- ☐ Não

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Conhecimento sobre a obesidade e suas consequências em adultos” realizado pelas alunas: Camila Aguiar Nunes, Luana Erquicia Almeida, Maria Vodopivic Jurdi e Taís Fujita Tabacof, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

]

Prof.^a Ms. Marcela Maria Pandolfi.



Anais do

Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação

Camila Aguiar Nunes
Luana Erquicia Almeida
Maria Vodopivic Jurdi
Taís Fujita Tabacof

CONHECIMENTO SOBRE A OBESIDADE E SUAS CONSEQUÊNCIAS
EM ADULTOS

São Paulo
2024

Camila Aguiar Nunes
Luana Erquicia Almeida
Maria Vodopivic Jurdi
Taís Fujita Tabacof

CONHECIMENTO SOBRE A OBESIDADE E SUAS CONSEQUÊNCIAS EM ADULTOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Medicina.
Orientador: Prof.^a Ms. Marcela Maria
Pandolfi.

São Paulo
2024

Camila Aguiar Nunes
Luana Erquicia Almeida
Maria Vodopivic Jurdi
Taís Fujita Tabacof

CONHECIMENTO SOBRE A OBESIDADE E SUAS CONSEQUÊNCIAS EM ADULTOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof.^a Ms. Marcela Maria Pandolfi.

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Camila Aguiar Nunes, Luana Erquicia Almeida, Maria Vodopivic Jurdi e Taís Fujita Tabacof. *Conhecimento sobre a obesidade e suas consequências em adultos* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

Nunes, Camila Aguiar¹

Almeida, Luana Erquicia Almeida¹

Jurdi, Maria Vodopivic Jurdi¹

Tabacof, Taís Fujita¹

Pandolfi, Marcela Maria²

Resumo:

Introdução: Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde e vem crescendo em proporções epidêmicas e no Brasil, a evolução da obesidade é parte do processo de transição nutricional do país. De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2020, mais da metade dos adultos brasileiros apresentavam excesso de peso e a obesidade atingiu 25,9% da população adulta. Cenário problemático, já que a obesidade traz consequências graves para a saúde, como o aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, cânceres, hepatopatias, doenças respiratórias, entre outras. **Objetivo:** Analisar o conhecimento sobre a obesidade e suas consequências na população. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal descritivo e quantitativo, com uma amostra de 241 pessoas, entre 20 e 59 anos, escolhidas por conveniência através de um questionário virtual semiestruturado. Os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 20.0 para tabulação. **Resultados e Discussão:** a população estudada foi representada pela maioria de indivíduos com a faixa etária entre 20 e 24 anos, ensino superior de forma incompleta, tem renda acima de 22.000 reais, sendo de maioria feminina. É possível afirmar que esses indivíduos sabem o que significa a doença e quanto a mesma impacta na vida das pessoas. **Conclusão:** acredita-se que esta população, de classe alta e jovem tem conhecimentos sobre obesidade e suas consequências. São necessários mais estudos sobre o assunto em outras classes sociais.

Palavras-chave: Obesidade. IMC. Consequências. Conhecimento. Brasil

Abstract:

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro -SP.

Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro -SP.

Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro -SP.

Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro -SP

² Professora Orientadora. Mestre, Universidade Santo Amaro -SP .

Background: According to the World Health Organization (WHO), obesity is defined as the abnormal or excessive accumulation of fat that poses a risk to health, and it is growing at epidemic proportions. In Brazil, the evolution of obesity is part of the country's nutritional transition process. According to the National Health Survey (PNS) of 2020, more than half of Brazilian adults were overweight, and obesity affected 25.9% of the adult population. This is a problematic scenario, as obesity has serious health consequences, including an increased risk of cardiovascular diseases, diabetes, systemic hypertension, cancers, liver diseases, respiratory diseases, among others. **Objectives:** To analyze knowledge about obesity and its consequences in the population. **Methodology:** This is a descriptive and quantitative cross-sectional study, with a sample of 241 individuals aged 20 to 59, selected for convenience through a semi-structured virtual questionnaire. The data were analyzed using SPSS version 20.0 for tabulation. **Results and Discussion:** According to the studies conducted and the questionnaire used in the study population, the majority of individuals were in the age group of 20 to 24 years. Regarding education, it can be stated that most of the studied population has incomplete higher education. The studied population predominantly has an income above 22,000 reais, with a majority being female. It can be asserted that these individuals understand what the disease means and how it impacts people's lives. **Conclusion:** Obesity is a complex condition resulting from a combination of genetic, environmental, behavioral, socioeconomic, and metabolic factors. It is associated with a range of health complications, such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and orthopedic problems.

Keywords: Obesity. BMI. Consequences. Knowledge. Brazil.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	08
2.	METODOLOGIA	09
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4.	CONCLUSÃO	17
5.	REFERÊNCIAS	18

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde¹. O Índice de Massa Corporal (IMC) é um cálculo simples, cuja fórmula é a relação entre o peso e a altura ao quadrado de um mesmo indivíduo, e tem como objetivo medir se alguém está ou não com o peso ideal. Uma pessoa com Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 25 é considerada com sobrepeso, e alguém com IMC acima de 30 é considerado obesa. A questão cresceu em proporções epidêmicas e no Brasil, a evolução da obesidade é parte do processo de transição nutricional do país¹.

O Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF) realizado entre 1974/1975 e a Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN) de 1989, evidenciaram a diminuição da desnutrição, a passo que a obesidade crescia. A queda da desnutrição é associada a melhores condições de vida, ao aumento da cobertura de saúde e ao declínio da fecundidade². Por outro lado, o estilo de vida urbano disseminado nesse período contribui para a mudança dos padrões de alimentação e atividade física, mudando também os indicadores nutricionais². Essa mudança foi favorecendo a disseminação da obesidade, e de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2020, mais da metade dos adultos brasileiros apresentavam excesso de peso e a obesidade atingiu 25,9% da população adulta². Cenário problemático, já que a obesidade traz consequências graves para a saúde, como o aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, cânceres, hepatopatias, doenças respiratórias, entre outras³.

As causas da obesidade são multifatoriais, envolvendo uma combinação de fatores genéticos, comportamentais, ambientais e socioeconômicos. O estilo de vida moderno, que inclui dietas ricas em calorias e sedentárias, desempenha um papel crucial no aumento dos índices de obesidade. Além disso, fatores psicológicos, como estresse e depressão, também podem influenciar o comportamento alimentar e contribuir para o ganho de peso⁴.

Promover a conscientização sobre a obesidade e suas consequências é essencial para encorajar hábitos saudáveis e melhorar a saúde da população⁵.

Este trabalho tem como objetivo geral, investigar o conhecimento sobre a obesidade e suas consequências em uma população adulta. E como objetivos específicos, determinar o conhecimento de uma população adulta sobre obesidade, investigar a relação entre questões socioeconômicas e o conhecimento da obesidade, investigar a relação entre a escolaridade e o conhecimento sobre obesidade, investigar uma relação entre sexo e o conhecimento sobre obesidade, investigar o conhecimento da população sobre as consequências desta doença, investigar o conhecimento da obesidade entre obesos e não obesos e determinar o Índice de Massa Corpórea (IMC) segundo peso e estatura auto referidos e relacionar com os conhecimentos sobre a doença

2. METODOLOGIA

2.1 Desenho

Foi realizado um estudo transversal descritivo quantitativo, realizado com uma amostra de conveniência por meio de preenchimento de questionário virtual semiestruturado.

2.2 Populações de Estudo

A população da pesquisa estudada foram 241 pessoas, entre 20 a 59 anos, sem determinação de gênero.

2.3 Critérios de Inclusão e de Exclusão

Foram utilizados como critérios de Inclusão sujeitos acima de 20 anos a 59 anos, com aceite de participação voluntária por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de acordo com a Resolução 466/12 (ANEXO A). No que tange aos critérios de exclusão: Indivíduos que negarem participação no estudo, envios de questionários fora do prazo estabelecido e conteúdo não referente aos objetivos pesquisados.

2.4 Aspectos Éticos

O presente Projeto iniciou-se após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição Universidade Santo Amaro (UNISA) e a Plataforma Brasil, cumprindo os preceitos éticos envolvidos em todo e qualquer Projeto de pesquisa e/ou estudo científico.

Todos os participantes assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE) (ANEXO A). É importante ressaltar que nenhuma etapa da pesquisa será iniciada enquanto não houver o parecer favorável a esta execução. Também foi assinado o Termo de Compromisso e Confidencialidade (ANEXO B) pelas pesquisadoras.

2.5 Coletas de dados

A coleta de dados deu-se nos meses de novembro de 2023 a março de 2024. Foi desenvolvido e aplicado um questionário estruturado em formato eletrônico, entregue via e-mail ou aplicativo de mensagens para acesso através de link, gerado por meio de uma ferramenta gratuita oferecida pelo Google: o Google Forms. (ANEXO C) As pesquisadoras disponibilizaram o link do Google Forms nos grupos e redes sociais previamente criadas com objetivo de coleta dos dados e mediante o aceite do TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

2.6 Variáveis do estudo

Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, sexo, renda familiar, peso e altura auto referidos, conhecimento sobre obesidade e consequências da obesidade.

2.7 Análise de Dados

Para análise dos dados foi utilizado o programa SPSS versão 20.0 para tabulação dos dados obtidos, conforme a natureza das variáveis.

2.8 Riscos

O risco envolvido na pesquisa é mínimo e pode ser algum constrangimento ao responder alguma pergunta do questionário, porém sua identificação será preservada no questionário.

2.9 Benefícios

Os benefícios da pesquisa foram o de identificar o conhecimento sobre obesidade e suas consequências no intuito de prevenir e tratar uma doença com alta prevalência.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obteve-se 241 respostas. 51% com a faixa etária entre 20 e 24 anos, conforme a tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas da população estudada (n=241).

Características Sócio-demográficas	N	%
Idade		
20-24	124	51%
25-29	20	8%
30-34	6	2%
35-39	7	3%
40-44	9	4%
45-49	22	9%
50-54	27	11%
55-59	26	11%
Total	241	100%

Tabela 1 – Características sociodemográficas da população estudada (n=241)

Em relação à escolaridade, é possível afirmar que a população estudada em

Escolaridade		
Fundamental Incompleto	3	1%
Fundamental Completo	4	2%
Médio Incompleto	3	1%
Médio Completo	36	15%
Superior Incompleto	88	37%
Superior Completo	63	26%
Pós-Graduação	44	18%
Total	241	100%

sua maioria possui o ensino superior de forma incompleta (37%) e completo (26%), conforme a tabela 2.

Tabela 2 – Escolaridade da população estudada (N=241)

Sabe-se que as características econômicas influenciam como as pessoas se alimentam, sendo que a família de baixa renda muitas vezes têm acesso limitado a alimentos frescos e saudáveis, optando por opções mais baratas e processadas, que tendem a ser mais calóricas e menos nutritivas⁹.

A população estudada, em sua maioria tem renda acima de 22.000 reais, de acordo com a tabela 3, caracterizando assim, que a mesma tem acesso a bons alimentos e conseguem distinguir de certa forma quais alimentos são bons ou ruins para consumo, em relação aos níveis de gordura, calorias e nutrientes¹⁰.

Renda		
Até R\$ 2.900,00	16	7%
De R\$ 2.900,00 – 7.100,00	33	14%
De R\$ 7.100,00 – 22.000,00	70	29%
Acima de R\$ 22.000,00	122	51%
Total	241	100%

Tabela 3 – Renda da população estudada (N=241)

Sabe-se que a população estudada é de maioria do sexo feminino, conforme a tabela 4.

Tabela 4 – Gênero da população estudada (N=241)

Sexo		
Feminino	152	63%
Masculino	89	37%
Total	241	100%

A tabela 5, mostra como que os indivíduos responderam em relação à doença, confirmando que a maioria sabe o que significa a doença, possibilitando

Obesidade é Doença?		
Sim	227	94%
Não	6	2%
Não sei	8	3%
Total	241	100%

assim a continuidade das respostas.

Tabela 5 – Conhecimento sobre obesidade na população estudada (N=241)

Em relação aos critérios para determinar se um indivíduo é obeso ou não, a maior parte da população estudada definiu que é pelo IMC (Índice de Massa corpórea), conforme a tabela 6.

Os critérios para determinar se um indivíduo é obeso geralmente envolvem a avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC), que é uma medida comum usada para classificar o peso corporal em relação à altura¹¹.

Os critérios mais aceitos são:

1. Índice de Massa Corporal (IMC):

- O IMC é calculado dividindo o peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado (kg/m²).
- As categorias de IMC são as seguintes:
- Abaixo do peso: IMC < 18,5
- Peso normal: IMC 18,5–24,9
- Sobrepeso: IMC 25–29,9
- Obesidade: IMC ≥ 30

2. Circunferência da Cintura:

- A medida da circunferência da cintura também é utilizada como critério

Critérios para definir obesidade		
Circunferência Abdominal (CA)	5	2%
Circunferência Abdominal e Índice de Massa Corpórea (IMC)	18	7%
Índice de Massa Corpórea	74	31%
Peso	12	5%
Peso e Estatura	2	1%
Peso, Estatura e Circunferência Abdominal	1	0%
Peso, Estatura, CA e IMC	61	25%
Peso, Estatura e IMC	32	13%
Peso e CA	2	1%
Peso, CA e IMC	16	7%
Peso, CA, IMC e Tamanho da roupa	3	1%
Peso e IMC	8	3%
Peso e Tamanho da roupa	1	0%
Tamanho da roupa	2	1%
Total	241	100%

adicional, especialmente para avaliar a gordura abdominal. Valores superiores a 94 cm para homens e 80 cm para mulheres são indicativos de risco elevado¹¹.

Tabela 6 – Critérios para definir a obesidade

Em relação às informações da doença, é importante afirmar que a obesidade vem crescendo e traz inúmeras consequências ao indivíduo e essas informações foram corroboradas pela maioria das pessoas entrevistadas, visto na tabela 7.

A obesidade tem crescido de maneira alarmante em todo o mundo e traz diversas consequências para a saúde dos indivíduos. O aumento da prevalência da obesidade está associado a uma série de condições crônicas e problemas de saúde¹², incluindo:

1. Doenças Cardiovasculares: A obesidade está fortemente ligada ao aumento do risco de doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais (AVCs).
2. Diabetes Tipo 2: A resistência à insulina é comum em indivíduos obesos, levando ao desenvolvimento de diabetes tipo 2.
3. Problemas Musculoesqueléticos: O excesso de peso pode causar ou agravar problemas nas articulações, como osteoartrite.

4. Distúrbios Psicológicos: A obesidade pode estar associada a problemas de

Obesidade traz consequências à saúde?		
Sim	241	100%
Não	0	0%
Total	241	100%
A obesidade vem crescendo?		
Sim	216	90%
Não	11	5%
Total	241	100%

saúde mental, como depressão e ansiedade¹².

Tabela 7 – Questionamentos sobre a obesidade na população estudada (N=241)

Os indivíduos analisaram algumas imagens dispostas no formulário, desta forma conseguiram definir se as imagens 1,2,3,4 eram pessoas de baixo peso, peso normal, sobrepeso ou obesos. A percepção da população estudada em relação às imagens é visualizada na tabela 8.

Tabela 8 – Percepções da população estudada (N=241) em relação às imagens

Percepções	N	%
Como você define a Imagem 1?		
Baixo Peso	5	2%
Peso Normal	186	77%
Sobrepeso	50	21%
Obesidade	0	0%
Total	241	100%
Como você define a Imagem 2?		
Baixo Peso	4	2%
Peso Normal	142	59%
Sobrepeso	88	37%
Obesidade	7	3%
Total	241	100%
Como você define a Imagem 3?		
Baixo Peso	0	0%
Peso Normal	0	0%
Sobrepeso	15	6%
Obesidade	226	94%
Total	241	100%
Como você define a Imagem 4?		
Baixo Peso	0	0%
Peso Normal	39	16%
Sobrepeso	190	79%
Obesidade	12	5%
Total	241	100%
Como você se define (Auto-Imagem)?		
Baixo Peso	12	5%
Peso Normal	129	54%
Sobrepeso	76	32%
Obesidade	24	10%
Total	241	100%

A percepção pública sobre padrões de peso, incluindo obesidade, magreza, baixo peso e sobrepeso, desempenha um papel crucial na saúde social e mental. Esse estudo busca entender como diferentes grupos percebem esses padrões e as consequências sociais associadas¹³.

Contexto Teórico

A percepção dos padrões de peso é influenciada por fatores socioculturais, psicológicos e midiáticos. Estudos indicam que a sociedade muitas vezes promove um ideal de magreza, levando a estigmas em relação a pessoas com sobrepeso ou obesidade. O estigma pode impactar a saúde mental e a qualidade de vida dos indivíduos afetados¹³.

1. **Estigma e Obesidade:** Pessoas obesas frequentemente enfrentam discriminação, que pode resultar em isolamento social e problemas de autoestima. Esse estigma é exacerbado pela representação negativa em mídias e pela cultura que valoriza a magreza¹³.

2. **Normas Culturais:** As normas sobre o corpo ideal variam entre culturas e são frequentemente influenciadas pela mídia. Na cultura ocidental, a magreza é frequentemente vista como sinônimo de sucesso e saúde, enquanto o sobrepeso é associado a falta de autocontrole¹⁴
3. **Percepções de Baixo Peso e Magreza:** Embora a magreza seja idealizada, também pode levar a preocupações de saúde, como transtornos alimentares. A pressão para se enquadrar em um padrão estético pode resultar em comportamentos prejudiciais¹⁴.

Quanto à análise das imagens apresentadas, na imagem 1, de baixo peso, 77% a classificaram como peso normal e 21% como sobrepeso. Mostrando a distorção da imagem entre magreza x peso normal. Como a maioria da amostra são mulheres e estas tem uma distorção da imagem corporal maior que os homens. Esses resultados são semelhantes aos obtidos em outros estudos que relatam que, independente do peso em que se encontram, as meninas, em geral, desejam ser mais magras, ou seja, diminuir a silhueta corporal, enquanto que os meninos almejam corpos mais fortes, logo silhuetas maiores. Essa diferença entre os sexos pode ser explicada, dentre outros fatores, pela vulnerabilidade de ambos os sexos ao atual ideal de beleza que valoriza a magreza feminina e o corpo forte e musculoso masculino. Tais diferenças podem estar também relacionadas às influências culturais, através das quais as meninas, desde a infância até a vida adulta, são induzidas a praticarem atividades físicas que impliquem em perda de peso, com enfoque mais estético, enquanto os meninos são estimulados a praticarem atividades esportivas e outras competências sociais mais focadas na força física. Em função destas diferenças, as estratégias que envolvem a melhor percepção e aceitação corporal entre adolescentes devem ser conduzidas de forma diferenciada para cada sexo.¹⁵

Quanto à imagem 2, peso normal, 59% a identificaram corretamente, porém 37% identificou como sobrepeso. Já na imagem 3, sobrepeso, somente 6% a identificou corretamente, 94% identificaram como obesidade, mostrando novamente a distorção da imagem. Na imagem 4, obesidade, já ocorre o contrário, só 5% acredita que a imagem seja de obesidade.

No que se refere às formas corporais, historicamente elas foram representações de status e, com o passar dos séculos, esses símbolos sofreram

mudanças. Em épocas passadas, a alta posição social era representada por corpos robustos e gordos, o que hoje é visto com repulsa e sinal de desleixo, transformando a magreza, anteriormente vista como sinal de pobreza e doença, em um ideal de corpo a ser alcançado e convertendo, assim, todas essas representações em um norte para o comportamento alimentar. Ainda que o corpo feminino tenha, comparativamente, maior predisposição à gordura e o masculino ao músculo, o corpo robusto ou gordo não é considerado belo. O discurso predominante na cultura ocidental é a “magreza como beleza natural e ideal estético”.¹⁶

Os indivíduos que realizaram a pesquisa através do formulário, foram submetidos às questões em relação ao seu peso, correlacionando se os mesmos estão abaixo, dentro ou fora do peso ideal. E os resultados estão descritos na tabela 9.

Tabela 9 – Estado nutricional da população estudada (N=241)

Sexo	Estado Nutricional								Total
	Baixo peso		Eutrofico		Sobrepeso		Obesidade		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Feminino	5	3,3	84	55,2	42	27,6	21	4,6	152
Masculino	0	0,0	39	43,8	29	32,6	21	23,6	89
Total	5	2,1	123	51,0	71	29,5	42	17,5	241

Teste Exato de Fisher $p = 0,04^*$

Masculino > Feminino em indivíduos obesos

Quanto ao IMC referido da população estudada, a maioria (51%) se encontra eutrófica e quase 30% sobrepeso. Encontramos maior obesidade nos indivíduos masculinos. No Brasil, essa doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019. Diante dessa prevalência, vale chamar a atenção que, de acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel). A frequência de

obesidade é semelhante em homens e mulheres. Nestas, a obesidade diminui com o aumento da escolaridade.¹⁷

4. CONCLUSÃO

Em vista do que foi exposto acima, conclui-se que a obesidade é uma condição complexa que resulta de uma combinação de fatores genéticos, ambientais, comportamentais, socioeconômicos e metabólicos. Ela está associada a uma série de complicações de saúde, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e problemas ortopédicos. A prevenção e o tratamento eficazes da obesidade requerem uma abordagem multidisciplinar, que inclui mudanças no estilo de vida, como alimentação saudável e atividade física regular, além de suporte psicológico e, em alguns casos, intervenções médicas.

É fundamental aumentar a conscientização sobre a obesidade, promovendo uma cultura de saúde e bem-estar, e incentivando políticas públicas que favoreçam hábitos saudáveis e o acesso a alimentos nutritivos. A luta contra a obesidade não é apenas uma questão individual, mas também um desafio social que exige a colaboração de toda a sociedade.

Acredita-se que esta população, de classe alta e jovem tem conhecimentos sobre obesidade e suas consequências. São necessários mais estudos sobre o assunto em outras classes sociais.

Este estudo apresentou viés de renda e escolaridade, como a amostra foi por conveniência. Além do peso e estatura serem referidos.

5. REFERÊNCIAS

1. OBESITY. World Health Organization, [S. l.]. Health topics. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1. Acesso em: 15 fev. 2023.
2. SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO (RJ). IMC: você sabe o que o Índice de Massa Corporal diz sobre sua saúde?. In: Obesidade. [S. l.], 11 mar. 2019. Disponível em: <https://www.saude.rj.gov.br/obesidade/noticias/2019/03/imc-voce-sabe-o-que-o-indic-e-de-massa-corporal-diz-sobre-sua-saude>. Acesso em: 30 mar. 2023.
3. WANDERLEY, EN; FERREIRA, VA. Obesidade: uma perspectiva plural. Ciência & Saúde Coletiva, 15(1): 185-194, 2010. Disponível em: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csc/v15n1/a24v15n1.pdf. Acesso em: 3 mar. 2023.
4. FERREIRA, Vanessa Alves; MAGALHÃES, Rosana. Obesidade no Brasil: tendências atuais. REVISTA PORTUGUESA DE SAÚDE PÚBLICA, Diamantina MG, v. 24, n. 2, p. 71-81, 2006. Disponível em: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/95877/1/2-06-2006.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2023.
5. SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. Promoção da Saúde e da Alimentação Adequada e Saudável. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/promocao-da-saude>>.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília). Promoção da Saúde e da Alimentação Adequada e Saudável: Excesso de peso e obesidade. In: Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Disponível em: [https://aps.saude.gov.br/ape/promocaosaude/excesso#:~:text=De%20acordo%20co m%20a%20Pesquisa,mascu%20\(57%2C5%25\)](https://aps.saude.gov.br/ape/promocaosaude/excesso#:~:text=De%20acordo%20co m%20a%20Pesquisa,mascu%20(57%2C5%25)). Acesso em: 3 mar. 2023.
7. Wells JC. The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong?. Dis Model Mech. 2012;5(5):595-607. doi:10.1242/dmm.009613/ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22915021/>
8. Chaput JP, Ferraro ZM, Prud'homme D, Sharma AM. Widespread misconceptions about obesity. Can Fam Physician. 2014;60(11):973-984.
9. Drewnowski, A., & Almiron-Roig, E. (2010). Human perceptions and preferences for fat-rich foods. In: *The Science of Fat*.
10. Marmot, M., & Bell, R. (2012). Fair society, healthy lives. *The Marmot Review*.
11. World Health Organization (WHO). (2021). Obesity and overweight.
12. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). (2016). Health risks of overweight and obesity.

13. Puhl, R. M., & Heuer, C. A. (2009). *The stigma of obesity: A review and update*. Obesity, 17(5), 941-964.
14. Bordo, S. (1993). *Unbearable Weight: Feminism, Western Culture, and the Body*. University of California Press.
15. Carvalho GX, Nunes APN, Moraes CL, Veiga GV. Insatisfação com a imagem corporal e fatores associados em adolescents. Ciênc. saúde coletiva 25 (7) Jul 2020
16. Da Silva LPR, Tucan ARO, Rodrigues EL, Del Ré PV, Sanches PMA, Bresan D. Insatisfação da imagem corporal e fatores associados: um estudo em jovens estudantes universitários EINSEinstein (São Paulo) 17 (4): 2019
17. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL 2006: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas em Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Pesquisa sobre a obesidade e suas consequências em adultos”. Pedimos a sua autorização para a coleta e a utilização de suas respostas ao questionário abaixo. A utilização de suas respostas está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos pesquisar o conhecimento sobre a obesidade e suas consequências na população. Para esta pesquisa iremos coletar as respostas no questionário abaixo na plataforma google forms e depois comparar os resultados utilizando planilhas Microsoft Excel e programas de análise estatística. O risco envolvido na pesquisa é mínimo e pode ser algum constrangimento ao responder alguma pergunta do questionário, porém sua identificação será preservada no questionário. A pesquisa contribuirá para identificar o conhecimento sobre obesidade e suas consequências no intuito de prevenir e tratar uma doença com alta prevalência. Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização de suas respostas, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de suas respostas, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento será assinado eletronicamente. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos na Universidade Santo Amaro e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos. Uma via de suas respostas e deste termo de consentimento será enviada ao seu endereço eletrônico (e-mail) ao término do questionário. Recomenda-se que você guarde o e-mail contendo esta cópia ou imprima-o.

Nome do pesquisador responsável: Profa. Ms. Marcela Maria Pandolfi

Endereço: Universidade Santo Amaro – UNISA

Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim da Imbuías, São Paulo, SP.

e-mail: mpandolfi@prof.unisa.br

São Paulo, ____ / ____ / ____

Profa. Ms. Marcela Maria Pandolfi

Nome do participante:

Doc. Identificação:

Ass:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo, conforme preconiza a Resolução CNS 466, de 12 de dezembro de 2012, IV.3 a 6.

Profa. Ms. Marcela Maria Pandolfi Data ____ / ____ / ____.

Ao clicar no botão: “concordo em participar da pesquisa” o(a) Senhor(a) concorda em participar da pesquisa nos termos deste TCLE. Caso não concorde em participar, apenas feche essa página no seu navegador”

Fui informado(a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “Conhecimento sobre a obesidade e suas consequências em adultos”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar, entrando em contato com o pesquisador responsável pela pesquisa.

TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE
(Elaborado de acordo com a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Em referência a pesquisa intitulada “Conhecimento sobre a obesidade e suas consequências em adultos”, eu Profa. Ms. Marcela Maria Pandolfi e minha equipe, composta por Taís Fujita Tabacof, Camila Aguiar Nunes, Luana Erquicia Almeida e Maria Vodopivic Jurdi, comprometemo-nos a manter em anonimato, sob sigilo absoluto, durante e após o término do estudo, todos os dados que identifiquem o sujeito da pesquisa, usando apenas para divulgação os dados inerentes ao desenvolvimento do estudo.

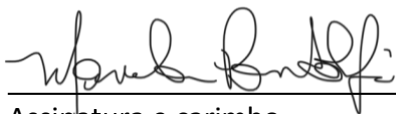
Asseguro o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante, bem como a sua não estigmatização.

Asseguo também, a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou da comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico financeiro.

Comprometemo-nos também com a destruição, após o término da pesquisa, de todo e qualquer tipo de mídia que possa vir a identificá-lo tais como filmagens, fotos, gravações, questionários, formulários e outros.

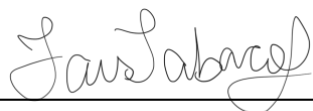
São Paulo, data: 10/05/2023

Pesquisador Responsável: Profa. Ms. Marcela Maria Pandolfi

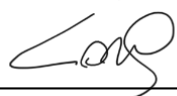


Assinatura e carimbo

Assinatura de todos os membros da equipe:



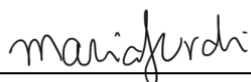
Taís Fujita Tabacof



Camila Aguiar Nunes



Luana Erquicia Almeida



Maria Vodopivic Jurdi

Comitê de Ética em Pesquisa – Unisa.
Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 cep: 04829-300 São Paulo - SP
Fone: (11) 2141-8687
www.unisa.br

Conhecimento sobre a obesidade e suas consequências na população

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Pesquisa sobre a obesidade e suas consequências em adultos”. Pedimos a sua autorização para a coleta e a utilização de suas respostas ao questionário abaixo. A utilização de suas respostas está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos pesquisar o conhecimento sobre a obesidade e suas consequências na população. Para esta pesquisa iremos coletar as respostas no questionário abaixo na plataforma google forms e depois comparar os resultados utilizando planilhas Microsoft Excel e programas de análise estatística. O risco envolvido na pesquisa é mínimo e pode ser algum constrangimento ao responder alguma pergunta do questionário, porém sua identificação será preservada no questionário. A pesquisa contribuirá para identificar o conhecimento sobre obesidade e suas consequências no intuito de prevenir e tratar uma doença com alta prevalência. Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer

prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização de suas respostas, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de suas respostas, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento será assinado eletronicamente. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos na Universidade Santo Amaro e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos. Uma via de suas respostas e deste termo de consentimento será enviada ao seu endereço eletrônico (e-mail) ao término do questionário. Recomenda-se que você guarde o e-mail contendo esta cópia ou imprima-o.

Nome do pesquisador responsável: Profa. Ms.
Marcela Maria Pandolfi

Endereço: Universidade Santo Amaro - UNISA

Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim
da Imbuías, São Paulo, SP.

e-mail: mpandolfi@prof.unisa.br

São Paulo, ____/____/____

Profa. Ms. Marcela Maria Pandolfi

Nome do participante:

.....

Doc. Identificação:

.....

Ass:

.....

.....

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo, conforme preconiza a Resolução CNS 466, de 12 de dezembro de 2012, IV.3 a 6.

Profa. Ms. Marcela Maria Pandolfi Data ____
/ ____ / ____.

Ao clicar no botão: “concordo em participar da pesquisa” o(a) Senhor(a) concorda em participar da pesquisa nos termos deste TCLE. Caso não concorde em participar, apenas feche essa página no seu navegador”

Fui informado(a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “Conhecimento sobre a obesidade e suas consequências em adultos”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar, entrando em contato com o pesquisador responsável pela pesquisa.

* Indica uma pergunta obrigatória

1. Você concorda em participar da pesquisa? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

Identificação

2. Quantos anos você tem? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Menos de 20 anos

☐ Entre 20 e 24 anos

☐ Entre 25 e 29 anos

☐ Entre 30 e 34 anos

☐ Entre 35 e 39 anos

☐ Entre 40 e 44 anos

☐ Entre 45 e 49 anos

☐ Entre 50 e 54 anos

☐ Entre 55 e 59 anos

☐ Mais do que 60

Identificação

3. Qual é o seu sexo biológico? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Feminino
- ☐ Masculino
- ☐ Prefiro não informar

4. Qual é o seu gênero? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Feminino
- ☐ Masculino
- ☐ Prefiro não informar
- ☐ Outro: _____

5. Qual é a sua escolaridade? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Ensino Fundamental incompleto
- ☐ Ensino Fundamental completo
- ☐ Ensino Médio incompleto
- ☐ Ensino Médio completo
- ☐ Ensino Superior incompleto
- ☐ Ensino Superior completo
- ☐ Pós Graduação completa

6. Qual é a sua renda familiar? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Até R\$2.900,00
- ☐ Entre R\$2.900,00 e R\$7.100,00
- ☐ Entre R\$7.100,00 e R\$22.000,00
- ☐ Superior a R\$22.000,00

7. Qual é a sua ocupação? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Autônomo
- ☐ Estudante
- ☐ Sem ocupação atual
- ☐ Área da saúde
- ☐ Outro: _____

8. Você sabe o que é obesidade? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim *Pular para a pergunta 9*
- ☐ Não *Pular para a pergunta 10*

9. Qual/Quais dos critérios abaixo é/são usado(s) para definir a obesidade? *

Marque todas que se aplicam.

- ☐ Peso
- ☐ Altura
- ☐ Circunferência Abdominal
- ☐ Índice de Massa Corporal (IMC)
- ☐ Tamanho de roupa (pp, p, m, g, gg, egg...)

Pular para a pergunta 10

10. Classifique a pessoa da imagem abaixo *
como baixo peso, peso normal, sobrepeso
ou obeso(a)



Marcar apenas uma oval.

- ☐ Baixo peso
- ☐ Peso normal
- ☐ Sobrepeso
- ☐ Obeso (a)

11. Classifique a pessoa da imagem abaixo *
como baixo peso, peso normal, sobrepeso
ou obeso(a)



Marcar apenas uma oval.

- ☐ Baixo peso
- ☐ Peso normal
- ☐ Sobrepeso
- ☐ Obeso (a)

12. Classifique a pessoa da imagem abaixo *
como baixo peso, peso normal, sobrepeso
ou obeso(a)



Marcar apenas uma oval.

- ☐ Baixo peso
- ☐ Peso normal
- ☐ Sobrepeso
- ☐ Obeso (a)

13. Classifique a pessoa da imagem abaixo *
como baixo peso, peso normal, sobrepeso
ou obeso(a)



Marcar apenas uma oval.

- ☐ Baixo peso
☐ Peso normal
☐ Sobrepeso
☐ Obeso (a)

14. Se tivesse uma imagem que retratasse o *
seu corpo atualmente, como você
classificaria essa imagem?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Baixo peso
☐ Peso normal
☐ Sobrepeso
☐ Obeso (a)

15. Qual é o seu peso? (Em Kg) *

16. Qual é a sua altura? (Em metros) *

17. Você acha que obesidade é uma doença? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não sei

18. Você acha que a obesidade traz alguma consequência para a saúde? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim *Pular para a pergunta 19*
- ☐ Não *Pular para a pergunta 20*

19. Qual/quais é/são a(s) consequência(s) da *
obesidade?

Marque todas que se aplicam.

- ☐ Doenças cardíacas
- ☐ Pressão alta
- ☐ Câncer
- ☐ Problemas em ossos e articulações
- ☐ Infertilidade
- ☐ Depressão
- ☐ Transtornos alimentares
- ☐ Diabetes
- ☐ Doenças renais
- ☐ Gastrite
- ☐ Disfunção erétil
- ☐ Síndrome de Down

20. Você acha que a obesidade está *
crescendo no mundo?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado Uso de toxina botulínica e o tratamento
padrão para tremores

realizado pelo(s) aluno(s) Giovana Freitas Barbosa e Vinicius Pessolato Marchesin

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Rildo Yamaguti Lima

Assinatura do Orientador do Trabalho

Giovanna Freitas Barbosa
Vinicius Pessolato Marchesin

Uso de toxina botulínica e o tratamento padrão para tremores

São Paulo
2024

Uso de toxina botulínica e o tratamento padrão para tremores

Projeto de Pesquisa para Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título Bacharel
em Medicina. Orientador(a) Prof. Rildo Yamaguti
Lima

São Paulo
2024

B195u Barbosa, Giovanna Freitas
Uso de toxina botulfnica e o tratamento padrao para tremores / Giovanna
Freitas Barbosa, Vinicius Pessolato Marchesin. - 2024.

30 p. : il.,color.

Orientador: Prof. Ms. Rildo Yamaguti Lima.

TCC Gradua9ao. (Curse Superior em Medicina) - Universidade Santo
Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Tremores. 2. Tratamento. 3. Toxina botulfnica. I. Marchesin, Vinicius Pessolato. II. Lima, Rildo Yamaguti. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.5606

Elaboradora pela Bibliotecaria Andrea Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Giovanna Freitas Barbosa
Vinicius Pessolato Marchesin

USO DE TOXINA BOTULÍNICA E O TRATAMENTO PADRÃO PARA TREMORES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rildo Yamaguti Lima

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Rildo Yamaguti Lima

Orientador

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

Avaliador

Prof. Ma. Erika Magalhães Suzigan

Avaliador

Conceito Final

Giovanna Freitas Barbosa, Vinicius Pessolato Marchesin, Rildo Yamaguti Lima. *Uso de toxina botulínica e o tratamento padrão para tremores*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A Toxina Botulínica é uma potente neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria estritamente anaeróbia gram-positiva. Seu uso terapêutico é regulamentado e aprovado pela ANVISA desde 1992. A Toxina Botulínica tipo A (TBA) deve ser injetada e apresenta mecanismo de ação basicamente inibindo a liberação de acetilcolina, quando se liga aos receptores terminais dos nervos motores. Ela possui indicações cosméticas, além de amplas aplicações terapêuticas, sendo em maioria relacionada a desordens do movimento com manifestações anormais, excessivas ou inapropriadas. Sua eficácia e a segurança foram comprovadas no tratamento de distonia e outras desordens neurológicas e de movimento, todavia apresenta efeitos adversos como fraqueza reversível, e, em casos extremamente raros, paralisia respiratória letal associada à overdose da toxina botulínica. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma pesquisa em bases de dados acadêmicos, como Scielo, Elsevier, PubMed e Google Acadêmico, selecionando artigos científicos que abrangeram estudos sobre o uso da toxina botulínica em pacientes humanos, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A pesquisa busca compreender quais tipos de tremores podem ser tratados com a toxina botulínica, comparando seus benefícios com outras abordagens terapêuticas e analisando a relação entre os benefícios e potenciais efeitos colaterais. **CONCLUSÃO:** Este artigo contribuiu para a atualização e compreensão das aplicações terapêuticas da toxina botulínica, especificamente no tratamento de tremores, fornecendo informações sobre sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Tremor. Tratamento tremor. Tremor Refratário.

ABSTRACT

BACKGROUND: Botulinum Toxin is a potent neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, a strictly anaerobic, gram-positive bacterium. Its therapeutic use has been regulated and approved by ANVISA since 1992. Botulinum toxin type A (BT-A) must be administered via injection and primarily works by inhibiting the release of acetylcholine through binding to motor nerve terminals. Its applications include cosmetic indications as well as therapeutic uses, primarily for movement disorders characterized by abnormal, excessive, or inappropriate manifestations. Its efficacy and safety have been demonstrated in the treatment of dystonia and other neurological and movement disorders. However, adverse effects may occur, including reversible weakness and, in rare cases, life-threatening respiratory paralysis associated with botulinum toxin overdose. The primary objective of this study was to evaluate the benefits of using botulinum toxin to treat tremors in the hands, head, and other parts of the body. **METHODOLOGY:** A literature review was conducted using academic databases such as Scielo, Elsevier, PubMed, and Google Scholar, selecting scientific articles encompassing studies on the use of botulinum toxin in human patients, including clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. This study is relevant because botulinum toxin has shown promise as a treatment option for tremors. The hypothesis was that botulinum toxin provides significant benefits in treating tremors. **RESULTS AND DISCUSSION:** The research aimed to understand which types of tremors can be treated with botulinum toxin, comparing its benefits to other therapeutic approaches and analyzing the relationship between its benefits and potential side effects. **CONCLUSION:** This article contributes to the updated understanding of the therapeutic applications of botulinum toxin, specifically in the treatment of tremors.

Keywords: Botulinum toxin. Tremor. Tremor treatment. Refractory Tremor.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1. Mecanismo de Ação da Contração Muscular.....	12
1.2. Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica (BoNT).....	13
2. METODOLOGIA.....	17
3. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	24

USO DE TOXINA BOTULÍNICA E O TRATAMENTO PADRÃO PARA TREMORES USE OF BOTULINUM TOXIN AND STANDARD TREATMENT FOR TREMORS

BARBOSA, Giovanna Freitas¹

MARCHESIN, Vinicius Pessolato²

LIMA, Rildo Yamaguti³

RESUMO

A Toxina Botulínica é uma potente neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria estritamente anaeróbia gram-positiva. Seu uso terapêutico é regulamentado e aprovado pela ANVISA desde 1992. A Toxina Botulínica tipo A (TBA) deve ser injetada e apresenta mecanismo de ação basicamente inibindo a liberação de acetilcolina, quando se liga aos receptores terminais dos nervos motores. Ela possui indicações cosméticas, além de amplas aplicações terapêuticas, sendo em maioria relacionada a desordens do movimento com manifestações anormais, excessivas ou inapropriadas. Sua eficácia e a segurança foram comprovadas no tratamento de distonia e outras desordens neurológicas e de movimento, todavia apresenta efeitos adversos como fraqueza reversível, e, em casos extremamente raros, paralisia respiratória letal associada à overdose da toxina botulínica. Foi realizada uma pesquisa em bases de dados acadêmicos, como Scielo, Elsevier, PubMed e Google Acadêmico, selecionando artigos científicos que abrangeram estudos sobre o uso da toxina botulínica em pacientes humanos, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises.

A pesquisa busca compreender quais tipos de tremores podem ser tratados com a toxina botulínica, comparando seus benefícios com outras abordagens terapêuticas e analisando a relação entre os benefícios e potenciais efeitos colaterais. Este artigo contribuiu para a atualização e compreensão das aplicações terapêuticas da toxina botulínica, especificamente no tratamento de tremores, fornecendo informações sobre sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Tremor. Tratamento tremor. Tremor Refratário

ABSTRACT

Botulinum Toxin is a potent neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, a strictly anaerobic, gram-positive bacterium. Its therapeutic use has been regulated and approved by ANVISA since 1992. Botulinum toxin type A (BT-A) must be administered via injection and primarily works by inhibiting the release of acetylcholine through binding to motor nerve terminals. Its applications include cosmetic indications as well as therapeutic uses, primarily for movement disorders characterized by abnormal, excessive, or inappropriate manifestations. Its efficacy and safety have been demonstrated in the treatment of dystonia and other neurological and movement

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. giovanna.freitas0@hotmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. vipessolato@hotmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – ryamaguti@prof.unisa.br

disorders. However, adverse effects may occur, including reversible weakness and, in rare cases, life-threatening respiratory paralysis associated with botulinum toxin overdose. The primary objective of this study was to evaluate the benefits of using botulinum toxin to treat tremors in the hands, head, and other parts of the body. A literature review was conducted using academic databases such as Scielo, Elsevier, PubMed, and Google Scholar, selecting scientific articles encompassing studies on the use of botulinum toxin in human patients, including clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. This study is relevant because botulinum toxin has shown promise as a treatment option for tremors. The hypothesis was that botulinum toxin provides significant benefits in treating tremors. The research aimed to understand which types of tremors can be treated with botulinum toxin, comparing its benefits to other therapeutic approaches and analyzing the relationship between its benefits and potential side effects. This article contributes to the updated understanding of the therapeutic applications of botulinum toxin, specifically in the treatment of tremors.

Keywords: Botulinum toxin. Tremor. Tremor treatment. Refractory Tremor

1. INTRODUÇÃO

A Toxina Botulínica (BoNT) é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, bacilo bactérias flageladas que formam esporos, são estritamente anaeróbia gram-positiva e produzem uma neurotoxina considerada uma das toxinas mais potentes conhecidas, encontradas no solo e em ambientes marinhos no mundo todo^{1,2}. Em 1817, Justinus Kerner, realizou a primeira publicação descrevendo a intoxicação, que resultava em óbitos de pessoas que ingeriram um veneno encontrado em salsichas defumadas na Alemanha^{1,3,4,5}. Essa toxina descoberta por Kerner foi chamada primeiramente de “veneno da gordura”, “veneno da salsicha” e “ácido da gordura”³, sendo mais tarde ele nomeou esta substância em “botulismo”, do latim *botulus* significa salsicha^{1,3,4}. Kerner nesta mesma publicação concluiu que sua a BoNT interferia na excitabilidade do sistema nervoso motor e no sistema autonômico^{1,3,4}. Kerner também propôs o uso da BoNT para uso terapêutico, principalmente em desordens do sistema nervoso central^{1,4}. Em 1895, Emilie Van Ermengem, descobre o agente bacteriano e o mecanismo de ação do botulismo e da BoNT, sendo realizada a publicação em 1897^{1,3,4}.

A BoNT é a substância responsável por causar o botulismo, uma doença pouco frequente, adquirida normalmente por ingestão de alimentos contaminados que possui um potencial de ser fatal^{1,2}. Por apresentar um mecanismo de ação extremamente específico e alta toxicidade possibilitou sua aplicação em armas de

caça por populações nativas e mais tarde foi utilizada, a até com o intuito de aumentar o potencial de letalidade, como armamentos biológicos, como ocorrido durante a segunda guerra mundial². Existem descritos 7 tipos de sorotipos de BoNT do A – G^{1,2,4,6,7,8}, tendo um oitavo tipo citado por Coelho, o sorotipo C2, porém não sendo este uma neurotoxina¹.

A aplicação da BoNT na área médica estende-se da parte terapêutica à estética. Por apresentar capacidade de reduzir a contração muscular levantou-se a ideia de que a injeção local da toxina poderia ser útil no tratamento de condições musculares hiperativas^{1,2,4,9}. No final da década de 1970, a toxina botulínica tipo A (BoNT/A) foi testada em pacientes humanos para tratamento de pacientes com estrabismo^{2,10}. Em 1989 o FDA (Food and Drugs Administration) aprovou o uso do Botox®, uma BoNT do tipo B, para tratamento de estrabismo, blefaroespasma, espasmo facial e outras desordens do nervo facial^{1,2,9}. Em 2000 o FDA aprovou o seu uso para finalidades cosméticas e de distonia^{1,2}. No Brasil, desde 1992, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o uso da toxina botulínica para fins terapêuticos, porém, a toxina só se tornou popular quando a comercialização da marca BOTOX® foi regulamentada⁴. Hoje, na ANVISA, existem sete diferentes marcas de BoNT, de diferentes laboratórios, aprovadas para serem comercializadas e utilizadas por profissionais capacitados, todas elas são BoNT do tipo A. Os princípios ativos e nomes comerciais disponíveis são: Onabotulinum - BOTOX®, Abobotulinum - Dysport®, Incobotulinum - Xeomin®, Ibanbotulinum - Prosigne®, Prabotulinum - Nabota®, Botulift®, Botulim®, sendo que estas duas últimas apresentam como princípio ativo somente Toxina Botulínica do Tipo A¹¹.

As aplicações clínicas da BoNT são inúmeras, como em distonias: oromandibular, cervical, faríngea, de membros e outras distonias^{1,2,4,9,10,12,13}, sendo indicada como a primeira linha de tratamento para a distonia cervical¹⁴, em contrações musculares como: estrabismo, nistagmo, espasmos lombares, dor de cabeça tensional, síndromes temporomandibulares, rigidez dolorosa, bruxismo e outras contrações musculares inapropriadas, em movimentos involuntários como: espasmos faciais, tics motores e vocais, tremores de membros, cabeça, voz, queixo e essencial, em hipersecreções como hiper lacrimação, sialorréia e rinorreia, além da parte cosmética como em rugas, linhas plasmiais, assimetrias e remodelamento de contornos^{1,2,4,9,10,15}.

Apesar da inferência da população sobre o uso exclusivamente cosmético/estético, a maior indicação terapêutica do uso da BoNT é para as distúrbios do movimento com manifestações anormais, excessivas ou inapropriadas. Desde sua aprovação para utilização, a eficácia e a segurança a longo prazo da toxina botulínica no tratamento de distonia e outras distúrbios neurológicas e de movimento foram comprovadas. Como efeitos adversos conhecidos devemos dar destaque à fraqueza muscular reversível e ao mais grave, porém extremamente raro, a paralisia respiratória letal relacionada à overdose de toxina botulínica⁹.

1.1. Mecanismo de Ação da Contração Muscular

O mecanismo de contração muscular, envolve uma série de eventos intracelulares coordenados, representada na Fig. 1. Inicialmente, um impulso nervoso viaja ao longo da fibra nervosa até a junção neuromuscular. Nesse ponto, ocorre a liberação do neurotransmissor acetilcolina, que se liga aos receptores na membrana celular da fibra muscular¹⁶.

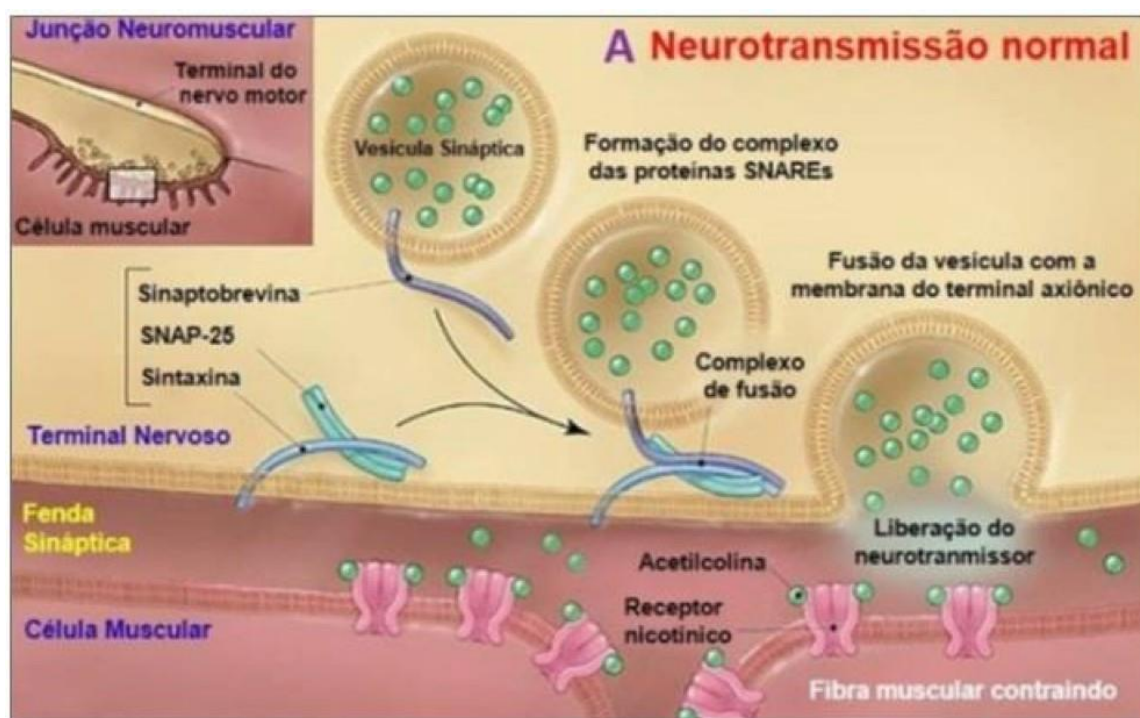
A ligação da acetilcolina nos receptores desencadeia a abertura de canais iônicos específicos na membrana da fibra muscular, resultando em uma rápida entrada de íons de sódio. Esse influxo de sódio provoca uma mudança no potencial de membrana, gerando um potencial de ação ao longo da fibra muscular¹⁶.

O potencial de ação se propaga ao longo da membrana da fibra muscular e penetra nos túbulos T, estruturas que se estendem na fibra¹⁶. Essa penetração do potencial de ação nos túbulos T estimula a liberação de íons de cálcio armazenados no retículo sarcoplasmático, uma estrutura intracelular¹⁶.

O cálcio liberado se combina com a troponina, uma proteína presente na actina, uma das proteínas contráteis do músculo¹⁶. Essa interação remove a tropomiosina, permitindo que os locais de ligação à actina fiquem acessíveis para a miosina. A miosina, por sua vez, utiliza a energia liberada na hidrólise de ATP para realizar um movimento em direção à actina, formando pontes cruzadas¹⁶.

Essas pontes cruzadas entre a miosina e a actina resultam no encurtamento da fibra muscular, que é a contração propriamente dita. A continuidade desse processo depende da presença contínua de cálcio, que é regulado por mecanismos de bombeamento ativo de volta para o retículo sarcoplasmático¹⁶.

Figura 1 - Liberação normal do neurotransmissor



Fonte: (Lima, 2018)

1.2. Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica (BoNT)

A BoNT é uma molécula polipeptídica pesada (~150 kDa) composta de 1295 aminoácidos, formada de duas porções, a cadeia leve e a pesada, sendo ligadas entre si por uma ponte dissulfeto^{1,2,4,5,6,7,8,18}). A cadeia leve é uma zinco-protease com porção catalítica e proteolítica^{2,6} e seu sítio ativo é uma cavidade que pode acomodar pelo menos 16 aminoácidos^{1,2,8}. A cadeia pesada possui duas porções, uma estrutura helicoidal associada com a fusão de membrana e envolvida com a formação de canais iônicos seletivo transmembrânicos, voltagem dependentes (Hn) e a porção beta-proteica (Hc) que apresenta dois domínios: Hc-N e Hc-C. Esta região está envolvida com a ligação específica aos receptores neuronais existentes em superfície externa dos neurônios colinérgicos periféricos^{2,6}. Em resumo, a cadeia pesada é responsável pela ligação aos receptores extracelulares e internalização na célula nervosa, além de ajudar a translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio^{1,2,6}.

O mecanismo de ação da BoNT sobre músculos estriados é pela inibição da liberação de acetilcolina no terminal nervoso periférico (Fig. 2)^{1,2,4,5,6,7,8,18}.

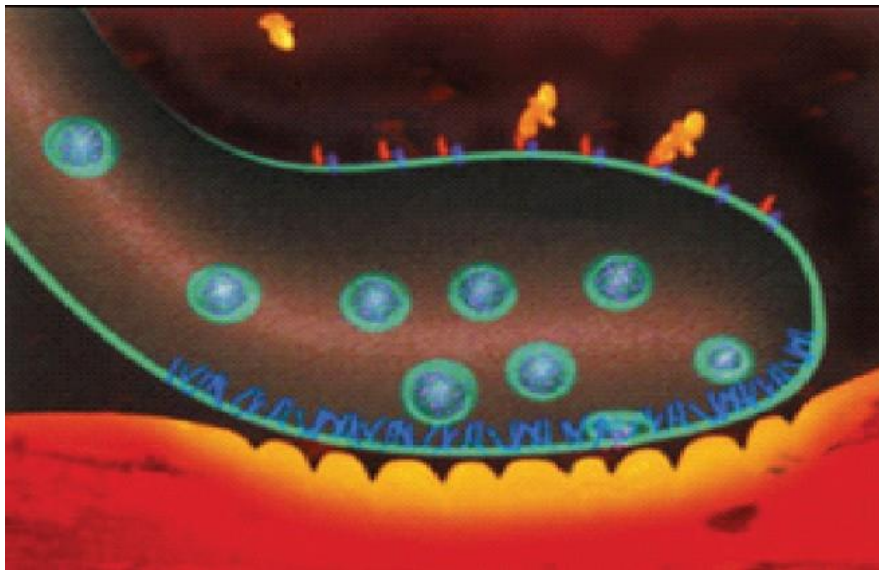
Este mecanismo se faz em três etapas: (a) a BoNT se liga a um receptor de alta afinidade predominantemente encontrado nos neurônios colinérgicos dos nervos

motores através do domínio de ligação da cadeia pesada. (b) Ao se ligar com a célula neuronal, a BoNT inicia o processo de internalização presumivelmente intermediado por um receptor de endocitose. Estes receptores estão localizados na porção amielinizada da junção neuromuscular. É necessário um meio com pH ácido para que ocorra a entrada da cadeia leve no citoplasma do neurônio é facilitada pela cadeia pesada^{2,18}; (c) a inibição da exocitose da acetilcolina, se dá através de uma atividade proteolítica zinco da cadeia leve, que quebra seletivamente as ligações peptídicas de uma proteína SNARE (Soluble N-ethylmaleimidesensitive factor attachment protein-Receptor) essencial para fusão da vesícula de acetilcolina na membrana celular do axônio (Fig. 3) ^{1,2,4,5,6,7,8,18}. Cada tipo de BoNT liga-se a um tipo de ligação peptídica e rompe um SNARE específico^{2,18}.

A ruptura do SNARE não impede a formação do complexo SNARE de fusão, entretanto resulta na formação de um complexo não funcional no qual a acoplagem do influxo de cálcio (Ca^{2+}) no momento da fusão é interrompida (Fig. 4). Com o tempo, o aumento da concentração de cálcio no terminal sináptico reverte parcialmente o efeito da toxina botulínica^{2,18}.

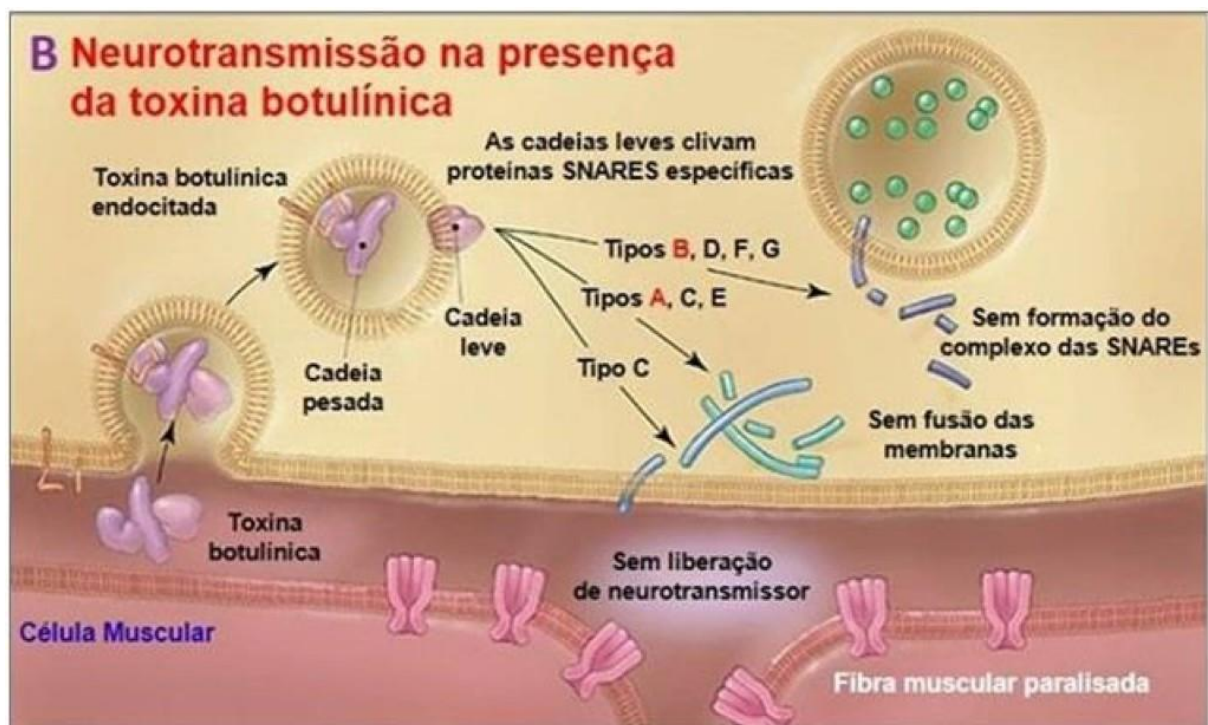
O terminal nervoso inicia a sua expansão por meio de brotamentos (Fig. 5), aproximadamente dois meses após a ação da BoNT, estendendo-se através da superfície do músculo. A unidade motora nervosa se restabelece quando os brotamentos formam uma conexão sináptica física com a junção neuromuscular. No primeiro momento, estes brotamentos produzem uma reinervação temporária da recuperação pós bloqueio. Tardamente, ocorre a recuperação da atividade exocitótica da junção neuromuscular e estes brotamentos regredem devolvendo à terminação sua forma original e completamente funcional, em média 4 meses após o início da ação da BoNT^{1,2,4,18}.

Figura 2 - Ligação da BoNT/A aos receptores da junção neuromuscular de neurônios colinérgicos de nervos motores periféricos



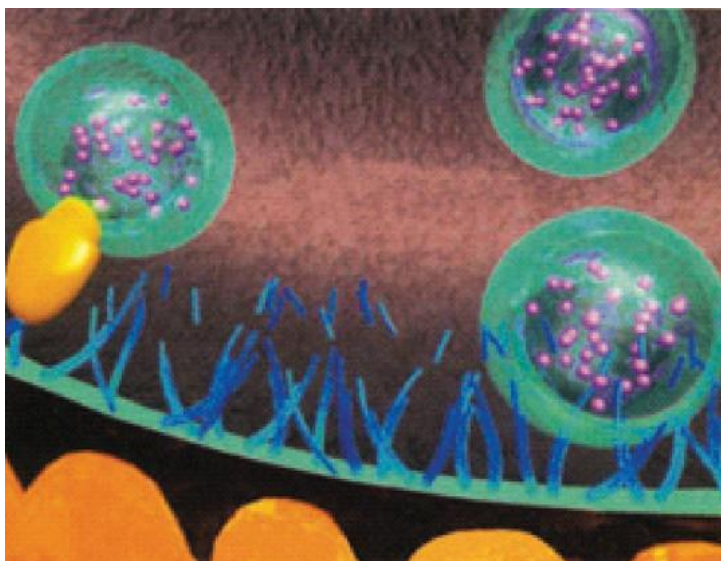
Fonte: (Sposito, 2004)

Figura 3 - Bloqueio da liberação do neurotransmissor sob a ação da toxina botulínica



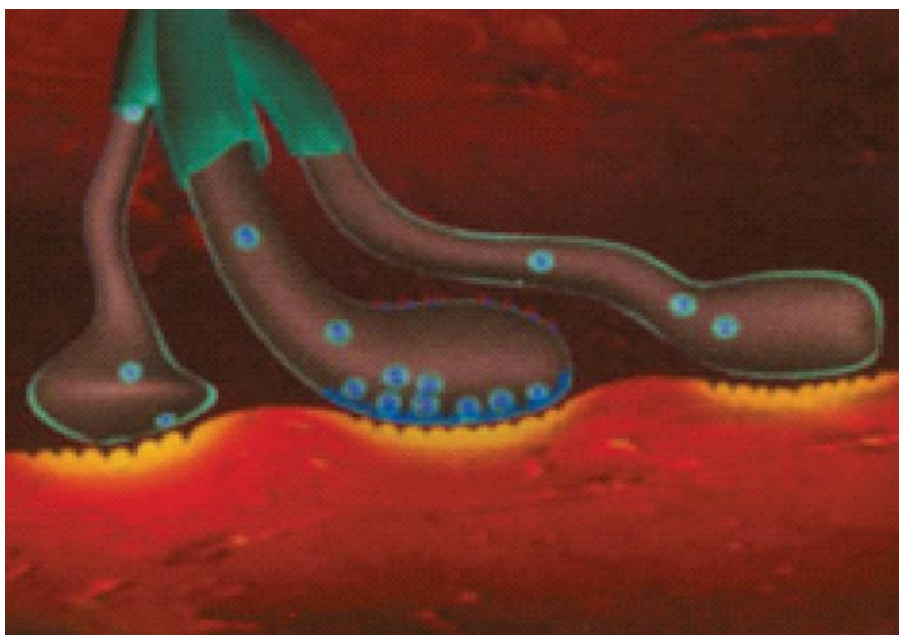
Fonte: (Lima, 2018)

Figura 4 - Inibição cálcio dependente da exocitose do neurotransmissor



Fonte: (Sposito, 2004)

Figura 5 - Brotamentos axonais e restabelecimento da sinapse com a junção neuromuscular



Fonte: (Sposito, 2004)

2. METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida como revisão bibliográfica sistemática, realizada a partir de uma ampla busca de livros, artigos de periódicos, artigos de revistas eletrônicas de farmacologia, teses, dissertações e relatórios governamentais. Essas fontes foram predominantemente obtidas através das plataformas científicas como PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico, utilizando os descritores relacionados a toxina botulínica: "toxina botulínica", "tratamento com toxina botulínica", relacionados a tremores: "tremor", "tremor essencial", "tremor primário", "distúrbios do movimento", "movimentos involuntários", relacionados a tratamento: "tratamento de tremores", "intervenções para tremores", "abordagens terapêuticas para tremores", "manejo de tremores". A partir dos resultados de busca usando a combinação de descritores todos os artigos encontrados foram salvos em dados, no formato de tabela, usando o instrumento Microsoft Excel. A avaliação subjetiva dos resultados dos estudos, buscando por tendências, regularidades e inconsistências em suas conclusões. A seleção dos artigos científicos que posteriormente foram analisados foi baseada em critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nas plataformas científicas PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico, que investigaram o uso da toxina botulínica no tratamento de tremores em seres humanos, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises, estudos publicados em inglês e português, estudos com pacientes de todas as idades e estudos publicados nos últimos 20 anos, a partir de 2003. Os critérios de exclusão foram: estudos que não se relacionam com o uso da toxina botulínica no tratamento de tremores, estudos que não estiverem disponíveis em texto completo e estudos em animais. Foram selecionados 7 artigos, que foram analisados por meio dos seguintes elementos textuais que os compõem: introdução, materiais e métodos e resultados/discussão, sendo esse último o de maior relevância para composição de dados do presente trabalho. Os artigos foram organizados, a partir do preenchimento de uma tabela bibliométrica com os seguintes dados: autor(es), título do artigo, ano de publicação, número de pacientes, tipo de tremor tratado e principais achados.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Foi realizada pesquisa nos sites de artigos científicos PubMed, Scielo e ScienceDirect em janeiro de 2024 utilizando os seguintes descritores “Botulinum Toxin” e “Tremor”, representada no fluxograma de triagem e seleções de artigos (Fig. 6), com artigos publicados ao máximo de 20 anos. Foram encontrados 651 artigos, quando aplicamos a seleção por tipo de estudo, utilizando artigos randomizados duplo cego e controlado de artigos foram excluídos 419 artigos, 123 artigos foram excluídos por serem repetidos entre as bases de pesquisa e 102 artigos foram excluídos pois não se referiam ao uso da toxina botulínica para tratamento de tremores, três focavam em tratar distonia, outros três envolviam outro tratamento concomitante e dois focaram no tremor ortostático. Os 7 artigos selecionados que foram incluídos em análise quantitativa investigaram os efeitos da terapia com BoNT em pacientes com tremores, especificamente tremor essencial ou tremores resultantes de várias doenças neurológicas.

Os sete artigos selecionados (Tabela 1) utilizaram a BoNT para: 3 manejo de tremores essenciais, 1 artigo investigou seu uso em tremores vocais de origem de tremores essenciais, 1 para o tratamento de tremores oriundos do Parkinson, 1 no tratamento de tremores em pacientes com esclerose múltipla e 1 tratamentos de tremores de forma mais abrangente.

Ao todo, os sete autores realizaram análise randomizada de 207 pacientes ao todo, com uma média de 29,57 pacientes por artigo publicado. Os tamanhos das amostras de pacientes variaram de 13 a 38 pacientes analisados nestes sete artigos. Todos os autores referiram melhoras em sintomas dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com BoNT. As doses de BoNT administradas variaram de 1,25 UI à 120 UI por músculo aplicado, e de 240 UI por membro aplicado, os tipos de BoNT foram Onabotulínica A, Abobotulínica A, Incobotulínica A. Como efeitos adversos o que foi praticamente unânime em todos os artigos citados foi a presença de fraqueza após a aplicação

Figura 6 – Fluxograma Seleção Artigos

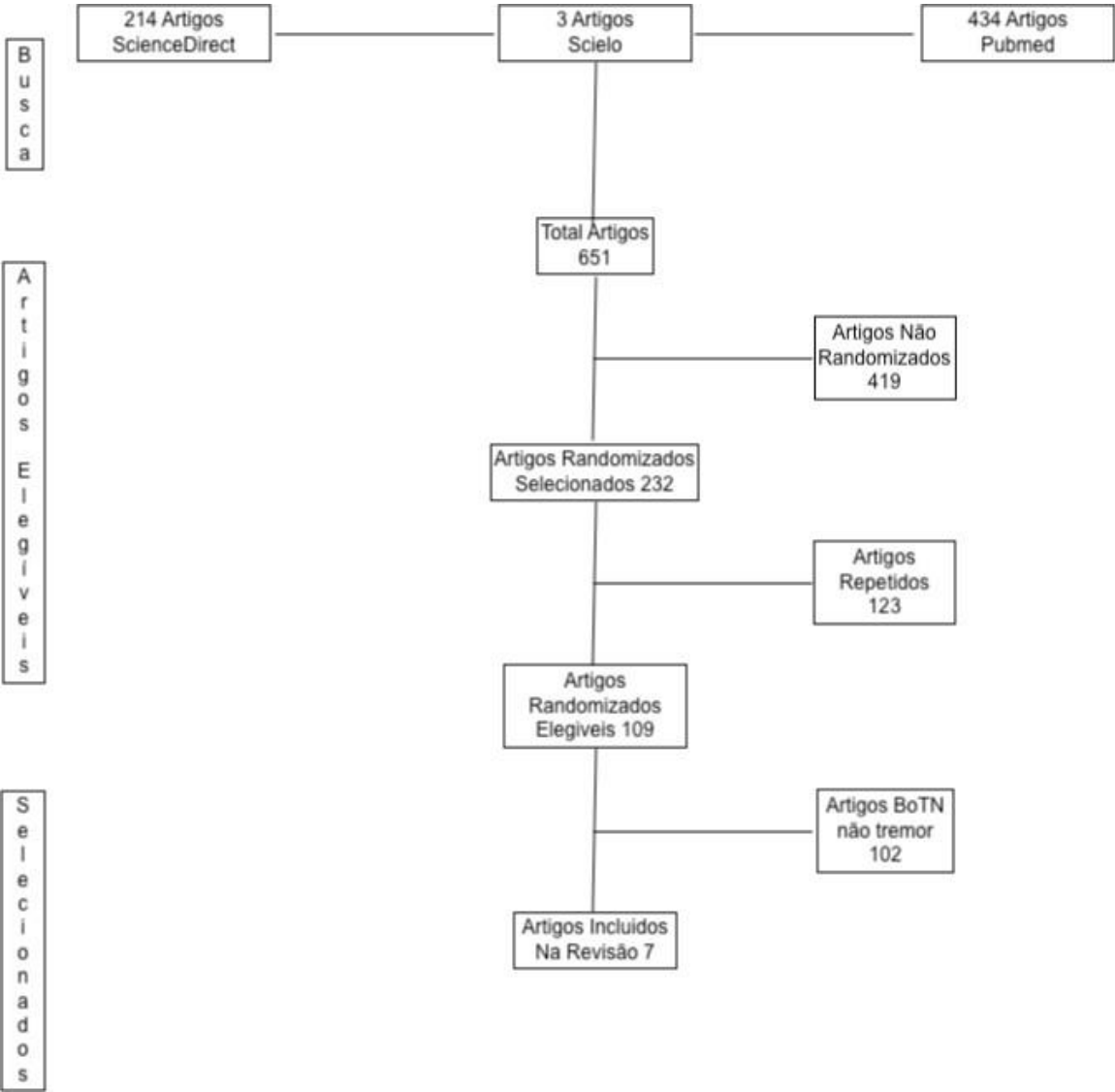


Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na pesquisa

Autor	Tremor Tratado	Número de Paciente	Dose Média e Tipo de BoTN	Deteção	Medições de Resultados	Efeitos adversos
Adler et al. (2004)	Tremor de cordas vocais por tremor essencial	13 Pacientes	1,25 – 3,75 UI por corda vocal Onabotulínica A	Guiado por eletromiografia	modulação percentual transformada em log 2, 4 e 6 semanas	Falta de ar 11/13 Disfagia 3/13
Brin et al. (2001)	Tremor Essencial de mão	33 Pacientes	50 – 100 UI Onabotulínica A	Neurologista treinado + Eletromiografia	Análise subjetiva realizada por investigador nas semanas 6 e 12	Fraqueza, dor local injeção, rigidez muscular, cólicas, hematoma, parestesia
Dreissen et al. (2019)	Tremor funcional	48 Pacientes	240 UI por Membro Abobotulínica A	Polimiografia	Análise subjetiva realizada por investigador num período de 4 meses	Fraqueza muscular, hematoma e dor em local da injeção, cólicas, diarreia
Jog et al. (2020)	Tremor Essencial em membros superiores	30 Pacientes	116 UI incobotulínica A	Análise cinética	Análise de covariância e FTM semanas 4 e 8	Fraqueza, dor muscular, disfonia, boca seca
Mittal et al. (2017)	Tremores Parkinsonianos	34 Pacientes 30 concluíram	85 – 110 UI incobotulínica A	Neurologista treinado + Eletromiografia	Escala UPDRS semanas 4 e 8	Fraqueza (em alguns pacientes)
Mittal et al. (2018)	Tremor Essencial de mão	33 Pacientes 28 Concluíram	80 – 120 UI incobotulínica A	Neurologista treinado + Eletromiografia	Análise realizada nas semanas 4 e 8	Fraqueza nas mãos
Van der Walt et al. (2012)	Tremor por Esclerose Múltipla	25 Pacientes	35 – 100 UI Onabotulínica A	Neurologista treinado + Eletromiografia	Pontuação de tremor composto de Bain semanas 6 e 12	Fraqueza

UPDRS = Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; NIHCGC = Pontuação de gravidade do tremor dos Critérios Genéticos Colaborativos do National Institutes of Health; FTM = Tremor Fahn-Tolosa-Marin

Nesta revisão, identificaram-se 7 artigos de estudos randomizados abordando o emprego da toxina botulínica no tratamento de tremores. Dentre esses, 3 estudos exploraram sua eficácia no manejo de tremores essenciais, 1 artigo investigou seu uso em tremores vocais de origem de tremores essenciais, 1 focalizou no tratamento de tremores oriundos do Parkinson, 1 se dedicou no tratamento de tremores em pacientes com esclerose múltipla e um último abordou seu tema de maneira mais abrangente. Em sua maioria, os resultados indicaram a eficácia da toxina botulínica no tratamento de tremores, embora os autores tenham destacado a fraqueza muscular como um efeito adverso relativamente comum à sua aplicação. A presente revisão de literatura fornece evidências do manejo da toxina botulínica em tremores e mostra resultados que diminuem as preocupações em relação aos efeitos adversos, especificamente fraqueza.

O uso da toxina botulínica para tratamento de tremores é datado em artigos desde 1981⁹. Dentre as diversas toxinas botulínicas existentes e disponíveis para o tratamento de tremores, aquelas pertencentes aos tipos A e B demonstraram maior eficácia na sua terapêutica. Atualmente, há 3 variantes da toxina do tipo A disponibilizadas: toxina onabotulínica (Botox[®]), incobotulínica (Xeomin[®]) e toxina abobotulínica (Dysport[®]). Além disso, uma toxina do tipo B, denominada toxina rimabotulínica B também se mostrou eficaz no tratamento de tremores^{9,11}, entretanto no Brasil estão presentes somente as BoNT do tipo A¹¹. A atividade da BoNT durou entre 4-16 semanas^{9,19,20,21,22,23}, sendo que Liao pontuou um pico de ação entre a quarta e sexta semanas após a aplicação.

A primeira linha de tratamento para o tremor essencial é feita com betabloqueador (propranolol), que tem ação agonista não seletiva nos receptores β -adrenérgicos de ação central e nos periféricos no fuso muscular e anticonvulsivante (primidona)^{9,15,24,25,26}, porém, cerca de 50% dos pacientes que realizam tratamento com estas medicações apresentam melhora na amplitude do tremor²⁴. Entretanto, o propranolol não se mostrou eficaz para tratar distonia e nem os tremores vocais²⁷. Outra abordagem terapêutica compreende procedimentos cirúrgicos, como a estimulação cerebral profunda ou a talamotomia por ultrassom focalizado guiada por ressonância magnética⁹. Em 1995 foi publicado um dos primeiros artigos randomizados duplo cego sobre o uso da toxina botulínica para tratamento de tremor essencial^{9,25}. Liao relata que a BoNT tem maior indicação em tremores refratários ao

uso de medicação e para pacientes que não podem ou não querem ser submetidos a procedimento cirúrgico

Para uma visão abrangente das aplicações da toxina botulínica (BoNT) no tratamento de diversas condições neurológicas, foram realizados vários estudos. Jog (2020) explorou dosagens personalizadas de incobotulinumtoxina A, variando de 30 a 200 U por paciente, com uma dose máxima de 20 U por músculo injetado e uma dose total máxima de 80 U, no tratamento de tremor essencial em membros superiores. Mittal (2018) estudou 33 pacientes, utilizando incobotulinumtoxina A com uma dose média de 100 U, orientada por neurologistas com auxílio de eletromiografia, no tratamento de tremor essencial de mão. Brin (2001) envolveu 133 pacientes, empregando Botox® com doses entre 15 a 30 U por músculo injetado, determinadas por neurologistas com auxílio de eletromiografia, em tratamento de tremor essencial de mão. Adler (2004) focou em tremores vocais, injetando Botox® em doses variando de 1,25 a 3,75 U por corda vocal. Mittal (2017) examinou 34 pacientes com Parkinson usando incobotulinumtoxina A, guiados por neurologistas com auxílio de eletromiografia, aplicando doses entre 2,5 e 20 U por músculo e uma dose total de IncoA variando de 85 a 110 U por paciente. Van der Walt (2012) tratou 25 pacientes com esclerose múltipla com Botox®, orientados por neurologistas e eletromiografia, com uma injeção máxima de 100 U por paciente. O estudo de Van der Walt está corroborando para um estudo randomizado para tremores por esclerose múltipla, onde Boonstra (2020) vem aplicando 150UI de Botox® e comparando com placebo, neste estudo está sendo demonstrada uma eficácia de 12 semanas comparando com o placebo da BoNT A. Dreissen (2019) administrou BoNT A a 48 pacientes com tremores funcional, com doses variando de 240 a 440 U por braço afetado, guiadas por polimiografia. Esses estudos destacam, de maneira conjunta, abordagens diversas, dosagens e métodos de orientação na utilização terapêutica da BoNT para distúrbios neurológicos.

Apesar de haver um consenso entre os autores sobre a presença comum de fraqueza ou alteração na força de preensão como efeito adverso do uso da BoNT para tratamento de tremores, é importante mencionar que no estudo de Mittal 2017, os pacientes foram submetidos a um exame de preensão em um ergômetro e não foi relatado nenhuma diferença estatística entre o grupo placebo e o BoNT. Outro efeito adverso referido no estudo sobre tremores vocais foi a presença de disfagia e pela percepção de escape de ar durante a fonação.

Um dos autores, em seu estudo realizado com 48 participantes, constatou melhora nos sintomas em um índice clínico de percepções globais, porém a melhora da BoNTn não foi estatisticamente maior que a do placebo e mesmo quando o estudo entrou na fase de open-label, o autor referiu recidiva após 3 meses das infiltrações em todos os pacientes²².

Constatamos uma falta de padronização tanto nas doses aplicadas por músculo quanto nas doses totais aplicadas por pacientes, isso pode influenciar na terapêutica ou na ocorrência de efeitos adversos. Além disso, a falta de padronização na orientação das aplicações é notável, muitas vezes dependendo da experiência dos profissionais. Os estudos randomizados duplo cego do uso da toxina botulínica para tratamento de tremores são escassos e com um número limitado de pacientes envolvidos, o que dificulta uma indicação mais precisa do seu emprego terapêutico.

4. CONCLUSÃO

Em resumo, nossa revisão da literatura revelou que o uso da toxina botulínica (BoNT) para o tratamento de tremores apresenta uma variedade de resultados promissores, especialmente em casos refratários aos medicamentos convencionais. Os estudos analisados abordaram diferentes tipos de tremores, incluindo essenciais, vocais, relacionados ao Parkinson e em pacientes com esclerose múltipla. A eficácia da BoNT foi apontada na maioria dos estudos, destacando seu papel benéfico no manejo dos tremores. No entanto, é importante ressaltar que a fraqueza muscular emergiu como um efeito adverso comum associado à sua aplicação, conforme mencionado por alguns autores.

A falta de padronização nas doses aplicadas por músculo, nas doses totais e na orientação das aplicações é uma limitação relevante observada na revisão. Isso pode influenciar tanto na eficácia do tratamento quanto na ocorrência de efeitos adversos, demandando uma abordagem mais personalizada e direcionada.

Os estudos randomizados duplo-cegos sobre o uso da BoNT para tremores são escassos e muitas vezes apresentam um número limitado de participantes, o que dificulta uma indicação mais precisa do seu emprego terapêutico. A heterogeneidade dos métodos utilizados nos estudos também sugere a necessidade de maior padronização e rigor metodológico em pesquisas futuras.

Em conclusão, enquanto a BoNT se mostra uma opção terapêutica promissora para o tratamento de tremores, é imperativo avançar na padronização das práticas

clínicas, bem como na realização de estudos mais robustos e abrangentes para solidificar as evidências e orientar uma utilização mais eficaz e segura dessa abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. Revista Brasileira De Anestesiologia [Internet]. 1 de maio de 2009;59(3):366–81.
2. Sposito MM de M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. Acta Fisiátrica [Internet]. 2009 Mar 9;16(1):25–37.
3. Erbguth FJ. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. Movement Disorders. 2004;19(S8): S2–6.
4. Carvalho AVC de, Gagliani LH. Toxina botulínica: tratamento de enxaquecas. UNILUS Ensino e Pesquisa [Internet]. 17 de fevereiro de 2014;11(22):63–76.
5. Anandan C, Jankovic J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. Toxins. 2021 Jan 8;13(1):42.
6. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. Toxicon. 2013 Jun; 67:87–93.
7. Mittal S, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum Toxin in Restless Legs Syndrome—A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study. Toxins. 2018 Sep 29;10(10):401.
8. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. Movement Disorders. 2017 Jun 22;32(8):1131–8.
9. Liao YH, Hong CT, Huang TW. Botulinum Toxin for Essential Tremor and Hands Tremor in the Neurological Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Toxins. 2022 Mar 10;14(3):203.
10. Brin M, Maltman J, James C. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. Biologics: Targets and Therapy. 2014 Oct;227.
11. Disner E. 8 Marcas De Toxina Botulínica Vendidas No Brasil Em 2024 (uma Você Não Deve Usar)» Instituto Velasco [Internet]. institutovelasco.com.br. 2024 [cited 2024 Jul 31].
12. Park JE, Shamim EA, Pattamon Panyakaew, Mathew P, Toro C, Sackett J, et al. Botulinum toxin and occupational therapy for Writer's cramp. Toxicon [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Feb 27]; 169:12–7.
13. Hu W, Rundle-Gonzalez V, Kulkarni SJ, Martinez-Ramirez D, Almeida L, Okun MS, et al. A randomized study of botulinum toxin versus botulinum toxin plus physical therapy for treatment of cervical dystonia. Parkinsonism & Related Disorders. 2019 Jun; 63:195–8.
14. Samotus O, Lee J, Jog M. Personalized botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia based on kinematic guidance. Journal of Neurology. 2018 Mar 20;265(6):1269–78.
15. Mittal SO, Lenka A, Jankovic J. Botulinum toxin for the treatment of tremor. Parkinsonism & Related Disorders. 2019 Jun; 63:31–41.
16. Guyton, AC; Hall, J. E. Guyton & Hall, tratado de fisiologia médica. 14. ed. [s.l.] Barcelona Elsevier España DL, 2021.

17. Lima R de. Análise cinemática do membro superior espástico de pacientes pós acidente vascular cerebral submetidos à terapia com toxina botulínica. pantheonufrijbr 2018 Jul 1.
18. Sposito MM de M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. Acta Fisiátrica [Internet]. 2004 Dec 14;11(Supl.1):S7–44.
19. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum Toxin in Parkinson Disease Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a Customized Injection Approach. Mayo Clinic Proceedings. 2017 Sep;92(9):1359–67.
20. Van Der Walt A, Sung S, Spelman T, Marriott M, Kolbe S, Mitchell P, et al. A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. Neurology. 2012 Jul 2;79(1):92–9.
21. Brin MF, Lyons KE, J. Ronald Doucette, Adler C, Caviness JN, Comella CL, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. Neurology. 2001 Jun 12;56(11):1523–8.
22. Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG, Ramig LO, Buder EH, Witt K, et al. Botulinum Toxin Type A for Treating Voice Tremor. Archives of Neurology [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2022 May 21];61(9):1416–20.
23. Jog M, Lee J, Scheschonka A, Chen R, Ismail F, Boulias C, et al. Tolerability and Efficacy of Customized IncobotulinumtoxinA Injections for Essential Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Toxins [Internet]. 2020 Dec 20 [cited 2022 May 4];12(12):807.
24. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. BMJ. 2019 Aug 5; l4485.
25. Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, Dubinsky RM, Hubble JP, Gray C, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. Neurology. 1995 Apr 1;45(4):822–4.
26. Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. Neurotherapeutics. 2020 Sep 11;17(4).
27. Guglielmino G, Moraes B, Villanova L, Padovani M, Biase N. Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors. Clinics. 2018 Jul 26;73.
28. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum toxin in essential hand tremor - A randomized double-blind placebo-controlled study with customized injection approach. Parkinsonism & Related Disorders. 2018 Nov; 56:65–9.
29. Boonstra FMC, Evans A, Noffs G, Perera T, Jokubaitis V, Stankovich J, et al. OnabotulinumtoxinA treatment for MS-tremor modifies fMRI tremor response in central sensory-motor integration areas. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020 May; 40:101984.
30. Dreissen YEM, Dijk JM, Gelauff JM, Zoons E, van Poppelen D, Contarino MF, Zutt R, Post B, Muntz AG, Speelman JD, Cath DC, de Haan RJ, Koelman JH, Tijssen MAJ. Botulinum neurotoxin treatment in jerky and tremulous functional movement disorders: a double-blind, randomised placebo-controlled trial with an open-label extension. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Nov;90(11).

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de feridas: revisão integrativa** realizado pelo(s) aluno(s) Marcos Noronha Fortes e João Pedro Borghi Moreira está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Assinatura do Orientador do Trabalho

João Pedro Borghi Moreira

Marcos Noronha Fortes

**Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de
feridas: revisão integrativa**

São Paulo

Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de feridas: revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Débora
Driemeyer Wilbert

São Paulo

2024

João Pedro Borghi Moreira

Marcos Noronha Fortes

**Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de
feridas: revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Orientador

Profa. Ma. Clara Rodrigues

Avaliador

Prof. Dr. Igor Renato Louro Bruno de Abreu

Avaliador

F845u Fortes, Marcos Noronha.
Utilização de matriz de estômago ovino para tratamentos de feridas: revisão integrativa / Marcos Noronha Fortes, João Pedro Borghi Moreira – São Paulo, 2024.
29 p. : il., color.
Orientadora: Débora Driemeyer Wilbert.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Matriz de estômago ovino. 2. Feridas. 3. Matriz extracelular descelularizada. I. Moreira, João Pedro Borghi. II. Wilbert, Débora Driemeyer, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 636.089

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB-8/8391

Conceito Final

Marcos Noronha Fortes, João Pedro Borghi Moreira, Débora Driemeyer Wilbert. *Utilização de Matriz de Estômago Ovino para tratamentos de feridas: revisão integrativa*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

Introdução: Diversos tipos de biomateriais baseados em matrizes extracelulares são aplicados na regeneração tecidual, mas ainda existem desafios a serem superados quanto à aplicabilidade desses materiais, como a rejeição desses compostos e a dificuldade de produção. A matriz de estômago ovino apresentou baixa imunogenicidade e alta capacidade regenerativa, auxiliando no processo de cicatrização e no tratamento de ferimentos. Isso se relaciona com o processo de produção desse material, onde há descelularização e retirada de partículas imunogênicas. Essas características levaram profissionais da saúde a utilizarem a citada matriz e registrarem as experiências, sendo aplicada desde a cicatrização de ferimentos até o tratamento de fístulas. **Objetivo:** Analisar a utilização da matriz de estômago ovino no tratamento de feridas em seres humanos. **Métodos:** Revisão integrativa, descritiva com busca sistemática da literatura que relatou o uso da matriz de estômago ovino (MEO) no tratamento de ferimentos. Foram utilizados 25 artigos, sendo a amostra final composta por 12 deles que seguiam os critérios de inclusão, tipos de delineamento, aplicação em seres humanos, anos e abordarem dados referentes às feridas do estudo. **Resultados e discussão:** Dos 12 trabalhos analisados, o número total de feridas foi 1319 em 958 pacientes. Dos casos que relataram, a média total de fechamento foi de 7,85 semanas e menor tempo médio de fechamento de 1 semana, no maior estudo realizado. A média das medianas do tempo de fechamento foi de 9,7 semanas. **Conclusão:** Os estudos realizados demonstraram vantagens da utilização da Matriz de Estômago Ovino em diversos cenários terapêuticos com aceleração do processo de formação do tecido de granulação, tempo de fechamento da lesão e diminuição dos custos em relação à utilização de outras matrizes extracelulares. Foi observado facilidade na aplicação e manejo terapêutico. A falta de padronização para aplicação dessa matriz e os diferentes parâmetros utilizados para cada intervenção ainda exigem mais estudos sobre o tema e diretrizes bem estabelecidas para sua utilização rotineira.

Palavras-chaves: matriz de estômago ovino; feridas; ferimentos; matriz extracelular descelularizada.

ABSTRACT

Background: Various types of biomaterials based on extracellular matrices are used in tissue regeneration, but challenges remain regarding the applicability of these materials, such as rejection of these compounds and production difficulties. The ovine forestomach matrix has shown low immunogenicity and high regenerative capacity, aiding in the healing process and treatment of wounds. This is related to the production process of this material, where decellularization and removal of immunogenic particles occur. These characteristics have led healthcare professionals to use the matrix and document their experiences, applying it from wound healing to the treatment of fistulas. The objective of this study was to analyze the use of the ovine forestomach matrix in the treatment of wounds in humans. **Methodology:** An integrative, descriptive review with a systematic search of the literature that reported the use of the ovine forestomach matrix (OFM) in wound treatment. A total of 25 articles were reviewed, with a final sample of 12 that met the inclusion criteria, study design types, application in humans, years, and wound-related data from the study. **Results and Discussion:** Among the 12 studies analyzed, the total number of wounds was 1,319 in 958 patients. In cases that reported healing times, the average closure time was 7.85 weeks, with the shortest average closure time being 1 week, observed in the largest study. The median closure time was 9.7 weeks. **Conclusion:** The studies conducted demonstrated the advantages of using the Ovine Forestomach Matrix in various therapeutic settings, with accelerated granulation tissue formation, reduced wound closure time, and lower costs compared to other extracellular matrices. The application and therapeutic management were found to be straightforward. However, the lack of standardization for the application of this matrix and the differing parameters used in each intervention call for further research and well-defined guidelines for routine use.

Keywords: ovine forestomach matrix; wounds; injuries; decellularized extracellular matrix.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS.....	27

RESUMO

Introdução: Diversos tipos de biomateriais baseados em matrizes extracelulares são aplicados na regeneração tecidual, mas ainda existem desafios a serem superados quanto à aplicabilidade desses materiais, como a rejeição desses compostos e a dificuldade de produção. A matriz de estômago ovino apresentou baixa imunogenicidade e alta capacidade regenerativa, auxiliando no processo de cicatrização e no tratamento de ferimentos. Isso se relaciona com o processo de produção desse material, onde há descelularização e retirada de partículas imunogênicas. Essas características levaram profissionais da saúde a utilizarem a citada matriz e registrarem as experiências, sendo aplicada desde a cicatrização de ferimentos até o tratamento de fístulas. O objetivo deste estudo foi analisar a utilização da matriz de estômago ovino no tratamento de feridas em seres humanos.

Metodologia: Revisão integrativa, descritiva com busca sistemática da literatura que relatou o uso da matriz de estômago ovino (MEO) no tratamento de ferimentos. Foram utilizados 25 artigos, sendo a amostra final composta por 12 deles que seguiam os critérios de inclusão, tipos de delineamento, aplicação em seres humanos, anos e abordarem dados referentes às feridas do estudo. **Resultados e discussão:** Dos 12 trabalhos analisados, o número total de feridas foi 1319 em 958 pacientes. Dos casos que relataram, a média total de fechamento foi de 7,85 semanas e menor tempo médio de fechamento de 1 semana, no maior estudo realizado. A média das mediana do tempo de fechamento foi de 9,7 semanas. **Conclusão:** Os estudos realizados demonstraram vantagens da utilização da Matriz de Estômago Ovino em diversos cenários terapêuticos com aceleração do processo de formação do tecido de granulação, tempo de fechamento da lesão e diminuição dos custos em relação à utilização de outras matrizes extracelulares. Foi observado facilidade na aplicação e manejo terapêutico. A falta de padronização para aplicação dessa matriz e os diferentes parâmetros utilizados para cada intervenção ainda exigem mais estudos sobre o tema e diretrizes bem estabelecidas para sua utilização rotineira.

Palavras-chaves: matriz de estômago ovino; feridas; ferimentos; matriz extracelular descelularizada.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. marcosnoronha4@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. joao.jp25@hotmail.com

³ Professor Orientador. Professora Doutora, Universidade Santo Amaro -SP – dwilbert@prof.unisa.br

ABSTRACT

Background: Various types of biomaterials based on extracellular matrices are used in tissue regeneration, but challenges remain regarding the applicability of these materials, such as rejection of these compounds and production difficulties. The ovine forestomach matrix has shown low immunogenicity and high regenerative capacity, aiding in the healing process and treatment of wounds. This is related to the production process of this material, where decellularization and removal of immunogenic particles occur. These characteristics have led healthcare professionals to use the matrix and document their experiences, applying it from wound healing to the treatment of fistulas. The objective of this study was to analyze the use of the ovine forestomach matrix in the treatment of wounds in humans. **Methodology:** An integrative, descriptive review with a systematic search of the literature that reported the use of the ovine forestomach matrix (OFM) in wound treatment. A total of 25 articles were reviewed, with a final sample of 12 that met the inclusion criteria, study design types, application in humans, years, and wound-related data from the study. **Results and Discussion:** Among the 12 studies analyzed, the total number of wounds was 1,319 in 958 patients. In cases that reported healing times, the average closure time was 7.85 weeks, with the shortest average closure time being 1 week, observed in the largest study. The median closure time was 9.7 weeks. **Conclusion:** The studies conducted demonstrated the advantages of using the Ovine Forestomach Matrix in various therapeutic settings, with accelerated granulation tissue formation, reduced wound closure time, and lower costs compared to other extracellular matrices. The application and therapeutic management were found to be straightforward. However, the lack of standardization for the application of this matrix and the differing parameters used in each intervention call for further research and well-defined guidelines for routine use.

Keywords: ovine forestomach matrix; wounds; injuries; decellularized extracellular matrix.

1 INTRODUÇÃO

A utilização de biomateriais baseados em matrizes extracelulares são amplamente empregados para o reparo de tecidos moles, visto sua capacidade regenerativa.¹ A cicatrização de ferimentos é um processo possibilitado pela conexão da matriz extracelular com as células, de maneira a coordenar o crescimento, a migração e diferenciação celular, além da produção de mais matriz.²

A matriz de estômago ovino (MEO) é uma matriz extracelular descelularizada isolada do estômago anterior (retículo, rúmen e omaso) de ovelhas jovens (<12 meses) e compreende à camada tecidual da submucosa, que passa por descelularização, liofilização e esterilização terminal.³

O processo de produção desse material é fundamental para ultrapassar dificuldades intrínsecas à utilização de um composto não nativo, a exemplo da biocompatibilidade e biodegradabilidade. Para isso, a matriz passa por um processo de descelularização, onde células e moléculas imunogênicas são largamente removidas, enquanto as proteínas estruturais, como o colágeno, e macromoléculas, a exemplos de glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos, são preservadas.² MEO contém mais de 150 proteínas, incluindo elastina, fibronectina, glicosaminoglicanos, proteínas antibacterianas (catelicidina e β -defensina) e fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento derivado das plaquetas; além de ter evidenciado capacidade de recrutar células estromais mesenquimais, estimular proliferação celular, angiogênese e vasculogênese, modulando proteases das feridas.^{4,5}

Sabe-se que matriz extracelular é um substrato conhecido amplamente, sendo a MEO um bom meio de obter um biomaterial funcional com maiores dimensões, dada a facilidade de obtenção pelo amplo volume desse componente no estômago de ovinos. Também há segurança na aplicação e utilização da matriz de estômago ovino, com baixo risco a patógenos virais e príons. Esse material pode ficar no corpo humano cerca de 1-2 meses, sendo relativamente inerte imunologicamente, resistentes à adesão e encapsulamento. Durante esse período, há degeneração da matriz por proteases celulares e, concomitantemente, fibroblastos residentes produzem uma nova matriz endógena. Enquanto há matriz exógena, células locais conseguem se aderir e passar por processo de diferenciação na matriz, em meio a trocas de sinalizações com essas células locais, o que culmina no preenchimento do tecido até então deficitário. Outro efeito significativo da matriz é o estímulo ao rápido processo de revascularização, induzido pela liberação de fatores estimuladores e moléculas de adesão, promovendo a proliferação de células endoteliais remanescentes de vasos nativos.⁶

A produção dessa matriz envolve um processo chamado fluxo osmótico transmural selado, onde um gradiente osmótico é utilizado para atrair soluções detergentes, auxiliando na delaminação das camadas e na descelularização do tecido. Durante o processo de produção, moléculas secundárias, que auxiliam nos processos de regeneração tecidual podem ser adicionadas à matriz, aumentando a capacidade regenerativa e a funcionalidade desse material. A US Food and Drug

Administration liberou o uso da matriz de estômago ovino para aplicações dérmicas, o que inclui os ferimentos crônicos.^{6,7}

Os componentes da matriz extracelular, em sua maioria, são homogêneos, permitindo a utilização, após processamento, com mínima resposta inflamatória do hospedeiro. A estrutura com fibronectina, colágeno, laminina, glicosaminoglicanos e fatores de crescimento bioativos fornece um sítio para migração, diferenciação e proliferação das células locais. Isso baseou o uso da MEO para o auxílio do tratamento de regeneração de tecidos de difícil recuperação, como tendões do manguito rotador. Foi observado um benefício para o tratamento pós cirúrgico de reparos de manguito rotador para o processo de proliferação de células tendíneas, embora sem evidências de benefícios mecânicos no estudo em questão.⁸

Diferentemente da matriz dérmica sintética, a matriz extracelular descelularizada (MED), quando processadas corretamente, mantêm componentes biológicos benéficos à regeneração tecidual, especialmente em lesões complicadas por contaminação da microbiota, vascularização pobre ou inflamação local crônica. Entretanto, assim como a matriz dérmica sintética, a MED produz um substrato para infiltração celular, proliferação e neovascularização, favorecendo a formação neodérmica.³

Nesse contexto, com os relatos de bom prognóstico da terapia que fez uso da MEO, torna-se necessário integrar o conteúdo publicado até o momento, analisando-se as possíveis aplicabilidades e os limites da utilização da matriz de estômago ovino nos ferimentos.¹ Há, ainda, escassa literatura e aplicação desse biomaterial não explicita quão benéfico esse tratamento pode ser para uma ampla gama de ferimentos, sendo fundamental o estudo aprofundado no tópico. Partindo da premissa de um melhor prognóstico em pacientes que realizam tratamentos de feridas utilizando enxerto de matriz extracelular ovina, com melhoras significativas do processo de regeneração e cicatrização tecidual.

Diante deste cenário, o objetivo deste estudo foi analisar a utilização de matriz de estômago ovino no tratamento de feridas em seres humanos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, descritiva com busca sistemática da literatura nos últimos anos que relatou o uso da matriz de estômago ovino (MEO) no tratamento de ferimentos. A busca por artigos foi realizada na plataforma PubMed, utilizando-se os descritores "ovine forestomach matrix", "healing", "wound" e "wounds" e operadores booleanos AND e OR (ovine forestomach matrix AND healing) or (ovine forestomach matrix AND wounds) or (ovine forestomach matrix AND wound).

Os critérios de inclusão deste estudo envolvem artigos publicados a partir do ano 2000 até o presente momento; na língua inglesa e portuguesa, utilizando aplicação da técnica em humanos; com delineamento do tipo relato de caso, série de casos, ensaio clínico ou coorte.

Foram utilizados 25 artigos, sendo a amostra final composta por 12 deles que seguiam os critérios de inclusão, tipos de delineamento, aplicação em seres humanos, anos e abordarem dados das feridas como a “Mediana de Fechamento”, “Média de Fechamento”, “Média de Epitelização de 100% da ferida”, “Média de Granulação”, “Mediana de Granulação”, “Média do Tempo das Feridas”, “Mediana do Tempo das Feridas”, “Área Média” e “Área Mediana”.

A redação final deste estudo seguiu recomendações dos critérios PRISMA, que preconiza o relato transparente dos métodos e resultados de revisões sistematizadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final do estudo foi composta por 12 trabalhos que abordavam a temática determinada inicialmente (Tabela 1).

Tabela 1 – Síntese dos artigos da amostra (N=12)

Autor	Pacientes (N)	Feridas (n)	MEO	Ano
Raizman R ⁹	29	33	OFM; Endoform Natural Dermal Template; Aroa Biosurgery, Auckland, New Zealand	2020
Bohn GA ¹⁰	5	6	Myriad Soft Tissue Matrix, Aroa Biosurgery, Auckland, New Zealand	2020

Chaffin AE ¹¹	6	6	Myriad Soft Tissue Matrix, Aroa Biosurgery Limited, New Zealand	2021
Chaffin AE ¹²	6	8	Myriad Soft Tissue Matrix, Aroa Biosurgery Limited, New Zealand	2020
Simcock JW ¹³	1	2	Endoform, Mesynthes Ltd	2013
Desvigne MN ¹⁴	9	11	Myriad™ Soft Tissue Matrix, Aroa Biosurgery Limited, Auckland, New Zealand	2021
Cormican MT ¹⁵	10	13	Myriad Matrix Soft Tissue Bioscaffold; Aroa Biosurgery Limited; Myriad Morcells; Aroa Biosurgery Limited	2023
Bosque BA ¹⁶	807	1150	Endoform Natural, Aroa Biosurgery	2022
Al Mousa RH ⁴	2	2	Endoform Antimicrobial; Aroa Biosurgery Limited	2022
Bosque BA ³	50	50	Myriad Soft Tissue Matriz e Myriad Morcells	2023
HSU A ¹⁷	14	14	Myriad Matrix Soft Tissue Bioscaffold™, Aroa Biosurgery Limited, Auckland, New Zealand	2023
Liden BA ¹⁸	19	24	Endoform Dermal Template; Mesynthes Ltd, Lower Hutt, New Zealand	2013

As matrizes biológicas, como a avaliada nesse estudo, são frequentemente utilizadas em cirurgias, sejam elas plásticas ou reconstrutivas, dada a capacidade regenerativa de biomateriais principalmente para tecidos moles com inflamação limitada. Matrizes extracelulares descelularizadas podem ser adquiridas a partir de diversos tecidos, como a derme, submucosa do intestino, pericárdio e da bexiga urinária.¹⁹

Os trabalhos analisados trouxeram perspectivas animadoras quanto à aplicação da matriz de estômago ovino (MEO), com resultados positivos relacionados ao tempo de epitelização, formação de tecido de granulação, facilidade do manejo da matriz e satisfação dos pacientes frente aos casos.

As lesões incluíram feridas traumáticas, pós zetaplastia, excisão tumoral de carcinoma in situ de couro cabeludo, ferida no vértice do couro cabeludo pós cirurgia de Mohs para excisão de carcinoma espinocelular, lesões de dorso do pé e calcâneo,

doença do seio pilonidal, hidradenite supurativa e outras. Grande parte das lesões tratadas eram crônicas e/ou sem facilidade de utilizar retalhos.

Na grande maioria dos casos, a utilização da MEO foi premeditada pela impossibilidade de outras abordagens ou ainda em situações de negação à amputação de membro, entretanto, os estudos levantaram o questionamento sobre o benefício de sua aplicação com maior frequência em feridas crônicas, visto que todos os tratamentos apresentaram resultados positivos, se não com a completa epitelização, com o desenvolvimento de tecido de granulação ou fechamento completo da ferida. Por essa abordagem, há grande prevalência de aplicação de outras técnicas anteriores à utilização da matriz.

A matriz foi aplicada de diferentes maneiras, considerando-se a possibilidade de enxerto mais fino, mais grosso ou até sua modulação conforme a necessidade do cirurgião. Foi realizada a análise do nome comercial da MEO utilizada, do número de paciente e de feridas de todos os artigos incluídos no estudo.

A busca por novos métodos terapêuticos com melhores índices e de maior acessibilidade demonstram um aumento no interesse pelo estudo da MEO, com 83% dos trabalhos sendo realizados a partir de 2020, com somente 2 no ano de 2013.

O maior trabalho realizado até o momento ocorreu no ano de 2022, com uma amostra de 807 pacientes e de 1150 feridas, apresentando resultados positivos quanto ao tempo de fechamento das feridas, com média de 1 semana (Tabela 2) para pacientes em tratamento de úlceras em pés diabético. Nesse mesmo estudo, a média de tempo das feridas foi de 15,8 semana, com significativo ganho em relação ao tratamento bem estabelecido com celulose regenerada oxidada/colágeno.¹⁶ A análise realizada por esse grupo de pesquisa é de grande impacto para o estudo da aplicabilidade da Matriz de Estômago Ovino, já que corresponde a 87% da amostra.

Tabela 2 – Relação do tempo de fechamento das feridas com uso da Matriz de Estômago Ovino (N=12)

Autor	Mediana de Fechamento	Média de Fechamento
Bosque BA ³	13 semanas (40 pacientes)	13 semanas (40 pacientes)
Bosque BA ¹⁶	14,6 semanas	1 semana
Liden BA ¹⁸	X	7,2 semanas (12/24)

Al Mousa RH ⁴	X	X
HSU A ¹⁷	3,6 semanas (11/14 pacientes)	X
Cormican MT ¹⁵	X	6,4 semanas (5/10 pacientes)
Bohn GA ¹⁰	X	X
Chaffin AE ¹¹	3 semanas (5/6 pacientes)	3 semanas (5/6 pacientes)
Desvigne MN ¹⁴	X	X
Simcock JW ¹³	22 semanas	22 semanas
Raizman R ⁹	X	8,2 semanas (23/29 pacientes)
Chaffin AE ¹²	2 meses (4/6 pacientes)	2 meses (4/6 pacientes)

Como critério avaliativo para o tempo de fechamento das feridas, a média e mediana foram as preferidas pelos estudos. Os pacientes apresentaram lesões de diferentes cronicidades e características, com acentuada heterogeneidade, justificando a utilização da mediana em casos de grande variação entre os maiores e menores dados. Pelo fato de alguns segmentos terem se perdido, diferentes trabalhos só relataram a média ou mediana dos pacientes acompanhados até o final do estudo, exemplificado na tabela 2.

Dos 12 trabalhos, 8 trouxeram dados de média de fechamento, já com os ajustes de pacientes que não completaram o seguimento. Desses, a média total de fechamento entre os trabalhos foi de 7,85 semanas. A média das medianas, seguindo os mesmos ajustes, foi de 9,7 semanas, valor próximo da média total relatada. Essa proximidade entre a média e mediana indicam distribuição simétrica entre a distribuição final dos dados coletados. O menor tempo médio de fechamento foi de uma semana, no trabalho de maior amostra e em pacientes com úlceras de pé diabético.

Quanto à quantidade de aplicação da MEO, alguns estudos indicaram adaptar com a cronicidade da ferida, normalmente iniciando com reaplicação duas vezes por semana durante as 2-4 primeiras semanas, com posterior redução à reaplicação semanal a partir da correção da cronicidade da ferida.^{9,16,20}

Além disso, visto que o número total de pacientes e feridas avaliados nos estudos foi de respectivamente 958 e 1319, percebe-se que os pacientes são majoritariamente acometidos por lesões múltiplas e de difícil controle, com média total

de 264,8 semanas de existência das feridas (Tabela 3), sendo a maior média de tempo das feridas de 1461 semanas (28 anos). A segunda maior média foi de 469,6 semanas, com amostra de 6 feridas complicadas de Hidradenite Supurativa.

Tabela 3 – Tempo de permanência da ferida antes da MEO.

Autor	Média do Tempo das Feridas	Mediana do Tempo das Feridas
Bosque BA ³	60 semanas	5,5 semanas
Bosque BA ¹⁶	15,8 semanas	3.9 semanas
Liden BA ¹⁸	Não especificado, mas todas >1 mês	x
Al Mousa RH ⁴	0,86 semanas (6 dias)	0,86 semanas (6 dias)
HSU A ¹⁷	X	X
Cormican MT ¹⁵	3,5 semanas	1 semana
Bohn GA ¹⁰	X	X
Chaffin AE ¹¹	203,5 semanas (3,9 anos)	234,8 semanas (4,5 anos)
Desvigne MN ¹⁴	147,1 semanas	56.35 semanas (1,08 anos)
Simcock JW ¹³	1461 semanas (28 anos)	1461 semanas (28 anos)
Raizman R ⁹	22 semanas	X
Chaffin AE ¹²	469,6 semanas (9 anos)	520 semanas (10 anos)

Avaliou-se o tempo no qual a ferida ficou aberta antes da realização do procedimento com a MEO. De 12 artigos avaliados 10 foram obtidas as médias do tempo das feridas e em 8 a mediana do tempo das feridas. A média total do tempo das feridas entre os artigos é igual a 264,8 semanas e a média das medianas é de 285,4 semanas. Sendo que a menor média foi de 0.86 semanas e a maior de 28 anos, vide a tabela 2. Ou seja, em frente a média total do tempo das feridas de 264,8 semanas, a média total de fechamento foi de 7,85 semanas, sendo fundamental ressaltar que essa análise uniu dados de artigos diferentes, visto que há falta de informações em alguns trabalhos. O tempo que a ferida está presente na vida do paciente é um dado ímpar para visualizar a dificuldade de se tratar certas lesões e que a aplicação da MEO pode ser extremamente útil a depender do caso.

A aplicação da MEO permitiu realizar cobertura imediata da área desnudada e auxiliou no processo de epitelização.^{4,16} De maneira que a falta de padronização entre as pesquisas realizadas dificultaram a análise do tempo médio e da mediana para epitelização de 100% da lesão, entretanto o trabalho de Al Mousa RH⁴ descreveu 5,43 semanas para completa epitelização (Tabela 4) de lesões faciais causadas por queimaduras, com cobertura imediata da região lesada, com área média (Tabela 5) de 295,86 cm², assim como o trabalho de Bohn GA¹⁰ que relata 2 a 3 semanas para 4 de 5 pacientes que só representam casos de exposição de áreas desnudas e imediatamente coberta pela MEO.

Nem todos os trabalhos apresentaram os mesmos parâmetros comparativos, com valores muito heterogêneos ou não evidenciados em algumas pesquisas, causando dificuldade para análise desses parâmetros. Entretanto, todos os dados trazidos nas diferentes análises comparativas apontam dados benéficos ao uso da MEO.

A regeneração de uma ferida é dinâmica e altamente regulada por processos celulares, humorais e mecanismos moleculares que começam diretamente depois da ferida e podem perdurar por anos. O processo de regeneração pode ser artificialmente dividido em 3 a 5 fases que se sobrepõem no tempo e espaço.²¹

O primeiro estágio fisiológico da regeneração da ferida é dedicado à hemostasia e à formação da matriz provisória à lesão, que ocorre logo após a mesma e se completa após horas. Essa fase demarca o começo do processo inflamatório. As diferentes cascatas de coagulação são iniciadas por fatores coagulantes e trombócitos são ativados por agregação plaquetária. Ao mesmo tempo, ocorre a vasoconstrição, desencadeada pelas plaquetas, para diminuir a perda sanguínea e preencher o espaço entre o tecido com coágulos comprimidos de citocinas e fatores de crescimento. A vasoconstrição é então procedida pela vasodilatação na qual os trombócitos invadem provisoriamente a matriz.^{21,22}

A fase seguinte é a da proliferação, que é caracterizada pela formação do tecido de granulação e restauração da rede vascular. Essa fase é iniciada aproximadamente de 3 a 10 dias depois da lesão e se encerra após dias ou semanas. As células predominantes no processo de proliferação são os fibroblastos e células endoteliais. Durante esse estágio existe a demanda de sangue para a região e por conseguinte, ocorre, em conjunto, a formação de novos vasos.²²

Novos vasos são modelados a partir de dois mecanismos, a angiogênese e a vasculogênese. Angiogênese é o processo de infiltração no qual novos vasos crescem em locais avasculares propiciados pelas células endoteliais. No entanto, a vasculogênese é o processo no qual as células tronco progenitoras se diferenciam e formam novos vasos.²²

A epitelização começa, também, depois do surgimento da lesão que é estimulada por citocinas inflamatórias e diferentes fatores de crescimento. Células tronco se diferenciam em queratinócitos que começam a migrar para a lesão até se conectarem fisicamente. A inibição do contato entre os queratinócitos vizinhos determina o final da migração celular.²²

O último passo da fase de proliferação é a formação do tecido de granulação. Fibroblastos vão até a ferida e se proliferam dentro dela. Eles começam a produzir matriz que contém colágeno tipo III, glicosaminoglicanos e fibronectina, o tecido de granulação é composto de fibroblastos, granulócitos, macrófagos, capilares e colágeno. Esse tecido é extremamente vascular, pois a angiogênese ainda não está completa.²²

A última fase da regeneração da ferida é o remodelamento que começa em 21 dias e continua até 1 ano após a lesão. Nessa fase, ocorre o balanço preciso entre a síntese e a degradação do novo tecido. Durante o remodelamento, a formação do tecido de granulação se encerra e ocorre a maturação da lesão. Nessa fase ocorre a troca de colágeno tipo III por colágeno tipo I, a força tensional da lesão aumenta. As enzimas remodeladoras da matriz têm um papel ímpar no processo de remodelamento junto com os processos celulares de migração, proliferação e angiogênese. Sendo que, as células remanescentes das fases anteriores sofrem apoptose.²²

Ainda, a TGF-beta 1 induz a sintetizar proteínas como colágeno do tipo I ao VI e XVIII, glicoproteínas e proteoglicanos, além de diferenciar fibroblastos em miofibroblastos que participam da contração da lesão. Essa contração faz com que as bordas da lesão se juntem e ocorra o processo de fechamento da mesma.²²

Finalmente, o fluxo sanguíneo diminui devido ao encerramento da resposta angiogênica e a atividade metabólica aguda termina. Esses processos providenciam o fechamento total do tecido lesado. ²²

Autor	Média Epitelização/100%	Mediana Granulação	Média Granulação
Bosque BA ³	x	2,4 semanas (17 dias)	26 dias
Bosque BA ¹⁶	x	x	x
Liden BA ¹⁸	x	x	x
Al Mousa RH ⁴	5,43 semanas	x	x
HSU A ¹⁷	X	X	X
Cormican MT ¹⁵	X	3 semanas (21 dias)	3,34 semanas (23,4 dias)
Bohn GA ¹⁰	2-3 semanas (4/5 pacientes)	2 semanas (4/5 pacientes)	1-6 semanas
Chaffin AE ¹¹	X	X	X
Desvigne MN ¹⁴	X	X	X
Simcock JW ¹³	X	X	X
Raizman R ⁹	X	X	X
Chaffin AE ¹²	X	3,5 semanas (2/6 pacientes)	3,5 semanas (2/6 pacientes)

Tabela 4 – Tempo de epitelização

Da amostra de 12 artigos, 2 demonstraram dados sobre a média da epitelização, 4 sobre a mediana da granulação e 4 referentes à média de granulação. Ao abordar os dados da tabela 4 é necessário entender a problemática de alguns artigos da amostra vide linha 7 e 12, nas quais não houve constatação desses dados sobre os pacientes e, com isso, uma possível alteração nos resultados. Diante disso, é preciso analisar com cautela os dados, mas sua leitura é indispensável, por serem questões de suma importância para o entendimento da lesão após o uso da MEO.

Pelas condições singulares de aplicabilidade da MEO e de epidemiologia dos pacientes, a média total das áreas médias (Tabela 5) estudadas indicam um valor de 89,6 cm², dado obtido em 10 dos 12 trabalhos, visto a não especificação ou ainda

impossibilidade de calcular a média em 2 pesquisas estudadas. A média das medianas das áreas foi calculada em 9 dos 12 artigos, com valor de 92,4 cm², novamente indicando simetria entre os dados totais. Quanto à profundidade das lesões, dado essencial para análise tridimensional do projeto, somente 3 trabalhos permitiram o cálculo médio de seus casos, impedindo maiores comentários sobre o tópico.

Tabela 5 – Dimensões feridas

Autor	Área Média	Profundidade	
		Área Mediana	Profundidade Média
Bosque BA ³	84,2 cm ²	40 cm ²	0,3 cm
Bosque BA ¹⁶	2 cm ²	0,6 cm ²	x
Liden BA ¹⁸	3,01 cm ²	1,55 cm ²	x
Al Mousa RH ⁴	295,86 cm ²	295,86 cm ²	x
HSU A ¹⁷	X	X	X
Cormican MT ¹⁵	217,3 cm ²	210 cm ²	2 cm
Bohn GA ¹⁰	X	X	X
Chaffin AE ¹¹	50,4 cm ²	44 cm ²	X
Desvigne MN ¹⁴	37,27 cm ²	32 cm ²	X
Simcock JW ¹³	5,75 cm ²	5,75 cm ²	0,33 cm
Raizman R ⁹	20 cm ²	X	X
Chaffin AE ¹²	180,6 cm ²	202 cm ²	X

No estudo de Bosque BA et al.³ 100% dos pacientes obtiveram granulação completa com valor médio de 26 dias. As comorbidades apresentadas por essa população foram: Diabetes Mellitus tipo 1 (DB1) (2%) e 2 (66%), Hipertensão (34%),

Doença Arterial Periférica (54%), Doença Venosa Periférica (80%), Linfedema (22%), Fibrilação Atrial/Terapia anticoagulante (12%) e Doença Coronariana (8%). 48% dos achados desse estudo foram caracterizados como úlceras de pé diabético, sendo metade acometida por infecções necrotizantes de tecido mole. Houve a utilização da MEO isolada, partículas de MEO, e ambas. A MEO também foi utilizada como implante para reforçar o retalho. Além da utilização pós operatória de Terapia de Pressão Negativa em alguns pacientes. A técnica com retalhos é amplamente difundida, entretanto, é recorrente a incidência de infecções, deiscência principalmente em pacientes com diabetes, obesidade e insuficiência venosa (25-58% de complicações em feridas crônicas). Quando associado o retalho à MEO, os casos relatados tiveram cicatrização e se mantiveram assim após 6 meses de avaliação.¹⁴

Tradicionalmente produtos celulares ou baseados em tecidos só eram utilizados após 4 ou 8 semanas de falha do tratamento convencional, enquanto a MEO pode ser iniciada bem antes, além de ter a capacidade de ser facilmente aplicada. A facilidade é tanta que estudos discutem a possibilidade dos próprios pacientes, cuidadores e serviços de cuidado domésticos aplicarem em situações que permitam tal conduta.¹⁶

Enquanto outras matrizes extracelulares foram avaliadas em \$1000 a \$2000 por unidade, a MEO se apresenta no valor médio de \$8-12 por unidade, alterando a perspectiva financeira do tratamento desses materiais. Para os pacientes, houve uma economia de 20% relacionado ao tratamento da MEO em relação ao uso de um método bem estabelecido, o colágeno/celulose regenerada oxidada.¹⁶

A matriz de estômago ovino (MEO) se mostrou promissora no processo de regeneração tecidual e para auxiliar no processo de cicatrização. Foi observado, em alguns estudos, maior velocidade de cicatrização e regeneração tecidual na terapia que aplicou tal método, sendo questionado sua eficácia até para o tratamento de feridas mais desafiadoras.^{2,13} Outro método mais difundido para o tratamento de ferimentos é a utilização de celulose regenerada oxidada, que mesmo com seus benefícios terapêuticos apresentou eficácia menor quando comparada à MEO para o tratamento de úlceras de difícil controle, como as presentes nos pés diabéticos.^{2,13} Em processos de ferimentos crônicos, como o anteriormente citado, há alterações significativas nas interações da matriz extracelular, com desbalanço de metaloproteases e uma resposta inflamatória não controlada, o que lesa a matriz

extracelular nativa.^{2,7,16} Nesse sentido, a MEO proporciona uma estrutura muito similar a do tecido nativo, com moléculas associadas e retirada da maior parte dos componentes imunogênicos, além de ser completamente remodelada durante o processo de regeneração.⁷ Nos mesmos estudos que explicitaram esses dados, houve evidência do benefício da MEO para o tratamento de feridas crônicas de difícil terapia em pacientes acometidos com Diabetes.⁷

Outro estudo realizado associou prata à matriz (o uso desse metal em curativos de colágeno se mostrou citotóxico para fibroblastos), visto que o potencial antimicrobiano de amplo espectro se manteve nessa composição e não foi observado efeito citotóxico na pesquisa. Foi observada prevenção à formação de biofilme bacteriana, enquanto a estrutura da matriz extracelular manteve-se funcional e com capacidade de auxiliar na regeneração tecidual.²³

O uso da MEO foi investigado para vários fins, a exemplo do tratamento de úlceras, ferimentos em pacientes diabéticos e na associação com outros materiais com potencial antimicrobiano.^{2,7,13} Outra investigação foi realizada frente ao problema do tratamento de fístulas perianais criptoglandulares, em virtude do potencial risco de lesão do complexo esfíncteriano no procedimento invasivo cirúrgico. Foi utilizado um implante de fístula perianal composto de matriz de estômago ovino, em frente à necessidade de um material que tolerasse a contaminação bacteriana e contivesse o processo inflamatório local. A característica da MEO de ser bioabsorvível e propiciar a formação de um tecido vascularizado funcional permitiu a aplicação nesse contexto, de maneira que o estudo concluiu que essa terapia se demonstrou como um método clínico minimamente invasivo que obteve sucesso no tratamento fístulas perianais criptoglandulares.¹⁷

O tratamento de primeira linha para ferimentos de tecidos moles de membros inferiores é a abordagem padrão de ferimentos associada às terapias adjuvantes, como a terapia de pressão negativa; mas em casos de maior complexidade, com infecções profundas que requerem intervenção cirúrgica imediata, com possível exposição de estruturas vitais, o tratamento padrão é dificultado. Esse cenário favorece a progressão à amputação de membros inferiores se o tratamento não for efetivo, de maneira que as infecções necrotizantes de tecidos moles de membros inferiores chegam a uma mortalidade de 25% a 35%. Estruturas nobres, quando desnudas e desvitalizadas, muitas vezes carecem de vascularização efetiva e de

matriz extracelular para suportar um enxerto de pele de espessura parcial, para lidar com essa dificuldade, tradicionalmente reconstruções baseadas em retalhos locais ou livres são utilizadas com o intuito de fornecer cobertura imediata após tratar acometimentos infecciosos. Entretanto, essa conduta pode levar a tempo de procedimento cirúrgico prolongado, aumentar a morbidade da área doadora (não presente no uso de matriz dérmica) e há risco de falha do retalho.³

Os produtos baseados na MEO mostraram eficácia no tratamento de feridas crônicas (Imagem 1), procedimentos plásticos e de reconstrução e intervenções cirúrgicas em geral. ^{3,16,18,20}

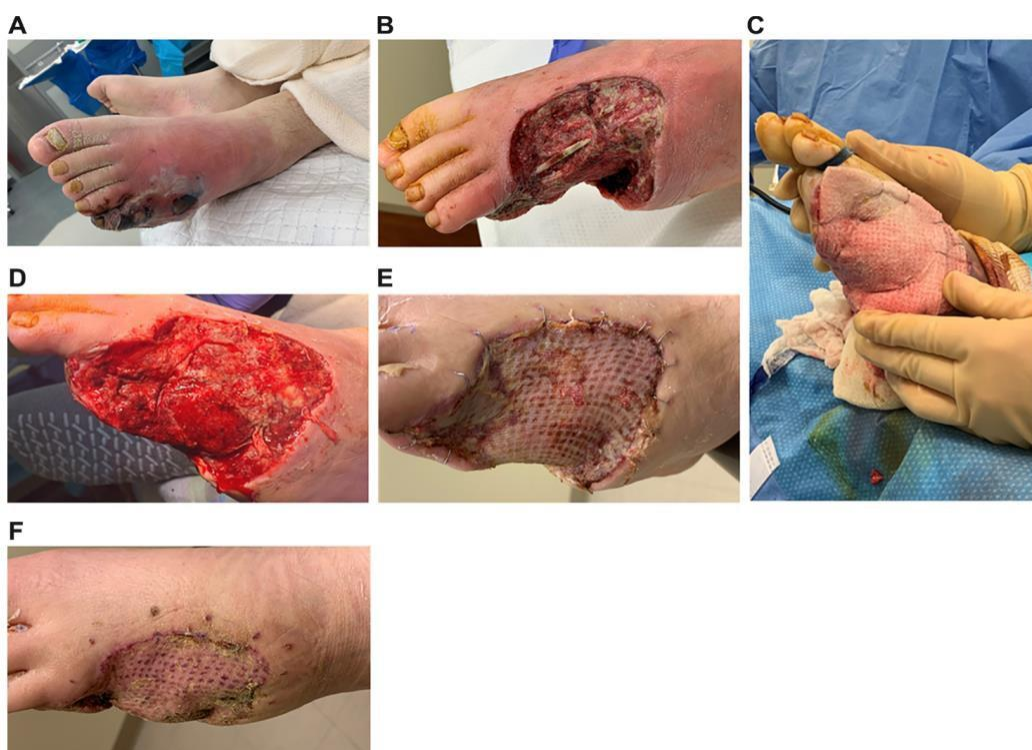


Figura 1 - Evolução de paciente de 70 anos com DB1 e Doença Vascular Periférica com Úlcera de Pé Diabético. A, infecção necrotizante de tecidos moles do quinto dedo esquerdo e metatarso. B, após debridamento. C, MEO em 5 camadas aplicada. D, 1 semana pós operatório. E, 1 semana após aplicação de enxerto de pele de espessura parcial. F, 8 semanas pós operatório.

Fonte: Bosque BA et al³

A aplicação da MEO também foi comparada com outras técnicas ou ainda em associação a elas. No estudo com maior amostragem realizado (n=1150) o tratamento de úlceras de pé diabético foi realizado ou com MEO ou com colágeno/celulose regenerada oxidada (CRO). Nessa amostra, o tratamento com a matriz teve um

processo curativo de cerca de 5.3 semanas mais rápido do que o CRO, além de uma mediana de fechamento de ferimento de 14.6 semanas, enquanto a CRO teve de 16,4 semanas. A própria característica das matrizes extracelulares descelularizadas de conter fibras colágenas tipo 1 e 3, proteínas secundárias, polissacarídeos, proteoglicanos é importante para o melhor desfecho observado nos estudos. A utilização da MEO gerou uma redução do tempo de fechamento da ferida na úlcera de cerca de 20% em relação ao CRO.¹⁶

Apesar dessas características animadoras, a matriz extracelular descelularizada é tratada como última escolha em tratamentos de feridas, dado seu custo elevado. No entanto, a MEO foge a esse padrão, visto que é a primeira matriz a ser amplamente acessível e aplicada por profissionais em diversos tratamentos de ferimentos.

A maioria dos estudos investigou o tratamento de Úlceras de pé diabético, tratamento desafiador e que está associado com prognósticos desfavoráveis, com custo financeiro elevado, estimado em \$3927 por Úlcera nos Estados Unidos, com estimativa de \$9 a 13 bilhões para o Sistema de Saúde dos EUA. Um estudo de 2014 estimou que o gasto direto do sistema de saúde brasileiro com Úlceras de Pés Diabéticos foi de \$361 milhões, sendo majoritariamente para pacientes ambulatoriais.⁵ Um estudo realizado na Suécia em 2002 relatou que Úlceras de Pés Diabéticos são de tratamento mais custoso que úlceras venosas na perna, tendo estudos que indicaram um custo por episódio de até 10.000 euros, de maneira que a evolução à amputação eleva significativamente os custos, podendo chegar a 38.007 dólares por amputação.^{24,25}

Somente nos Estados Unidos, o tratamento de feridas representa um gasto anual superior a 50 bilhões de dólares, com estimativa de 6.5 milhões de pessoas com feridas crônicas a qualquer momento.^{26,27} Um levantamento baseado no Reino Unido e Dinamarca estima que há 3 a 4 pessoas vivendo com uma ou mais feridas a cada mil indivíduos, com muitas se tornando crônicas.²⁷ Nesse mesmo trabalho, estimou-se que numa população de 1 milhão de pessoas, aproximadamente 3500 terão feridas, com 525 com ferida superior a 1 ano.²⁷

O aumento de gastos com o tratamento de feridas nos sistemas de saúde faz com que sejam desenvolvidas novas terapias como a MEO. As propriedades de

xenoinxertos de apresentar alta disponibilidade e potencialmente menor resposta a corpos estranhos superam essas principais dificuldades dos aloenxertos e autoenxertos. Foi desenvolvida um outro tipo de matriz extracelular, que ao invés de se basear no estômago de ovino, ela é desenvolvida a partir do mesotélio de suínos. Realizou-se, por seguinte, um estudo comparando as duas matrizes de mesotélio de suínos disponíveis comercialmente (Meso Biomatrix® e Puracol® Ultra ECM) em relação à MEO e à matriz de bexiga urinária suína (Endoform™, ovine forestomach e MatriStem®, porcine urinary bladder). A partir da análise dos dados, sendo eles: composição, resistência enzimática, citocompatibilidade e potencial angiogênico, a Meso Biomatrix e Endoform™ apresentaram maior presença de colágeno solúvel, e significativamente mais elastina que os outros materiais. Enquanto as outras matrizes apresentaram resistência à degradação por collagenase, a MEO teve a menor para essa enzima, entretanto, apresentou alta resistência à degradação por elastase. No estudo da penetração bacteriana, a MEO teve o menor número de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) após a primeira hora, mas após esse período, houve penetração bacteriana (*Escherichia Coli*). A celulose regenerada oxidada/colágeno também foi estudada, com os maiores valores de UFC em todas as horas e com análise histológica demonstrando menor consistência estrutural, de maneira que a MEO apresentou a maior preservação da arquitetura tecidual entre os estudos. As matrizes de mesotélio suíno e a MEO apresentaram redes de colágeno mais densas que as demais, mas uma mancha vermelha na análise pode ter representado um material celular ou de fibronectina residual para a MEO e uma matriz suína. Houve maior atividade dos monócitos para a celulose regenerada oxidada/colágeno, a porção papilar da MEO e a porção da Membrana Basal de um mesotélio suíno nos dias 1 e 2. Houve alta produção de TNF alfa no dia 1 para a celulose regenerada oxidada/colágeno, para a porção da membrana basal das 3 matrizes suínas e na porção papilar da MEO no dia 1.²⁶

Outra aplicabilidade das matrizes extracelulares se relaciona com queimaduras, apresentando proteínas com importante papel biológico na regeneração de lesões teciduais causadas por queimaduras. Esse achado pode explicar o efeito inibitório da MEO nas metaloproteínas, que contribuem para a cronicidade da ferida. A MEO tem propriedade, além das já citadas, de recrutar células

estromais mesenquimais, as quais apresentam papel substancial na regeneração de lesões por queimaduras por acelerar a epitelização, diferenciação e modulação inflamatória. Apesar da ainda pequena utilização da MEO para feridas, quando utilizada, tende a ser aplicada em tecidos moles, mas há evidências de melhores resultados para os pacientes em que houve sua aplicação em queimaduras, gerando cobertura imediata, formação de tecido de granulação e aceleração no processo de epitelização em queimaduras faciais.⁴

A engenharia de tecidos da MEO foi investigada, revelando que as fibrilas de colágeno sofrem mudanças de orientação, índice de orientação e extensão, dependendo da maneira com que as fibrilas estavam orientadas, quando a MEO foi colocada na direção das fibrilas de colágeno, imediatamente as fibrilas se tornaram mais orientadas e iniciaram a assumir tensão, influenciando na maneira com que os cirurgiões selecionam e aplicam a MEO.²⁸

4 CONCLUSÃO

Os estudos realizados demonstraram vantagens da utilização da Matriz de Estômago Ovino em diversos cenários terapêuticos com aceleração do processo de formação do tecido de granulação, tempo de fechamento da ferida e diminuição dos custos em relação à utilização de outras matrizes extracelulares. Foi observado facilidade na aplicação e manejo terapêutico. A falta de padronização para aplicação dessa matriz e os diferentes parâmetros utilizados para cada intervenção ainda exigem mais estudos sobre o tema e diretrizes bem estabelecidas para sua utilização rotineira.

REFERÊNCIAS

1. Smith MJ, Dempsey SG, Veale RW, Duston-Fursman CG, Rayner CAF, Javanapong C, Gerneke D, Dowling SG, Bosque BA, Karnik T, Jerram MJ, Nagarajan A, Rajam R, Jowsey A, Cutajar S, Mason I, Stanley RG, Campbell A, Malmstrom J, Miller CH, May BCH. Further structural characterization of ovine forestomach matrix and multi-layered extracellular matrix composites for soft tissue repair. J Biomater Appl. 2022 Jan;36(6):996-1010. doi: 10.1177/08853282211045770. Epub 2021 Nov 7. PMID: 34747247; PMCID: PMC8721687.

2. Brown M, Li J, Moraes C, Tabrizian M, Li-Jessen NYK. Decellularized extracellular matrix: New promising and challenging biomaterials for regenerative medicine. *Biomaterials*. 2022 Oct;289:121786. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121786. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36116171.

3. Bosque BA, Dowling SG, May BCH, Kaufman R, Zilberman I, Zolfaghari N, et al. Ovine Forestomach Matrix in the Surgical Management of Complex Lower-Extremity Soft-Tissue Defects: A Retrospective Multicenter Case Series. *Journal of the American Podiatric Medical Association* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Nov 1];113(3). Available from: <https://japmaonline.org/view/journals/apms/113/3/22-081.xml>

4. Al Mousa RH, Bosque BA, Dowling SG. Use of ovine forestomach matrix in the treatment of facial thermal burns. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Dec 12];34(4):E17–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797555/>

5. Toscano CM, Sugita TH, Rosa MQM, Pedrosa HC, Rosa RDS, Bahia LR. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan 8;15(1):89. doi: 10.3390/ijerph15010089. PMID: 29316689; PMCID: PMC5800188.

6. Lun S, Irvine SM, Johnson KD, Fisher NJ, Floden EW, Negron L, Dempsey SG, McLaughlin RJ, Vasudevamurthy M, Ward BR, May BC. A functional extracellular matrix biomaterial derived from ovine forestomach. *Biomaterials*. 2010 Jun;31(16):4517-29. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.02.025. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20226520.

7. Liden BA, May BC. Clinical outcomes following the use of ovine forestomach matrix (endoform dermal template) to treat chronic wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2013 Apr;26(4):164-7. doi: 10.1097/01.ASW.0000428862.34294.d4. PMID: 23507693.

8. Street M, Thambyah A, Dray M, Amirapu S, Tuari D, Callon KE, McIntosh JD, Burkert K, Dunbar PR, Coleman B, Cornish J, Musson DS. Augmentation with an ovine forestomach matrix scaffold improves histological outcomes of rotator cuff repair in a rat model. *J Orthop Surg Res*. 2015 Oct 20;10:165. doi: 10.1186/s13018-015-0303-8. PMID: 26482900; PMCID: PMC4615320.

9. Raizman R, Hill R, Woo K. Prospective Multicenter Evaluation of an Advanced Extracellular Matrix for Wound Management. *Adv Skin Wound Care*. 2020 Aug;33(8):437-444. doi: 10.1097/01.ASW.0000667052.74087.d6. PMID: 32472774.

10. Bohn GA, Chaffin AE. Extracellular matrix graft for reconstruction over exposed structures: a pilot case series. *J Wound Care*. 2020 Dec 2;29(12):742-749. doi: 10.12968/jowc.2020.29.12.742. PMID: 33320746.

11. Chaffin AE, Dowling SG, Kosyk MS, Bosque BA. Surgical reconstruction of pilonidal sinus disease with concomitant extracellular matrix graft placement: a case series. *J Wound Care*. 2021 Jul 1;30(Sup7):S28-S34. doi: 10.12968/jowc.2021.30.Sup7.S28. PMID: 34256587.

12. Chaffin AE, Buckley MC. Extracellular matrix graft for the surgical management of Hurley stage III hidradenitis suppurativa: a pilot case series. *J Wound Care*. 2020 Nov 2;29(11):624-630. doi: 10.12968/jowc.2020.29.11.624. PMID: 33175626.
13. Simcock JW, Than M, Ward BR, May BCH. Treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with ovine forestomach matrix. *Journal of Wound Care* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2023 Apr 11];22(7):383–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24159661/>
14. Desvigne MN, Bauer K, Holifield K, Day K, Gilmore D, Wardman AL. Case Report: Surgical Closure of Chronic Soft Tissue Defects Using Extracellular Matrix Graft Augmented Tissue Flaps. *Front Surg*. 2021 Jan 26;7:559450. doi: 10.3389/fsurg.2020.559450. PMID: 33575271; PMCID: PMC7871006.
15. Cormican MT, Creel NJ, Bosque BA, Dowling SG, Rideout PP, Vassy WM. Ovine Forestomach Matrix in the Surgical Management of Complex Volumetric Soft Tissue Defects: A Retrospective Pilot Case Series. *Eplasty*. 2023 Sep 27;23:e66. PMID: 38045101; PMCID: PMC10690777.
16. Bosque BA, Frampton C, Chaffin AE, Bohn GA, Woo K, DeLeonardis C, Lepow BD, Melin MM, Madu T, Dowling SG, May BCH. Retrospective real-world comparative effectiveness of ovine forestomach matrix and collagen/ORC in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2022 May;19(4):741-753. doi: 10.1111/iwj.13670. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34363311; PMCID: PMC9013592.
17. Hsu A, Schlidt K, D'Adamo CR, Bosque BA, Dowling SG, Wolf JH. Surgical management of perianal fistula using an ovine forestomach matrix implant. *Tech Coloproctol*. 2023 Sep;27(9):769-774. doi: 10.1007/s10151-023-02809-y. Epub 2023 May 3. PMID: 37133736; PMCID: PMC10404168.
18. Liden BA, May BCH. Clinical Outcomes Following the Use of Ovine Forestomach Matrix (Endoform Dermal Template) to Treat Chronic Wounds. *Advances in Skin & Wound Care*. 2013 Apr;26(4):164–7.
19. Overbeck N, Beierschmitt A, May BC, Qi S, Koch J. In-Vivo Evaluation of a Reinforced Ovine Biologic for Plastic and Reconstructive Procedures in a Non-human Primate Model of Soft Tissue Repair. *Eplasty*. 2022 Sep 14;22:e43. PMID: 36160663; PMCID: PMC9490877.
20. Lullove EJ. Use of Ovine-based Collagen Extracellular Matrix and Gentian Violet/Methylene Blue Antibacterial Foam Dressings to Help Improve Clinical Outcomes in Lower Extremity Wounds: A Retrospective Cohort Study. *Wounds*. 2017 Apr;29(4):107-114. PMID: 28448264.
21. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49(1):35-43. doi: 10.1159/000339613. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22797712.
22. Ozgok Kangal MK, Regan JP. Wound Healing. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30571027.

23. Karnik T, Dempsey SG, Jerram MJ, Nagarajan A, Rajam R, May BCH, Miller CH. Ionic silver functionalized ovine forestomach matrix - a non-cytotoxic antimicrobial biomaterial for tissue regeneration applications. *Biomater Res*. 2019 Feb 22;23:6. doi: 10.1186/s40824-019-0155-0. PMID: 30834142; PMCID: PMC6387525. 23.
24. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care*. 2009 Apr;18(4):154-161. doi: 10.12968/jowc.2009.18.4.41607. PMID: 19349935.
25. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, Gottrup F, Gurtner GC, Longaker MT. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009 Nov-Dec;17(6):763-71. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x. PMID: 19903300; PMCID: PMC2810192.
26. Capella-Monsonís H, Tilbury MA, Wall JG, Zeugolis DI. Porcine mesothelium matrix as a biomaterial for wound healing applications. *Mater Today Bio*. 2020 May 17;7:100057. doi: 10.1016/j.mtbio.2020.100057. PMID: 32577613; PMCID: PMC7305392.
27. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J*. 2016 Jul;13 Suppl 2(Suppl 2):5-15. doi: 10.1111/iwj.12623. PMID: 27460943; PMCID: PMC7949725.
28. Sizeland KH, Wells HC, Kelly SJR, Nesdale KE, May BCH, Dempsey SG, Miller CH, Kirby N, Hawley A, Mudie S, Ryan T, Cookson D, Haverkamp RG. Resposta Fibril de Colágeno à Tensão em Andaimos de Ovinos para Engenharia de Tecidos. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Oct 9;3(10):2550-2558. doi: 10.1021/acsbomaterials.7b00588. Epub 2017 5 de setembro. PMID: 33465911.

R318a

Reiter, Marco Antônio Moreira.

Associação entre o uso de mídias sociais e procedimentos estéticos em estudantes universitários / Marco Antônio Moreira Reiter, Lucca Pereira Bozelli. – São Paulo, 2024.

23 p. : il., Color.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Colombo de Souza.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Saúde mental. 2. Procedimento estético. 3. Cirurgia plástica. 4. Auto estima. 5. Estudante universitário. I. Bozelli, Lucca Pereira. II. Souza, Patrícia Colombo de, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 701.17

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado _____

realizado pelo(s) aluno(s) _____

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. _____

Assinatura do Orientador do Trabalho

Cláudia Mingrone
Gustavo Narchi
Isadora Beani
Vitoria Toledo

A OBESIDADE COMO FATOR PREDISPONENTE PARA A PUBERDADE PRECOCE

São Paulo
2024

Cláudia Mingrone
Gustavo Narchi
Isadora Beani
Vitoria Toledo

A OBESIDADE COMO FATOR PREDISPONENTE PARA A PUBERDADE PRECOCE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.
Orientador(a) Prof. Ma. Myllene
Bossolani Galloro.

São Paulo
2024



M618o

Mingrone, Cláudia.

A obesidade como fator predisponente para a puberdade precoce /
Cláudia Mingrone...[et al] - 2024.

42 p. : il., color.

Orientador: Prof. Dra. Myllene Bossolani Galloro.

TCC Graduação. (Curso Superior Medicina) - Universidade Santo
Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Obesidade. 2. Puberdade precoce. 3. Obesidade infantil. I. Gabriel, Gustavo Narchi. II. Beani, Isadora Vellozo. III. Toledo, Vitoria Rodrigues. IV. Galloro, Myllene Bossolani. V. Universidade Santo Amaro. VI. Título.

CDD 616.39|

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Cláudia Mingrone, Gustavo Narchi Gabriel, Isadora Vellozo Beani e Vitoria Rodrigues Toledo.

A OBESIDADE COMO FATOR PREDISPONENTE PARA A PUBERDADE PRECOCE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Ma. Myllene Bossolani Galloro.

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Orientador

Prof. Dr. _____
Avaliador

Prof. Dr. _____
Avaliador

Conceito Final

Cláudia Mingrone, Gustavo Narchi Gabriel, Isadora Vellozo Beani, Vitória Rodrigues Toledo, Myllene Bossolani Galloro. *A OBESIDADE COMO FATOR PREDISPONENTE PARA A PUBERDADE PRECOCE*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

Introdução: A obesidade em crianças e adolescentes é um problema crescente de saúde pública, associado a complicações de saúde, como o desenvolvimento de puberdade precoce. Este trabalho buscou avaliar a relação entre obesidade infantil e puberdade precoce, destacando diferenças entre os sexos, principais consequências da puberdade precoce associada à obesidade e estratégias de prevenção e tratamento. **Método:** Trata-se de revisão narrativa da literatura, utilizando bases de dados como PubMed para artigos publicados entre 2020 e 2024. **Resultados e Discussão:** Identificamos uma associação sólida e consistente entre obesidade e início precoce da puberdade, particularmente em meninas, com o IMC elevado sendo um marcador importante. Estudos destacaram o papel dos hormônios leptina e insulina, estimulados pelo excesso de tecido adiposo, na ativação de vias hormonais que promovem o desenvolvimento puberal precoce. A obesidade está associada ao desenvolvimento precoce de características sexuais secundárias devido a desequilíbrios metabólicos e hormonais. Intervenções precoces, incluindo melhorias na dieta e aumento da atividade física, são fundamentais para mitigar o risco de puberdade precoce. **Conclusão:** A necessidade de abordagens para tratamentos personalizados e a realização de estudos longitudinais são essenciais para aprofundar nosso entendimento dos mecanismos que relacionam a obesidade e a puberdade precoce, possibilitando assim o desenvolvimento de políticas de saúde pública mais efetivas. Estudos como este corroboram para progressos na prática clínica e para a formulação de estratégias de saúde pública, visando combater esse significativo desafio de saúde.

Palavras-chave: Obesidade. Puberdade precoce. Obesidade infantil.

ABSTRACT

Introduction: Childhood and adolescent obesity is an increasing public health issue linked to health complications, including the development of early puberty. This study aimed to evaluate the relationship between childhood obesity and early puberty, highlighting sex-specific differences, the main consequences of early puberty associated with obesity, and prevention and treatment strategies. **Methods:** This study is a narrative literature review, utilizing databases such as PubMed for articles published between 2020 and 2024. **Results and Discussion:** A solid and consistent association was identified between obesity and the early onset of puberty, particularly in girls, with elevated BMI serving as an important marker. Studies emphasized the roles of leptin and insulin, hormones stimulated by excess adipose tissue, in activating hormonal pathways that promote early pubertal development. Obesity is associated with the early development of secondary sexual characteristics due to metabolic and hormonal imbalances. Early interventions, including dietary improvements and increased physical activity, are essential for reducing the risk of early puberty. **Conclusion:** The need for personalized treatment approaches and longitudinal studies is essential for deepening our understanding of the mechanisms linking obesity and early puberty, thus enabling the development of more effective public health policies. Studies like this contribute to advances in clinical practice and the formulation of public health strategies aimed at combating this significant health challenge.

Keywords: Obesity, Early puberty, Childhood obesity.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. METODOLOGIA.....	11
2.1. Tipo de Pesquisa.....	11
2.2 Local de pesquisa	12
2.3 Sujeitos da pesquisa/ amostragem.....	12
2.3.1 Critérios éticos.....	12
2.4 Critérios de inclusão e exclusão	12
2.4.1 Critérios de inclusão	12
2.4.2 Critérios de exclusão	12
2.5 Descrição da coleta de dados	12
2.6 Variáveis de estudo	12
2.7 Organização do estudo	13
2.8 Instrumento de coleta de dados.....	13
2.9 Análise dos dados	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4. CONCLUSÃO	18
MATERIAL SUPLEMENTAR	19
REFERÊNCIAS.....	26

MINGRONE, Cláudia¹
GABRIEL, Gustavo Narchi²
BEANI, Isadora Vellozo³
TOLEDO, Vitória Rodrigues⁴
GALLORO, Myllene Bossolai⁵

RESUMO

Introdução: A obesidade em crianças e adolescentes é um problema crescente de saúde pública, associado a complicações de saúde, como o desenvolvimento de puberdade precoce. Este trabalho buscou avaliar a relação entre obesidade infantil e puberdade precoce, destacando diferenças entre os sexos, principais consequências da puberdade precoce associada à obesidade e estratégias de prevenção e tratamento. **Métodos:** Trata-se de revisão narrativa da literatura, utilizando bases de dados como PubMed para artigos publicados entre 2020 e 2024. **Resultados e Discussão:** Identificamos uma associação sólida e consistente entre obesidade e início precoce da puberdade, particularmente em meninas, com o IMC elevado sendo um marcador importante. Estudos destacaram o papel dos hormônios leptina e insulina, estimulados pelo excesso de tecido adiposo, na ativação de vias hormonais que promovem o desenvolvimento puberal precoce. A obesidade está associada ao desenvolvimento precoce de características sexuais secundárias devido a desequilíbrios metabólicos e hormonais. Intervenções precoces, incluindo melhorias na dieta e aumento da atividade física, são fundamentais para mitigar o risco de puberdade precoce. **Conclusão:** A necessidade de abordagens para tratamentos personalizados e a realização de estudos longitudinais são essenciais para aprofundar nosso entendimento dos mecanismos que relacionam a obesidade e a puberdade precoce, possibilitando assim o desenvolvimento de políticas de saúde pública mais efetivas. Estudos como este corroboram para progressos na prática clínica e para a formulação de estratégias de saúde pública, visando combater esse significativo desafio de saúde.

Palavras-chave: Obesidade, Puberdade precoce, Obesidade infantil.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. claudia.mingrone@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. gunarchig@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. isadoravbeani@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. vitoriatoledo@gmail.com

⁵ Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal de São Paulo. myllene3@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Childhood and adolescent obesity are an increasing public health issue linked to health complications, including the development of early puberty. This study aimed to evaluate the relationship between childhood obesity and early puberty, highlighting sex-specific differences, the main consequences of early puberty associated with obesity, and prevention and treatment strategies. **Methods:** This study is a narrative literature review, utilizing databases such as PubMed for articles published between 2020 and 2024. **Results and Discussion:** A solid and consistent association was identified between obesity and the early onset of puberty, particularly in girls, with elevated BMI serving as an important marker. Studies emphasized the roles of leptin and insulin, hormones stimulated by excess adipose tissue, in activating hormonal pathways that promote early pubertal development. Obesity is associated with the early development of secondary sexual characteristics due to metabolic and hormonal imbalances. Early interventions, including dietary improvements and increased physical activity, are essential for reducing the risk of early puberty. **Conclusion:** The need for personalized treatment approaches and longitudinal studies is essential for deepening our understanding of the mechanisms linking obesity and early puberty, thus enabling the development of more effective public health policies. Studies like this contribute to advances in clinical practice and the formulation of public health strategies aimed at combating this significant health challenge.

Keywords: Obesity, Early puberty, Childhood obesity.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade tem um impacto profundo em crianças e adolescentes. Em primeiro lugar, crianças com obesidade estão expostas a complicações interrelacionadas, como alterações metabólicas, doenças cardiovasculares, complicações ortopédicas e distúrbios psicossociais; em segundo lugar, as crianças afetadas têm um risco cinco vezes maior de permanecerem obesas quando adultas, influenciando a longevidade adulta¹. Entre 1975 e 2016 por exemplo, a prevalência mundial em crianças e adolescentes de 2 a 18 anos aumentou de 0,7% para 5,6% em meninas e de 0,9% para 7,8% em meninos². Esse dado demonstra que o sobrepeso infantil é um importante problema de saúde pública em todo o mundo³.

O mecanismo patogênico da obesidade é multifatorial, ou seja, pode estar atrelado a fatores genéticos e fatores ambientais; no entanto, a principal causa da obesidade infantil é um balanço energético positivo devido ao aumento da ingestão calórica e à redução do gasto energético, típico do sedentarismo¹. Nesse caso, a inatividade física tem aumentado muito, devido à evolução da tecnologia, as crianças passam a fazer menos exercícios e atividades recreativas ao ar livre, em troca de jogar ou assistir em seus tablets/vídeos-games². Como a principal causa desses problemas globais de saúde é potencialmente reversível, grandes esforços de pesquisa foram realizados para analisar os fatores que levam a um balanço energético positivo e definir estratégias potenciais para crianças e suas famílias manterem um estilo de vida saudável¹.

A puberdade é caracterizada pelo crescimento dos órgãos reprodutivos, alargamento da característica sexual secundária, taxa de crescimento acelerada e incidência de menarca nas mulheres, que é causada pela secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Se esse processo ocorre em meninas antes dos 8 anos e em meninos antes dos 9 anos, ocorre puberdade precoce central (PPC), que está associada ao aumento da taxa de crescimento e aceleração da idade óssea⁴. Importante ressaltar, que a relação entre obesidade e puberdade precoce central (PCC) tem sido confirmada há muito tempo, no entanto, os mecanismos subjacentes a essa associação permanecem indefinidos³.

Embora o GnRH seja responsável pela secreção de LH e FSH, os quais estimulam as gônadas a produzir hormônios sexuais (testosterona, estrogênio e progesterona), esse estímulo hormonal em excesso pode afetar negativamente o desenvolvimento físico, emocional e saudável da criança². Dados comprovam que a terapia com GnRHa é somente útil para o bloqueio adequado da puberdade, e o desenvolvimento puberal podendo ser restaurado com a descontinuação da terapia com GnRHa⁵.

Estudos epidemiológicos recentes demonstraram uma associação entre a

obesidade infantil e um maior risco de vários tipos de câncer na idade adulta, como leucemia, doença de Hodgkin, câncer colorretal e câncer de mama. A obesidade pediátrica gera comorbidades em diversos sistemas do organismo, afetando o meio endócrino, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, renal e outros. Síndrome do ovário policístico, diabetes mellitus do tipo II, dislipidemia, síndrome metabólica e puberdade precoce central são algumas das consequências do excesso de gordura precoce¹.

Evidências recentes sugerem uma ligação entre o aumento da prevalência da obesidade infantil e o avanço da idade da puberdade, especialmente em meninas, mas possivelmente também em meninos. Esse fenômeno, cuja base molecular permanece parcialmente desvendada, é o reflexo da forte influência de estímulos nutricionais e metabólicos sobre os centros hipotalâmicos que regem o início da puberdade⁶.

No Brasil, 9,4% das meninas e 12,4% dos meninos são considerados obesos de acordo com os critérios adotados pela OMS para classificação da obesidade infantil⁷; além disso, estima-se que 6,4 milhões de crianças brasileiras têm excesso de peso⁸. Outrossim, a OMS e o Atlas Mundial da Obesidade, preconizam que o Brasil estará na quinta posição do ranking de países com crianças e adolescentes obesas até 2030, evidenciando a gravidade e universalidade dessa condição⁹.

Visto que a obesidade é um problema mundial, o trabalho traz uma revisão de literatura do tema, de modo a viabilizar a melhor compreensão deste panorama, para que possam ser determinadas novas abordagens para os pacientes e suas eventuais queixas, adequando então, o tratamento para promover a melhor saúde possível. A falta de entendimento desse contexto, por sua vez, poderia acarretar na assistência médica inadequada, bem como agravar estigmas que acompanham a obesidade, e por se tratar de crianças, pode desencadear possíveis agravos na saúde mental em decorrência desse preconceito. Assim, reunindo os dados dos trabalhos selecionados, viabiliza-se a compreensão mais ampla da questão, beneficiando os profissionais de saúde e os pacientes.

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre puberdade precoce e obesidade infantil, bem como os impactos dessa associação. Buscou-se compreender se essa relação se manifesta de forma diferente entre os sexos, identificando as principais consequências da obesidade infantil na puberdade precoce e delimitar as estratégias mais eficazes para prevenção e tratamento da obesidade infantil.

2. METODOLOGIA

2.1. Tipo de Pesquisa

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura de publicações feitas em periódicos, a qual se propôs analisar e escrever a respeito da obesidade infantil e a sua relação com a puberdade precoce, bem como as principais estratégias na prevenção e tratamento.

2.2 Local de pesquisa

A pesquisa foi realizada a partir da base de dados online do PubMed.

2.3 Sujeitos da pesquisa/ amostragem

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, nos idiomas inglês e português, no período de 2020 a 2024, utilizando os descritores “(precocious puberty) and (obesity)”. Os artigos foram selecionados segundo os critérios descritos abaixo:

2.3.1 Critérios éticos

Essa pesquisa dispensou, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

2.4 Critérios de inclusão e exclusão

2.4.1 Critérios de inclusão

- Foram inclusos estudos de revisão de literatura, casos clínicos, epidemiológicos, estudos de intervenção;
- Período de publicação: 2020 a maio de 2024.

2.4.2 Critérios de exclusão:

- Foram excluídos estudos que forem realizados em adultos adolescentes e idosos;
- Artigos anteriores a 2020 foram descartados;
- Artigos cujo arquivo não estava disponível para leitura na íntegra.

2.5 Descrição da coleta de dados

Realizou-se uma pesquisa na plataforma PubMed com os descritores "obesidade" e "puberdade precoce", da qual foram excluídos estudos realizados em adolescentes e idosos.

2.6 Variáveis de estudo

Nos artigos científicos separados, foram analisadas a relação entre puberdade precoce e excesso de peso em diferentes sexos, consequências da puberdade precoce, bem como estratégias de tratamento e prevenção.

2.7 Organização do estudo

Após a realização da pesquisa, para uma melhor seleção dos artigos eles foram tabelados em planilha desenvolvida em software Excel, ver material suplementar.

2.8 Instrumento de coleta de dados

Os instrumentos de coleta de dados utilizados nessa pesquisa, contemplaram: a plataforma de artigos científicos (PUBMED), o uso de operadores booleanos e palavras-chaves, além de filtros e limitadores como critérios de busca, já mencionados anteriormente.

2.9 Análise dos dados

Cada membro deste grupo de pesquisa ficou responsável pela leitura e seleção de aproximadamente 44 artigos, tendo em vista uma busca prévia que mostrou a existência de 178 artigos na base de dados selecionada. Os critérios para seleção serão os mesmos para todos os integrantes e foram elencados anteriormente. Sendo feita uma triagem em duas etapas:

- Etapa 1: avaliação do título e resumo do artigo. Artigos que claramente não atendem aos critérios de inclusão são excluídos nesta etapa.
- Etapa 2: leitura na íntegra do artigo. Nesta etapa, ocorre a verificação se os artigos realmente atendem aos critérios de inclusão.

Cada revisor manteve um registro das decisões tomadas para cada artigo, indicando se ele foi incluído ou excluído e os motivos para a decisão na tabela que contém as informações pertinentes aos estudos. Isso ajudou a garantir a transparência e permitiu a revisão das decisões, quando necessário.

O fluxograma para seleção dos artigos seguiu o modelo abaixo:

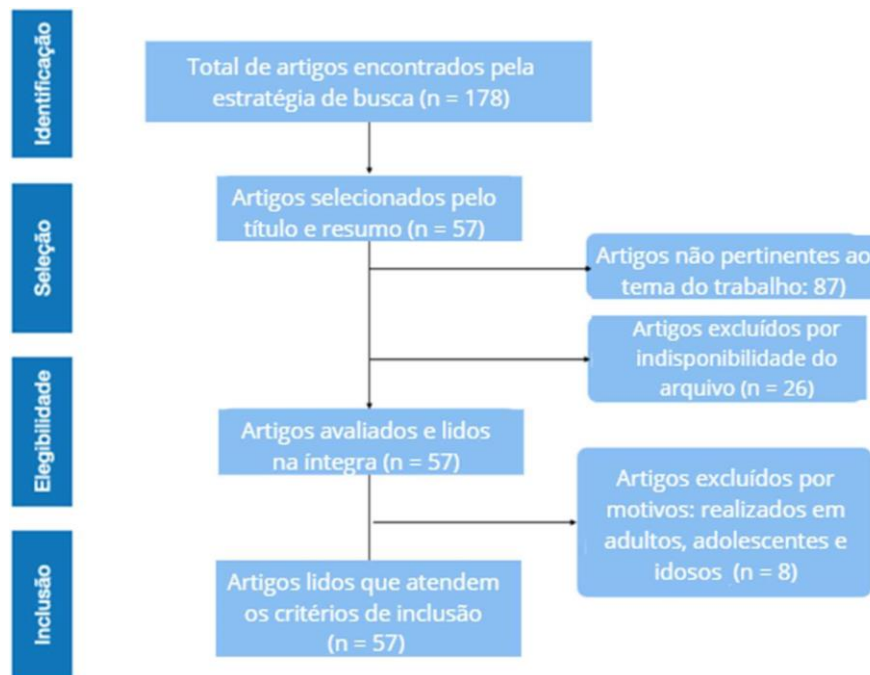


Figura 1: Fluxograma seleção de artigos (fonte: os autores).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise integrada dos artigos destaca a complexa relação entre a obesidade e o início precoce da puberdade, com implicações profundas que variam de alterações metabólicas e hormonais a fatores genéticos e ambientais. Revelam uma relação consistente entre obesidade e início precoce da puberdade, destacando-se alterações metabólicas e hormonais significativas como influenciadores e mediadores, principalmente em meninas, como apontado nos estudos de Zhang et al.¹⁰ e Yu et al.¹¹.

Os estudos também enfatizam a importância de avaliar regularmente o IMC em consultas pediátricas, pois alterações nos níveis de leptina e insulina, estimuladas pelo sobrepeso, podem ativar vias hormonais que levam à maturação óssea e ao desenvolvimento precoce¹². O percentual de gordura também é destacado como um marcador relevante, mostrando que um aumento de 1% no percentual de gordura corporal pode antecipar o início da puberdade em meninas por aproximadamente uma semana, conforme um estudo publicado no Turk Pediatr Ars¹³ e outro estudo de Huang.¹² Além de explorar os hormônios na fisiopatologia, também são objetos de investigação no tratamento da puberdade precoce; o uso de agonistas do GnRH tem sido confirmado como padrão ouro para pacientes com disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, sendo os resultados mais positivos quanto antes for feito o diagnóstico.¹³

A alimentação tem um papel significativo, onde alterações no microbioma intestinal, induzidas por dietas ricas em gorduras durante a lactação podem levar à puberdade precoce. Esta descoberta sugere uma conexão entre a nutrição materna, a saúde intestinal das crianças e o início da puberdade.¹⁴

Os estudos também abordam as diferenças nas respostas à puberdade precoce entre os sexos. Estas descobertas enfatizam a necessidade de uma abordagem multifatorial na pesquisa, considerando predisposições genéticas e fatores ambientais como a exposição a disruptores endócrinos.^{10, 11}

Os estudos destacam ainda que a obesidade leva ao desenvolvimento precoce das características sexuais secundárias, com crianças obesas (obesidade por mais de 3 anos) geralmente sendo mais altas na infância, mas atingindo alturas semelhantes às de seus pares não obesos até o final da puberdade. Além disso, as meninas obesas mostraram desenvolvimento mamário precoce e nos meninos obesos observou-se diferenças no desenvolvimento testicular a partir dos 8,5 anos.¹¹ O estudo de Calcaterra et al.¹⁵ constatou que dietas ricas em gordura pode antecipar a puberdade, alterando as vias bioquímicas e o status pró-inflamatório, ativando o eixo hipotálamo-pituitária-gonadal.

Da mesma forma, Durá-Travé e Gallinas-Victoriano¹⁶ discutem as alterações hormonais observadas em meninas obesas no início da puberdade, indicando níveis significativamente mais altos de leptina, insulina e andrógenos, que imitam condições como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), como hiperinsulinemia e resistência à insulina. Isso reflete uma maturidade hormonal precoce que precede as mudanças puberais visíveis. Estudos identificaram que a puberdade precoce em meninos obesos pode variar, sugerindo diferenças nos mecanismos hormonais e metabólicos entre os sexos.¹⁵ A investigação sobre os metabolitos endógenos em meninas obesas sublinha a complexidade das interações metabólicas que influenciam o início da puberdade.¹⁷

Adicionalmente, um novo estudo introduziu um método diagnóstico baseado em características clínicas e análise de amostras sanguíneas para detectar a puberdade precoce central em meninas, oferecendo uma abordagem menos invasiva e minimizando o desconforto das múltiplas coletas de sangue. Este estudo também ressaltou a conexão entre a adiposidade infantil e o risco de desenvolvimento precoce, sugerindo que trajetórias de rápido aumento na adiposidade estão ligadas a um maior risco da condição e sublinhando a importância de promover uma adiposidade saudável desde a infância como medida preventiva.

A revisão de Yu et al.¹¹ sugere que tanto predisposições genéticas quanto fatores ambientais, como dieta e exposição a disruptores endócrinos, desempenham papéis no momento da puberdade. Isso reforça a importância de considerar uma abordagem multifatorial ao estudar as ligações entre obesidade e puberdade. Os achados mostram a importância de intervenções precoces para controlar e minimizar

a obesidade em crianças com o objetivo de prevenir ou retardar o desenvolvimento puberal precoce. Tais estratégias podem incluir melhorias na qualidade de vida das crianças como nutrição adequada, prática de atividade física, e eventuais abordagens médicas para corrigir os desequilíbrios metabólicos observados em crianças obesas.

Finalmente, é evidenciada a necessidade de tratamentos mais personalizados, que considerem tanto o perfil genético quanto metabólico das crianças, para intervir de maneira eficaz na obesidade e nos desequilíbrios hormonais associados à puberdade precoce. Há uma necessidade evidente de estudos longitudinais mais robustos que explorem os mecanismos subjacentes que ligam a obesidade ao início precoce da puberdade, incluindo avaliações detalhadas do desenvolvimento físico e hormonal, bem como a consideração de fatores genéticos e ambientais.

Os artigos revisados oferecem uma visão aprofundada sobre a complexa relação entre obesidade e puberdade precoce, demonstrando múltiplas facetas que vão desde o impacto hormonal e metabólico até o papel dos fatores genéticos e ambientais. Os estudos convergem sobre o impacto da obesidade na aceleração da puberdade em meninas, com mecanismos hormonais e metabólicos. Além disso, estes estudos enfatizam a importância de abordagens integradas e individualizadas para o tratamento e prevenção da puberdade precoce associada à obesidade.

A obesidade é consistentemente associada com o início precoce da puberdade, principalmente devido a alterações metabólicas e hormonais que ocorrem em crianças com sobrepeso. O Índice de Massa Corporal (IMC) elevado em crianças é um indicador comum dessa relação, com estudos mostrando que crianças obesas tendem a iniciar a puberdade mais cedo do que aquelas com peso normal. Especificamente, meninas obesas apresentam um desenvolvimento mamário precoce e os meninos obesos exibem alterações no desenvolvimento testicular. Em um dos estudos, as meninas que apresentaram puberdade precoce aos 6 e 7 anos tinham IMC médio de 17,71kg/m², equivalente ao percentil 50 de uma menina sem puberdade precoce de 11 anos de idade.

Além do IMC, alterações nos níveis de hormônios como leptina e insulina, que são elevados em crianças obesas, contribuem significativamente para a puberdade precoce. Estes hormônios estimulam vias que levam ao desenvolvimento precoce por meio da maturação óssea, acelerada por essas substâncias, e do aumento da produção de estrogênio.

A idade óssea avançada em crianças obesas também é um marcador crítico, evidenciando a aceleração do desenvolvimento esquelético induzida por estes desequilíbrios hormonais. Além disso, a idade óssea se mostrou importante na prevenção da puberdade precoce, já que sua maturação está associada à puberdade por vias hormonais, estimulando a produção do GH. O aumento da produção do

estrogênio e da aromatização de andrógenos em estrogênio no tecido adiposo aumentado também contribui de forma significativa para que a puberdade precoce ocorra nas meninas obesas.

Ademais, um estudo longitudinal realizado em Taiwan em 2018¹² mostrou também o impacto do percentual de gordura corporal na puberdade precoce (BFP); o aumento de 1% está associado a um início mais precoce da puberdade em meninas. Foi observado que meninas com BFP mais alto, entraram na puberdade 1 ano antes daquelas com níveis mais baixos de gordura, podendo, portanto, ser o BFP um marcador importante para puberdade precoce.

O impacto da dieta, especialmente durante períodos críticos como a lactação, também é destacado como um fator importante. Alterações no microbioma intestinal devido à dieta materna rica em gorduras podem levar à puberdade precoce, sugerindo que a nutrição tem um papel fundamental tanto na prevenção quanto no tratamento desta condição. Fatores como o uso excessivo de antibióticos e o aumento do consumo de carne como potenciais influências para a puberdade precoce também foram apontados.

Os achados mostram a importância de intervenções precoces para controlar e minimizar a obesidade em crianças com o objetivo de prevenir ou retardar o desenvolvimento puberal precoce. Tais estratégias podem incluir melhorias na qualidade de vida das crianças como nutrição adequada, prática de atividade física, e eventuais abordagens médicas para corrigir os desequilíbrios metabólicos observados em crianças obesas

Os estudos também enfatizam a importância de intervenções precoces para controlar e minimizar a obesidade em crianças, com o objetivo de prevenir ou retardar o desenvolvimento puberal precoce. Essas intervenções podem incluir a melhoria na qualidade de vida, como nutrição adequada e prática de atividade física, além de abordagens médicas para corrigir desequilíbrios metabólicos observados nas crianças obesas.

Ainda, a ansiedade dos pais e o estresse emocional das famílias relacionadas ao desenvolvimento puberal pode levar a consultas médicas desnecessárias. Assim, educar adequadamente pais e profissionais de saúde sobre os estágios normais de desenvolvimento puberal pode ajudar a reduzir essa ansiedade, evitando o custo econômico associado a avaliações médicas desnecessárias.

Em resumo, essas análises e discussões sublinham a complexidade da interação entre obesidade e puberdade precoce, ressaltando a necessidade de abordagens de tratamento personalizadas, que considerem tanto o perfil genético quanto metabólico das crianças, para intervir de maneira eficaz na obesidade e nos desequilíbrios hormonais associados à puberdade precoce. Ademais, são necessários mais estudos para compreender os mecanismos patofisiológicos

específicos pelos quais a obesidade influencia diferentemente a puberdade em meninos e meninas. A exemplo disso, o desenvolvimento de estudos longitudinais, com desenvolvimento físico e hormonal, e considerando fatores genéticos e ambientais, que acompanhem crianças desde a infância até a adolescência. Esses estudos auxiliariam a descobrir como intervenções precoces podem alterar os impactos da obesidade no desenvolvimento puberal. Além disso, se faz primordial, explorar as relações em diferentes contextos clínicos e populações. Essas descobertas têm implicações importantes para o manejo clínico e políticas de saúde pública relacionadas à obesidade infantil e ao desenvolvimento puberal precoce.

4. CONCLUSÃO

As análises dos artigos revisados nos ofereceram uma visão profunda e múltipla da relação intrínseca entre obesidade e puberdade precoce. Favorecendo uma compreensão clara de que a obesidade está consistentemente associada ao início antecipado da puberdade, especialmente em meninas, devido a alterações hormonais e metabólicas significativas. Os resultados demonstram uma associação consistente entre um Índice de Massa Corporal (IMC) elevado e o desenvolvimento puberal antecipado, principalmente em meninas, devido a alterações hormonais e metabólicas significativas.

A análise detalhada fornece uma compreensão abrangente das complexas interações entre obesidade e puberdade precoce, destacando a importância de abordagens preventivas e terapêuticas baseadas em evidências. É fundamental promover melhorias na qualidade de vida das crianças, incluindo nutrição adequada e prática de atividade física, para controlar a obesidade e prevenir ou retardar o desenvolvimento puberal precoce.

Além disso, a revisão ressalta diferenças de gênero nas respostas à puberdade precoce, exigindo mais investigações para compreender essas disparidades. A necessidade de intervenções precoces para controlar a obesidade em crianças, com o objetivo de prevenir ou retardar o desenvolvimento puberal precoce, se faz fundamental neste contexto. Estratégias que promovam uma melhoria e mudanças no estilo de vida, incluindo alimentação adequada, prática de atividade física e abordagens médicas para corrigir desequilíbrios metabólicos, são fundamentais.

Assim, concluímos que a necessidade de abordagens de tratamento personalizadas, considerando tanto o perfil genético quanto metabólico das crianças é necessária. Além disso, mais pesquisas são necessárias, especialmente estudos longitudinais robustos que examinam detalhadamente os mecanismos subjacentes e considerem fatores genéticos e ambientais. Essas descobertas têm implicações significativas para o manejo clínico e as políticas de saúde pública relacionadas à obesidade infantil e ao desenvolvimento puberal precoce.

MATERIAL SUPLEMENTAR

PMID	Título	Autores	Citação	Primeiro Autor	Jornal / Livro	Data de Publicação	Data de criação	PMCID	DOI	Resumo	Avaliação	Revisor
3646655	Childhood obesity and central precocious puberty	Shi L, Jiang Z, Zhang L	Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Nov 18;13:1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871. eCollection 2022.	Shi L	Front Endocrinol (Lausanne)	2022	2022/12/05	PMC39716129	10.3389/fendo.2022.1056871	A obesidade infantil, ligada à puberdade precoce central, impacta o eixo hipotálamico-pituitário-gonadal, influenciada por fatores como adipocinas, insulina e lipídios. As vias de sinalização como AMPK/mTOR e mTOR são cruciais nesta relação. Prevenir a obesidade infantil e a puberdade precoce é vital para evitar comorbidades graves na vida adulta, ressaltando a importância de estratégias de tratamento e prevenção. Neste artigo, observa-se uma relação entre excesso de peso e puberdade precoce, especialmente em meninas, influenciada por dietas ricas em gordura que ativam o eixo hipotálamo-pituitário-gonadal. Apesar das evidências limitadas, os riscos dessas dietas para a puberdade precoce são relevantes, destacando a necessidade de estratégias para prevenir esse problema em crianças obesas e promover comportamentos que evitem o consumo excessivo de gorduras.	Incluso	Claudia
36832370	Links between Childhood Obesity, High-Fat Diet, and Central Precocious Puberty	Calcaterra V, Magenes VC, Hruby C, Siccardi F, Mari A, Cordaro E, Fabiano V, Zuccotti G.	Children (Basel). 2023 Jan 29;10(2):241. doi: 10.3390/children10020241.	Calcaterra V	Children (Basel)	2023	2023/02/25	PMC3954755	0.3390/children1002024		Incluso	Claudia
34563408	Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty	Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS	Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep 29;35(10):101979. doi: 10.1016/j.beem.2021.101979. Epub 2021 Sep 17.	Lopez-Rodriguez D	Best Pract Res Clin Endocrinol Metab	2021	2021/09/26	não há	1016/j.beem.2021.1015	-	Não incluso, artigo não disponível, embora seja muito bom!	Claudia
37635793	Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis	Song Y, Kong Y, Xie X, Wang Y, Wang N	Front Pediatr. 2023 Aug 11;11:1226933. doi: 10.3389/fped.2023.1226933. eCollection 2023.	Song Y	Front Pediatr	2023	2023/08/28	PMC10456873	0.3389/fped.2023.122693	Este estudo visou avaliar a possível associação entre a puberdade precoce e o risco de diferentes formas de obesidade em crianças. Resultados: A análise indicou que a puberdade precoce em meninas está associada a um risco maior de obesidade, incluindo obesidade geral, central e subcutânea. Para meninas, não foi encontrada uma associação significativa entre a puberdade precoce e o aumento do risco de obesidade. Conclusão: A puberdade precoce em meninas está ligada a um risco elevado de obesidade, sugerindo ser um fator de risco independente para obesidade relas.	Incluso	Claudia
34784914	Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study	Lu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H.	BMC Pediatr. 2021 Nov 16;21(1):509. doi: 10.1186/s12887-021-02936-1.	Liu G	BMC Pediatr	2021	2021/11/17	PMC3984221	1186/s12887-021-02936	O estudo mostra que o sobrepeso e a obesidade na infância aumentam o risco de puberdade precoce central (CPP), com uma associação significativa encontrada em meninas. O sobrepeso ou a obesidade prolongados, especialmente por mais de dois anos, foram fatores de risco para CPP. A pesquisa sugere que a gestão do peso na infância pode ser uma estratégia importante para prevenir a puberdade precoce.	Incluso	Claudia
36916130	Approach to the Patient: Central Precocious Puberty	Kilberg MJ, Vagiataz MS.	J Clin Endocrinol Metab. 2023 Jul 14;108(8):2115-2123. doi: 10.1210/clinem/aga081.	Kilberg MJ	J Clin Endocrinol Metab	2023	2023/07/14		10.1210/clinem/aga081	-	Não incluso, artigo não disponível, embora seja muito bom!	Claudia
33788946	Normal and Premature Adrenarche	Rosenfeld RL	Endocr Rev. 2021 Nov 16;42(6):783-814. doi: 10.1210/edrv/bnab009.	Rosenfeld RL	Endocr Rev	2021	2021/03/31	PMC3995200	10.1210/edrv/bnab009	A adrenarca, início do aumento de andrógenos adrenais na infância, está associada ao desenvolvimento da zona reticular e influenciada por fatores como peso ao nascimento e obesidade. Ela leva ao desenvolvimento de características sexuais secundárias, como pelos pubianos. A adrenarca precoce pode acelerar o crescimento e a maturação óssea, com riscos: níveis de obesidade e resistência à insulina. A revisão também aborda o diagnóstico diferencial de pubarca precoce e avanços no entendimento da adrenarca.	Não incluso, após leitura do artigo na íntegra	Claudia
35930274	The Congenital and Acquired Mechanisms Implicated in the Etiology of Central Precocious Puberty	Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonça BB, Kaiser UB, Argente J, Latronico AC.	Endocr Rev. 2023 Mar 4;44(2):193-221. doi: 10.1210/edrv/bnac020.	Brito VN	Endocr Rev	2023	2022/08/05	PMC3985412	10.1210/edrv/bnac020	A etiologia da puberdade precoce central (CPP) é variada, incluindo causas congênitas e adquiridas, ligadas a alterações cerebrais estruturais ou funcionais. Essas causas levam à secreção prematura de GnRH hipotalâmica e à ativação precoce do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal. A CPP pode ser resultado da ativação de fatores excitatórios ou da supressão de fatores inibitórios, com o hamartoma hipotalâmico sendo uma causa congênita conhecida. Avanços recentes apontam para a importância de fatores genéticos e epigenéticos na CPP, com descobertas de anormalidades genéticas e mutações que influenciam seu diagnóstico e tratamento. Ações preventivas, incluindo hábitos de vida saudáveis e redução da exposição a químicos disruptores endócrinos, são sugeridas para prevenir a CPP.	Incluso	Claudia
25905188	Congenital Adrenal Hyperplasia	Yau M, Khattab A, Yuen T, New M	2022 Nov 3. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Copas E, de Herder WW, Dhatrakya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrere B, Levy M, McGee SA, McCluskin B, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000--.	Yau M	Endotext	2000	2022/11/03	não há		-	Não incluso, artigo não disponível.	Claudia
32748612	Tall stature in children and adolescents	Urakami T.	Minerva Pediatr. 2020 Dec;72(6):472-483. doi: 10.23736/50026-4946.20.05971-X. Epub 2020 Aug 4.	Urakami T	Minerva Pediatr	2020	2020/08/05	não há	3736/50026-4946.20.059	-	Não incluso, não condizente com o tema	Claudia
35634438	Effects of childhood obesity and related genetic factors on precocious puberty: protocol for a multi-center prospective cohort study	Yu T, Yu Y, Li X, Xue P, Yu X, Chen Y, Kong H, Lin C, Wang X, Mei H, Wang D, Liu S	BMC Pediatr. 2022 May 27;22(1):310. doi: 10.1186/s12887-022-01350-X.	Yu T	BMC Pediatr	2022	2022/05/27	PMC3939862	1186/s12887-022-01350	O estudo analisa os efeitos da obesidade infantil no início e desenvolvimento da puberdade, focando em quatro objetivos: analisar a incidência de puberdade precoce na China, verificar o impacto direto da obesidade na puberdade precoce, estudar o efeito da obesidade e sua genética no desenvolvimento puberal, e analisar a interação entre genes e ambiente. Será conduzido um estudo de coorte prospectivo em três cidades chinesas, com dados coletados de estudantes do primário, incluindo desenvolvimento puberal, demografia familiar, sono, dieta e atividade física. O estudo visa expandir a compreensão sobre a puberdade precoce e fundamentar intervenções para melhorar a saúde na adolescência relacionada ao desenvolvimento puberal.	Incluso	Claudia
20301505	Prader-Willi Syndrome	Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB.	1998 Oct 6 [updated 2023 Nov 2]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.	Driscoll DJ	GeneReviews®	1993	2023/11/02	não há	038/gim.08013e31822b	-	Não incluso, não condizente com o tema	Claudia

PMID	Título	Autores	Citação	Primeiro Autor	Jornal / Livro	Data de Publicação	Data de criação	PMCID	DOI	Resumo	Avaliação	Revisor
36096986	Prepubertal puberty in narcolepsy type 1: Orexin loss and/or neuroinflammation, which is to blame?	Melzi S, Prevot V, Peyron C.	Sleep Med Rev. 2022 Oct;65:101683. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101683. Epub 2022 Sep 30.	Melzi S	Sleep Med Rev	2022	2022/09/12	não há	0.1016/j.smrv.2022.10168	-	Não incluso, não condizente com o tema	Cláudia
37708835	Impact of obesity on female puberty and pubertal disorders	Bauman D.	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023 Dec;91:102400. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102400. Epub 2023 Aug 30.	Bauman D	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol	2023	2023/09/14	não há	1016/j.bpobgyn.2023.102	-	Não incluso, artigo não disponível, embora seja muito bom!	Cláudia
33647242	Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction	Tauber M, Hoybye C.	Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Apr;23(4):235-246. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00002-4. Epub 2021 Feb 26.	Tauber M	Lancet Diabetes Endocrinol	2021	2021/03/01	não há	1016/S2213-8587(21)0000	-	Não incluso, não condizente com o tema	Cláudia
33965815	The effects of phthalate ester exposure on human health: A review	Chang WH, Hiaranto S, Lee CC, Hung H, Chen HL.	Sci Total Environ. 2021 Sep 30;786:147371. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.147371. Epub 2021 Apr 28.	Chang WH	Sci Total Environ	2021	2021/05/09	não há	1016/j.scitotenv.2021.147	-	Não incluso, não condizente com o tema	Cláudia
37244439	Early and delayed puberty among Iranian children with obesity	Mohsenpour R, Abbasi F, Setoodeh A, Sayanfard F, Rostami F, Mousfar Z, Amuli MM, Tajdini P, Rabbani A.	Minerva Endocrinol (Torino). 2022 Jan;47(2):167-171. doi: 10.32759/32724-6507.2020.168.5. Epub 2020 Aug 3.	Mohsenpour R	Minerva Endocrinol (Torino)	2022	2020/08/04	não há	3736/32724-6507.2020.168	-	Não incluso, artigo não disponível, embora seja muito bom!	Cláudia
3469462	Diet-Induced Hypothalamic Inflammation, Phenoin, and Subsequent Precocious Puberty	Valsamakis G, Arapaki A, Balafoutas G, Charmandari E, Vlahos NF.	Nutrients. 2021 Sep 29;13(10):3460. doi: 10.3390/nu13103460.	Valsamakis G	Nutrients	2021	2021/10/23	PMCS350795	10.3390/nu13103460	Estudos recentes indicam um aumento na puberdade precoce, particularmente em meninas, paralelamente ao crescimento da obesidade infantil devido à superalimentação e desequilíbrio energético. A nutrição e a fertilidade, interconectadas, enfrentam desafios significativos atualmente. Dietas ricas em gorduras e/ou alto índice glicêmico podem causar inflamação hipotalâmica e ativação microglial, que, segundo estudos moleculares e em animais, podem produzir prostaglandinas e fatores neurotróficos que ativam neurônios expressando GnRH, iniciando a puberdade precoce. Este review explora o aumento da puberdade precoce, examina a fisiologia dos neurônios de GnRH e analisa mecanismos fisiopatológicos que ligam a inflamação hipotalâmica induzida por dieta e a regulação de phenoin a puberdade precoce.	Incluso	Cláudia
37334310	The therapeutic role and potential mechanism of EGCG in obesity-related precocious puberty as determined by integrated metabolomics and network pharmacology	Gu Q, Xia L, Du Q, Shao Y, He L, Wu P, Liang L, Shen X.	Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jun 2;14:1159657. doi: 10.3389/fendo.2023.1159657. eCollection 2023.	Gu Q	Front Endocrinol (Lausanne)	2023	2023/06/19	PMCI027822	3389/fendo.2023.11596	O estudo investigou como o (-)-epigallocatequina-3-gelato (EGCG) pode prevenir a puberdade precoce relacionada à obesidade, usando técnicas de metabolômica e farmacologia de rede. Em um ensaio com meninas obesas, o EGCG influenciou vias endócrinas e de sinalização celular, identificando-se alvos como AKT1, EGFR, ERK1, STAT3, IGF1 e MAPK1. Conclui-se que o EGCG pode agir nestas vias para prevenir a puberdade precoce, fornecendo insights para futuras pesquisas na área.	Não incluso, após leitura do artigo na integra	Cláudia
36568086	Gut microbiota and its derived SCFAs regulate the HPGA to reverse obesity-induced precocious puberty in female rats	Wang L, Xu H, Tan B, Yi Q, Liu H, Deng H, Chen Y, Wang R, Tian L, Zhu J.	Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 9;13:1051797. doi: 10.3389/fendo.2022.1051797. eCollection 2022.	Wang L	Front Endocrinol (Lausanne)	2022	2022/12/26	PMCS782419	10.3389/fendo.2022.1051797	Este estudo explora o impacto da microbiota intestinal e seus ácidos graxos de cadeia curta derivados (SCFAs) na puberdade precoce induzida por obesidade em ratos. Os pesquisadores utilizaram uma dieta rica em gorduras (HFD) para simular a puberdade precoce relacionada à obesidade, refletindo condições frequentemente encontradas em crianças que comem excessivamente. Em seguida, administraram vários SCFAs, como acetato, propionato, butirato ou uma mistura destes, para observar seus efeitos sobre o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal.	Incluso	Cláudia
36411607	Development of precocious puberty in children: Surmised medicinal plant treatment	Han XX, Zhao FY, Gu YR, Wang GP, Zhang L, Tao R, Yuan J, Gu L, Yu JQ.	Biomed Pharmacother. 2022 Dec;156:113907. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113907. Epub 2022 Oct 27.	Han XX	Biomed Pharmacother	2022	2022/11/22	não há	10.1016/j.biopha.2022.113907	-	Não incluso, aborda um tratamento fitoterápico	Cláudia
33171583	Association between Dietary Habits and Parental Health with Obesity among Children with Precocious Puberty	Hong YH, Woo Y, Lee JH, Shin Y, Lim HS.	Children (Basel). 2020 Nov 8;7(11):220. doi: 10.3390/children7110220.	Hong YH	Children (Basel)	2020	2020/11/11	PMCS7895188	10.3390/children7110220	Este estudo analisou diferenças em percepção corporal, hábitos alimentares e obesidade dos pais em 193 crianças com puberdade precoce, majoritariamente meninas. Observou-se maior insatisfação com a imagem corporal e maior prevalência de obesidade entre os pais do grupo de crianças obesas. As crianças obesas também apresentaram quocientes nutricionais mais baixos. Conclui-se que crianças obesas com puberdade precoce são mais afetadas negativamente em estilo de vida, ambiente familiar e autoestima, necessitando de intervenções focadas em gestão ambiental, apoio psicológico e educação nutricional.	Incluso	Cláudia
34878780	SETD2 Neurodevelopmental Disorders	Pappas J, Rabin R.	2021 Dec 30 [updated 2022 Sep 22]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.	Pappas J	GeneReviews® [I	1993	2022/09/22	não há	-	-	Não incluso, sem relação direta com o tema	Cláudia
37255545	Associations of Obesity With Growth and Puberty in Children: A Cross-Sectional Study in Fuzhou, China	Zhang Y, Yuan X, Yang X, Lin X, Cai C, Chen S, Ai Z, ShangGuan H, Wu W, Chen R.	Int J Public Health. 2023 May 15;68:1605433. doi: 10.3389/ijph.2023.1605433. eCollection 2023.	Zhang Y	Int J Public Health	2023	2023/05/31	PMCI0225096	10.3389/ijph.2023.1605433	O estudo avaliou 26.879 crianças em Fuzhou, China, e constatou que crianças obesas são mais altas na infância, iniciam a puberdade mais cedo e cessam o crescimento mais rapidamente que as não obesas. Após os 15,3 anos para meninos e 12,5 anos para meninas, não há diferenças significativas de altura entre grupos. A obesidade também influencia diferentemente meninos e meninas na incidência de puberdade precoce.	Incluso	Cláudia
37822321	Corrigendum: Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis	Song Y, Kong Y, Xie X, Wang Y, Wang N.	Front Pediatr. 2023 Sep 26;11:1288833. doi: 10.3389/fped.2023.1288833. eCollection 2023.	Song Y	Front Pediatr	2023	2023/10/12	PMCS0562718	10.3389/fped.2023.1288833	O estudo avaliou a associação entre a puberdade precoce e o risco de diferentes formas de obesidade em crianças. A análise de dados de vários estudos incluiu a determinação de odds ratios (OR) e intervalos de confiança (IC) utilizando o software Stata 14.0. Resultados mostraram que a puberdade precoce em meninas está associada a um maior risco de obesidade geral (OR = 2.05), obesidade central (OR = 3.99) e sobrepeso (OR = 2.03). Em contraste, a puberdade precoce em meninos não mostrou associação significativa com aumento no risco de obesidade. Esses achados indicam que a puberdade precoce deve ser considerada um fator de risco independente para obesidade em meninas, mas não em meninos.	Incluso	Cláudia
35412268	Hyper-androgenemia and obesity in early-pubertal girls	Durá-Travé T, Gallina-Victoriano F.	J Endocrinol Invest. 2022 Aug;45(8):1577-1585. doi: 10.1007/s40618-022-01797-4. Epub 2022 Apr 12.	Durá-Travé T	J Endocrinol Invest	2022	2022/04/12	PMCS270300	10.1007/s40618-022-01797-4	O estudo avaliou o perfil hormonal de meninas obesas no início da puberdade, encontrando alterações hormonais semelhantes à síndrome dos ovários policísticos. Foram analisadas 283 meninas obesas comparadas a 243 meninas saudáveis com IMC normal. Os resultados indicaram níveis significativamente elevados de leptina, insulina, LH, e andrôgenos nas meninas obesas. Além disso, correlações positivas entre leptina, insulina, LH e testosterona sugerem resistência à insulina e aumento da produção de andrôgenos nessas meninas.	Não incluso, após leitura do artigo na integra	Cláudia
33889682	Etiology of Increased Referrals for Evaluation of Early Puberty in a Tertiary Care Center in Turkey: True Precocious Puberty, Obesity, or Parental Anxiety and Lack of Knowledge?	Cemeroglu AP, Kaval D, Ocan G.	Glob Pediatr Health. 2023 Apr 8;23(3794X2):100906. doi: 10.1177/233794X21100906. eCollection 2021.	Cemeroglu AP	Glob Pediatr Health	2021	2021/04/23	PMCS040381	10.1177/233794X21100906	O estudo investigou o aumento global de encaminhamentos para endocrinologia pediátrica devido a preocupações com puberdade precoce. Foram realizados dois estudos: um analisou características clínicas de 341 crianças em uma clínica especializada, encontrando alta prevalência de sobrepeso/obesidade e poucos casos de puberdade precoce efetiva, outro avaliou percepções de mães, revelando que muitas acreditam que a puberdade está começando mais cedo do que o normal. A pesquisa concluiu que desinformação entre os pais contribui para encaminhamentos desnecessários e ansiedade, sugerindo que educação sobre o tempo normal de puberdade poderia reduzir esses problemas.	Não incluso, após leitura do artigo na integra	Cláudia
38027308	Combined training in addition to cortisol reduction can improve the mental health of girls with precocious puberty and obesity	Heidariannour A, Shokri E, Sadeghian F, Chahraghi F, Razavi Z.	Front Pediatr. 2023 Nov 10;11:1241744. doi: 10.3389/fped.2023.1241744. eCollection 2023.	Heidariannour A	Front Pediatr	2023	2023/11/29	PMCI0680081	10.3389/fped.2023.1241744	-	Não incluso. Artigo interessante, mas aborda depressão, ansiedade e outros temas.	Cláudia
33080217	Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty	Heras V, Castellano JM, Fernandez D, Velasco I, Rodriguez-Vazquez E, Roa J, Vazquez MI, Ruiz-Pino F, Rubio M, Pineda R, Torres E, Avenadillo MS, Paredes A, Prieta L, Beltrham D, Déguez C, Gaytán F, Casals N, López M, Tena-Sempere M.	Cell Metab. 2020 Dec 1;32(6):951-966.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.001. Epub 2020 Oct 18.	Heras V	Cell Metab	2020	2020/10/20	não há	10.1016/j.cmet.2020.10.001	-	Não incluso, avalia os efeitos de um treinamento combinado nos níveis de cortisol, ansiedade, depressão e raiva em meninas com sobrepeso e obesidade diagnosticadas com CPP	Cláudia
36684480	Pandemic and precocious puberty - a Google trends study	Tselebis A, Zabuilete L, Milonits C, Ilias I.	World J Methodol. 2023 Jan 20;13(1):1-9. doi: 10.5662/wjmv.v13.i1.1. eCollection 2023 Jan 20.	Tselebis A	World J Methodol	2023	2023/01/23	PMCS850652	10.5662/wjmv.v13.i1.1	-	Não incluso, aborda efeitos da pandemia e puberdade precoce.	Cláudia
37848909	Lipid profile in girls with precocious puberty: a systematic review and meta-analysis	Jiang M, Gao Y, Wang K, Huang L.	BMC Endocr Disord. 2023 Oct 18;23(1):2125. doi: 10.1186/s12902-023-01470-8.	Jiang M	BMC Endocr Disord	2023	2023/10/17	PMCI0583444	10.1186/s12902-023-01470-8	-	Não incluso, impacto da puberdade precoce nos resultados de doenças cardiovasculares	Cláudia



PMID	Título	Autores	Citação	Primeiro Autor	Jornal / Livro	Data de publicação	Data de criação	PMCID	DOI	Resumo	Avaliação	Revisor
37251677	Central precocious puberty in Prader-Willi syndrome: a narrative review	Nicoară DM, Scutca AC, Măng H, Juganaru I, Munteanu AI, Vitan L, Măgălinan G.	<i>J Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2024 May 8;14:112023. doi: 10.3389/fendo.2023.1150323. eCollection 2023.	Nicoară DM	<i>Front Endocrinol (Lausanne)</i>	2023	2023/05/30	PMC10214499	10.3389/fendo.2023.1150323	-	Não incluso, sobre Síndrome de Prader-Willi	Cliúdia
34909516	An Approach to the Evaluation and Management of the Obese Child With Early Puberty	Temedero CB, Choi K, Palmer MK.	<i>J Endocr Soc</i> . 2021 Nov;15(6):1360-1374. doi: 10.1210/endo.2021-0153. eCollection 2022 Jan 1.	Temedero CB	<i>J Endocr Soc</i>	2021	2021/12/15	PMC8664756	10.1210/endo.2021-0153	-	Não incluso, fala sobre como a obesidade impacta a avaliação e o manejo da puberdade precoce, focando principalmente em meninas.	Cliúdia
35537618	Trends Toward Earlier Puberty Timing in Girls and Its Likely Mechanisms	Chang YS, Ong KK, Biro FM.	<i>J Pediatr Adolesc Gynecol</i> . 2022 Oct;35(5):527-531. doi: 10.1016/j.jpag.2022.04.009. Epub 2022 May 7.	Chang YS	<i>J Pediatr Adolesc Gynecol</i>	2022	2022/05/10	não há	10.1016/j.jpag.2022.04.009	-	Não incluso, fala apenas sobre puberdade precoce	Cliúdia
36779885	Metabolic Consequences of Pediatric Obesity: A Review of Pathophysiology, Screening, and Treatment	Gutaratne N, Dopiewski D.	<i>Pediatr Ann</i> . 2023 Feb;52(2):e62-e67. doi: 10.3928/20923159-20230203-06. Epub 2023 Feb 1.	Gutaratne N	<i>Pediatr Ann</i>	2023	2023/02/13	não há	10.3928/20923159-20230203-06	-	Não incluso, fala sobre DM2 e obesidade.	Cliúdia
35998084	Associations Between Childhood Obesity and Pubertal Timing Stratified by Sex and Race/Ethnicity	Aghaie S, Brandtloff L, Quenberry CP, Greenman LC, Kush LH, Kubo A.	<i>Am J Epidemiol</i> . 2022 Nov 19;191(12):2026-2036. doi: 10.1093/aje/kwac148.	Aghaie S	<i>Am J Epidemiol</i>	2022	2022/08/23	PMC10144668	10.1093/aje/kwac148	A puberdade precoce está ligada a problemas de saúde mental, emocional e física. A obesidade infantil, especialmente conhecida por antecipar a puberdade em meninas, tem efeitos variáveis em meninas. Em um estudo com 129.824 adolescentes, multirraciais na Califórnia do Norte, observou-se que a obesidade severa aumenta o risco de puberdade precoce em meninas e meninas, com meninas obesas apresentando maior risco de desenvolvimento testicular e puberdade precoce. Há variações significativas nessas associações entre diferentes raças/etnias. A prevenção da obesidade infantil pode atrasar a puberdade e reduzir os riscos de saúde relacionados.	Incluso	Cliúdia
35691596	Green tea catechin EGCG could prevent obesity-related precocious puberty through NER1/NER3 signaling pathway	Gu Q, Wang X, Xie L, Yao X, Qian L, Wu Z, Shen X.	<i>J Nutr Biochem</i> . 2022 Oct;108:109085. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109085. Epub 2022 Jun 10.	Gu Q	<i>J Nutr Biochem</i>	2022	2022/06/12	não há	10.1016/j.jnutbio.2022.109085	-	Não incluso, estudo avalia o efeito do fegulagatoquina-3-galato (EGCG) na prevenção da puberdade precoce associada à obesidade.	Cliúdia
32865090	Physical deviation and precocious puberty among school-aged children in Lushan City: an investigative study	Wei Q, Wu M, Li YL, Rao R, Li S, Cen Q, Wu L, Li Y, Huang M, Ge YP, Lu Z, Wen YP, Gao Y, Liu YL, Wang L.	<i>J Int Med Res</i> . 2020 Aug;48(8):3000605-3000672. doi: 10.1177/0300060520939672.	Wei Q	<i>J Int Med Res</i>	2020	2020/09/01	PMC7469722	10.1177/0300060520939672	-	Não incluso, o estudo investigou desvios físicos e puberdade precoce entre crianças em idade escolar. O estudo avalia o impacto de químicos ambientais no desenvolvimento de doenças, com foco em seu papel no desenvolvimento de doenças metabólicas e endócrinas. O objetivo é entender como esses químicos contribuem para a prevalência crescente da puberdade precoce.	Cliúdia
38285329	Endocrine Disruptors and Metabolic Changes: Impact on Puberty Control	Peralta M, Lizzano F.	<i>Endocr Pract</i> . 2024 Apr;30(4):384-397. doi: 10.1016/j.eprac.2024.01.006. Epub 2024 Jan 6.	Peralta M	<i>Endocr Pract</i>	2024	2024/01/07	não há	10.1016/j.eprac.2024.01.006	-	Não incluso, estudo aborda a puberdade precoce e seus impactos na saúde, concluindo que o tratamento precoce pode melhorar a altura final adulta.	Cliúdia
35910597	Effects of High-Fat Diet During Childhood on Precocious Puberty and Gut Microbiota in Mice	Bo T, Liu M, Tang L, Lv J, Wen L, Wang D.	<i>Front Microbiol</i> . 2022 Jul;13:930747. doi: 10.3389/fmicb.2022.930747. eCollection 2022.	Bo T	<i>Front Microbiol</i>	2022	2022/08/01	PMC9329965	10.3389/fmicb.2022.930747	-	Não incluso, estudo epidemiológico para ver a prevalência.	Cliúdia
37836591	Alterations in Appetite-Regulating Hormones in Girls with Central Early or Precocious Puberty	Stathogi T, Tsoukakiou AM, Mastorakou G, Vlahos NF, Chermantand E, Valamakis G.	<i>Nutrients</i> . 2023 Oct 9;15(10):4306. doi: 10.3390/nu15104306.	Stathogi T	<i>Nutrients</i>	2023	2023/10/14	PMC10574110	10.3390/nu15104306	A prevalência global de puberdade precoce central (CPP) em meninas, frequentemente associada à obesidade infantil e dietas inadequadas, pode estar ligada a alterações nos hormônios reguladores do apetite devido à inflamação hipotalâmica induzida por dieta. Evidências indicam que meninas com CPP apresentam níveis elevados de leptina e insulina, redução de grelina, e aumento de neuropeptídeo Y e orexina A. Essas descobertas sugerem um elo entre o metabolismo, os hormônios do apetite e o início da puberdade.	Incluso	Cliúdia
38054666	Long-term health consequences of central precocious/early puberty (CPP) and treatment with GnRH analogue: a short update	Soliman AT, Alaijani N, De Sanctis V, Hamed N, Ayaletti F, Ahmed S.	<i>Acta Biomed</i> . 2023 Dec 5;94(6):e2023222. doi: 10.23750/abm.v94n6.15336.	Soliman AT	<i>Acta Biomed</i>	2023	2023/12/06	PMC10734238	10.23750/abm.v94n6.15336	-	Não incluso, estudo aborda a puberdade precoce e seus impactos na saúde, concluindo que o tratamento precoce pode melhorar a altura final adulta.	Cliúdia
33528762	Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study	Liu Y, Yu T, Li X, Pan Q, Lai X, Chen Y, Wang X, Yu X, Fu S, Huang S, Lin C, Liu S.	<i>Endocrine</i> . 2021 May;72(2):1575-1581. doi: 10.1007/s12002-021-02630-3. Epub 2021 Feb 2.	Liu Y	<i>Endocrine</i>	2021	2021/02/02	não há	10.1007/s12002-021-02630-3	-	Não incluso, estudo epidemiológico para ver a prevalência.	Cliúdia
35061754	Development and Validation of Clinical Diagnostic Model for Girls with Central Precocious Puberty: Machine-learning Approaches	Huynh QTV, Le NGK, Huang SY, Ho BT, Vu TH, Pham HTM, Pham AL, Hsu JW, Nguyen NTK, Chen YC.	<i>PLoS One</i> . 2022 Jan 21;17(1):e0243965. doi: 10.1371/journal.pone.0243965. eCollection 2022.	Huynh QTV	<i>PLoS One</i>	2022	2022/01/21	PMC8782515	10.1371/journal.pone.0243965	O estudo desenvolveu um modelo de diagnóstico baseado em características clínicas e uma única amostra de sangue obtida 30 minutos após a estimulação para identificar PPC em meninas. Esse modelo pode reduzir o sofrimento causado por múltiplas coletas de sangue em crianças.	Incluso	Vetrícia
33634977	Altered nitric oxide induced by gut microbiota reveals the connection between central precocious puberty and obesity	Li Y, Shen L, Huang C, Li X, Chen L, Li C, Shen S.	<i>Clin Transl Med</i> . 2022 Feb;11(2):e299. doi: 10.1002/ctm2.299.	Li Y	<i>Clin Transl Med</i>	2021	2021/02/26	PMC7842634	10.1002/ctm2.299	O estudo examinou a relação entre microbiota intestinal e puberdade precoce central (PPC) em meninas. Foram recrutadas 73 participantes, incluindo grupos com PPC, sobrepeso e controles saudáveis. Descobriu-se que certas bactérias estavam associadas à PPC e sobrepeso, sugerindo um possível papel da microbiota na condição. Além disso, foram identificadas diferenças na presença de neurotransmissores produzidos pelas bactérias em pacientes com PPC. Os resultados destacam a necessidade de mais pesquisas para entender melhor essa relação e suas implicações terapêuticas.	Incluso	Vetrícia
34530850	Influence of HFD-induced precocious puberty on neurodevelopment in mice	Bo T, Wen J, Gao W, Tang L, Liu M, Wang D.	<i>Nutr Metab (Lond)</i> . 2022 Sep 16;18(1):86. doi: 10.1186/s12986-021-00604-w.	Bo T	<i>Nutr Metab (Lond)</i>	2021	2021/09/17	PMC8447761	10.1186/s12986-021-00604-w	-	Recusado, pois não faz parte do tema central da pesquisa	Vetrícia
34238470	Prader-Willi syndrome: Hormone therapies	Taubert M, Dineen G.	<i>Handb Clin Neurol</i> . 2021;181:351-367. doi: 10.1016/B978-0-12-820068-3.00026-9.	Taubert M	<i>Handb Clin Neurol</i>	2021	2021/07/09	não há	10.1016/B978-0-12-820068-3.00026-9	-	Recusado, pois não faz parte do tema central da pesquisa	Vetrícia
35779008	Adiposity Status, Trajectories, and Earlier Puberty Onset: Results From a Longitudinal Cohort Study	Li Y, Ma Y, Ma Y, Gao D, Chen L, Chen K, Liu L, Dong R, Dong Y, Ma J.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2022 Aug 18;103(8):e21241-27. doi: 10.1210/clinem.2022-0365. Front Pediatr. 2023 May	Li Y	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	2022	2022/07/02	não há	10.1210/clinem.2022-0365	-	Recusado, pois não faz parte do tema central da pesquisa	Vetrícia
37252040	Comprehensive analysis of untargeted metabolites and lipids in girls with central precocious puberty	Zhao HY, Zhang RP, Zhang R, Li Y, Guo RL, Shi WS.	<i>Front Pediatr</i> . 2023 May 12;11:1157772. doi: 10.3389/fped.2023.1157772. eCollection 2023.	Zhao HY	<i>Front Pediatr</i>	2023	2023/05/30	PMC10213437	10.3389/fped.2023.1157772	-	Recusado, pois não faz parte do tema central da pesquisa	Vetrícia
37865287	Rare variants in the MCFP2 gene in girls with central precocious puberty: a transnational cohort study	Canton APM, Tiziano FB, Quastri L, Montenegro LR, Ryan F, Shears D, de Melo ME, Gomes LG, Piana MB, Bissani R, Regino-Aguilar R, Escobar-Muñoz A, Paganoni A, Biazé JF, Korboth M, Seraphim CE, Costa SS, Krepischak Jorg APA, David A, Katsinger LR, Ong KK, Perry JRB, Abreu AP, Kaser UB, Argente L, Mendonça BB, Brito VN, Howard SH, Latorraca AC.	<i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2023 Aug;11(8):545-554. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00111-6. Epub 2023 Jun 26.	Canton APM	<i>Lancet Diabetes Endocrinol</i>	2023	2023/06/29	PMC7655084	10.1016/S2213-8587(23)00111-6	-	Recusado, pois estudo foi realizado em adolescentes	Vetrícia
36433727	Obesity in children with neurocognitive metabolic and endocrine comorbidities	Arvis L, Doye E, Perge K, Zhang M, Theau M, Guyon A, Franco P, Villeneuve C.	<i>Sleep</i> . 2023 May 10;46(5):zuc2821. doi: 10.1016/j.sleep.2023.05.021.	Arvis L	<i>Sleep</i>	2023	2023/12/26	não há	10.1016/j.sleep.2023.05.021	-	Recusado, pois o estudo não aborda a obesidade em adolescentes	Vetrícia
36761386	Commentary-Gut microbiota and its derived SCFAs regulate the HPGa to reverse obesity-induced precocious puberty in female rats	Chen D.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2023 Aug 15;105(8):e21212. doi: 10.1210/clinem.2023.121212. eCollection 2023.	Chen D	<i>Front Endocrinol (Lausanne)</i>	2023	2023/02/10	PMC9905803	10.3389/fendo.2023.121212	-	Recusado, pois artigo não está disponível na íntegra	Vetrícia
37547941	Nurses' role in caring for girls with precocious puberty	Joseph R, Esterman E.	<i>Nurs Child Young People</i> . 2023 Aug 7; doi: 10.7748/ncyp.2023.4480. Online ahead of print.	Joseph R	<i>Nurs Child Young People</i>	2023	2023/08/07	não há	10.7748/ncyp.2023.4480	-	Recusado, pois artigo não tem como premissão o tema da obesidade em nosso estudo	Vetrícia
34761429	Obesity-related genetic polymorphisms are associated with the risk of early puberty in Han Chinese girls	Li D, Zhang H, Cheng J, Chen D, Wu Y, Luo Q, Zhou L.	<i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2022 Mar;96(3):319-327. doi: 10.1111/en.14613. Epub 2021 Nov 10.	Li D	<i>Clin Endocrinol (Oxf)</i>	2022	2021/11/11	não há	10.1111/en.14613	O estudo revela que existe uma associação entre obesidade e precocidade sendo explicada do ponto de vista genético. Nosso estudo sugere que variações no rs12951153 aumentam o risco de puberdade precoce em meninas chinesas. Mais estudos são necessários para verificar nossos achados.	Incluso	Vetrícia
37081493	Differential diagnosis of precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: a pilot study	Sun H, Qian Y, Wan N, Liu L.	<i>BMC Pediatr</i> . 2023 Apr 20;23(1):185. doi: 10.1186/s12887-023-04009-x.	Sun H	<i>BMC Pediatr</i>	2023	2023/04/20	PMC10116443	10.1186/s12887-023-04009-x	O estudo revelou que a composição corporal e a distribuição de gordura devem ser monitoradas longitudinalmente em pacientes com PPC tratados com GnRH para determinar os efeitos da terapia a longo prazo.	Incluso	Vetrícia
33383582	Genotype-Phenotype Correlations in Central Precocious Puberty Caused by MKRN3 Mutations	Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, Pivovarov MM, Macedo DB, Cunha M, Guimarães A, Bamez CO, Benedetti AFF, de Castro Lual A, Gardigli PC, Antonio JB, Gryganiak M, Arcari AI, Abreu AP, Kaser UB, Soriano-Guillén L, Escobar-Muñoz A, Canton R, Labarta JI, Travieso-Suárez I, Ortiz-Cabrera WV, Argente L, Mendonça BB, Brito VN, Latorraca AC.	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2023 Mar 21;105(3):1051-1059. doi: 10.1210/clinem.2023.04955.	Seraphim CE	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	2021	2020/12/31	PMC993586	10.1210/clinem.2023.04955	A prevalência de sobrepeso e obesidade em meninas de 6 a 8 anos com puberdade precoce foi elevada. Os dados sociológicos não devem ser utilizados no diagnóstico diferencial de PP e PPC. Um total acima de 0,285 (0,2) e número de folículos maior que 4 foram características importantes sugestivas de PPC. A PP não estava prejudicada em indivíduos com PPC, mas não estava prejudicada em indivíduos com PP.	Recusado, pois estudo não é realizado em crianças	Vetrícia
37843336	Evaluation of visceral adipose tissue thickness in precocious puberty	Taylor SD, Sigurd A, Ciffo N, Gengler A, DeGnan GM, Alinci A.	<i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2023 Dec 27;1(19):9226-9233. doi: 10.26355/eurj.2023.033950.	Taylor SD	<i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i>	2023	2023/10/16	não há	10.26355/eurj.2023.033950	-	Recusado, pois artigo não tem na íntegra	Vetrícia
36017812	Idiopathic central precocious puberty with Prader-Willi syndrome: potential development with discrimination of gonadotropin-releasing hormone analog	Kobayashi M, Yagasaki H, Tamara K, Mitsui Y, Imaki T.	<i>Endocrinol Diabetes Metab Case Rep</i> . 2022 Aug 2;2022:22-0244. doi: 10.1530/EDM-22-0244. Online ahead of print.	Kobayashi M	<i>Endocrinol Diabetes Metab Case Rep</i>	2022	2022/08/26	PMC942229	10.1530/EDM-22-0244	O estudo conclui-se de que o acompanhamento cuidadoso do desenvolvimento puberal em PPC é essencial, e a terapia com GnRH pode bloquear adequadamente a puberdade, com a possibilidade de retardar o desenvolvimento puberal após a descontinuação do tratamento.	Incluso	Vetrícia
34839325	Body composition in sexual precocity	Gonc EN, Kandemir N.	<i>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes</i> . 2022 Feb 1;29(1):78-83. doi: 10.1097/MEDE.0000000000000847.	Gonc EN	<i>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes</i>	2022	2021/11/28	não há	10.1097/MEDE.0000000000000847	O estudo prova de que a composição corporal e a distribuição de gordura devem ser monitoradas longitudinalmente em pacientes com PPC tratados com GnRH para determinar os efeitos da terapia a longo prazo.	Incluso	Vetrícia
3434260	Altered cardiometabolic profile in girls with central precocious puberty and adipositas: A propensity score matching analysis	Zurita-Cruz JN, Vilasis-Keaver MA, Manuel-Apolinar L, Darnas-Santana L, Gutierrez-Gonzalez A, Wakita-Kusunoki G, Peña-Rojas M, Maldonado-Rivera C, García-Magaña E, Rivera-Hernández AJ, Nishimura-Meguro E.	<i>Cytokine</i> . 2021 Dec;148:155660. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155660. Epub 2021 Jun 30.	Zurita-Cruz JN	<i>Cytokine</i>	2021	2021/08/02	não há	10.1016/j.cyto.2021.155660	Os resultados revelaram diferenças significativas nos perfis cardiometabólicos entre meninas com puberdade precoce central (PPC) e aquelas sem PPC, especialmente entre as que apresentavam índices de massa corporal (IMC) normal. Meninas com PPC e IMC normal exibiram um perfil cardiometabólico comprometido, caracterizado por níveis mais elevados de leptina livre e uma maior incidência de hipertensão arterial em comparação com suas pares sem PPC. Esses achados destacam a importância da vigilância cuidadosa e da intervenção precoce para gerar os riscos cardiometabólicos em meninas com PPC, especialmente aquelas com IMC normal, visando melhorar sua saúde a longo prazo.	Incluso	Vetrícia



Anais do

Simpósio de MEDICINA

Mostra de Pesquisa da Graduação



PMCID	Título	Autores	Citação	Primeiro Autor	Jornal / Livro	Data de Publicação	Data de criação	PMCID	DOI	Resumo	Avaliação	Revisor
33539513	Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Puberty in Boys	Pereira A, Buch AC, Solares F, Bizer I, Covadon C, Merino V, et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2023 Apr 23;105(4):1352-1361. doi: 10.1210/clinem/daq064.	Pereira A	J Clin Endocrinol Metab	2021	2021/02/04	não há	10.1210/clinem/daq064	Estudos mostra que pode ser útil o impacto no controle da epidemia da obesidade. O IMC e a obesidade aumentaram durante a infância, 9,1% dos meninos estudados entraram na puberdade antes dos 9 anos. A obesidade aos 4-7 anos e o IMC na infância foram ligados à puberdade precoce. A idade média para o aumento testicular foi de 11,0 anos e associado ao aumento no IMC, circunferência da cintura e massa gorda na da puberdade. Meninos com peso normal atingiram a maturidade testicular aos 11,2 anos, os com sobrepeso aos 10,9 anos e os obesos aos 10,7 anos.	Incluiu	Vitória
32264644	Hypothalamic Ceramides and the Ovarian-Synthetic System: At the Crossroads of Obesity and Puberty	Stancou M, Balasubramanian R.	Cell Metab. 2021 Jan 5;33(1):6-8. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.012. Epub 2020 Dec 1.	Stancou M	Cell Metab	2021	2020/12/02	PMCB939237	10.1016/j.cmet.2020.11.012		Recusado, pois artigo não está disponível na íntegra	Vitória
34286591	Anthropometric, metabolic, and reproductive outcomes of patients with central precocious puberty treated with leuprolerin acetate 3-month depot (11-25 mg)	Raynes CE, Carlson APRA, Seraphin CE, Faria AG, Tmino FR, Mendonça BB, et al. UNICINAC, Brite UNL	J Pediatr Endocrinol Metab. 2023 34 Feb 25. doi: 10.1515/jpem-2022-0142. Print. 2021.	Ramos CD	J Pediatr Endocrinol Metab	2021	2021/07/23	não há	10.1515/jpem-2021-0142	O acompanhamento antropométrico, metabólico e reprodutivo em longo prazo de pacientes com PPC tratados com GNRH de ação mais prolongada revelou efetividade, segurança e resultados favoráveis.	Incluiu	Vitória
35692357	Diagnostic Value of LH Peak Value of the GnRH Stimulation Test for Girls with Precocious Puberty and Its Correlation with Body Mass Index	Zhao C, Tang Y, Chang L.	Comput Math Methods Med. 2022 Jun 23;2023:118911. doi: 10.1155/2022/118911. eCollection 2022.	Zhao C	Comput Math Methods Med	2023	2023/06/13	PMCB9484156	10.1155/2022/118911	O estudo mostra que o valor de pico de LH do teste de estimulação da GnRH tem alto valor diagnóstico para meninas com puberdade precoce, e o IMC está negativamente correlacionado com o valor de pico de LH de crianças com PPC.	Incluiu	Vitória
36531931	Increased Incidence of Precocious Puberty in Girls During COVID-19 Pandemic: Early Indicator of the Upcoming Childhood Metabolic Syndrome Pandemic?	Itani A, Abou Hamdan A, Zghib H, Chander J, Costantini C, Azar A.	Glob Pediatr Health. 2023 Dec 12;9:23379423131665. doi: 10.1177/233379423131665. eCollection 2023.	Itani A	Glob Pediatr Health	2023	2023/12/19	PMCB9749656	10.1177/233379423131665		Recusado, pois artigo não faz parte do tema central da pesquisa	Vitória
34742317	Positive effects of combined exercise on adipogenic levels and pubertal signs in overweight and obese girls with central precocious puberty	Shokri E, Heidarihaei A, Razaiz Z.	Lipids Health Dis. 2021 Nov 6;20(1):132. doi: 10.1186/s12944-021-01588-5.	Shokri E	Lipids Health Dis	2021	2021/11/07	PMCB574408	10.1186/s12944-021-01588-5		Recusado, pois artigo não tem como prioridade e tema abordado em nosso estudo	Vitória
38399733	Exploring the Mechanistic Interplay between Gut Microbiota and Precocious Puberty: A Narrative Review	Yue M, Zhang L.	Microorganisms. 2024 Feb 6;12(2):223. doi: 10.3390/micro12020223.	Yue M	Microorganisms	2024	2024/02/24	PMCB10892899	10.3390/micro12020223	A microbiota intestinal tem sido associada à maturação sexual durante a puberdade, com diferenças na composição antes e depois dessa fase crítica de desenvolvimento, o aumento global na prevalência da puberdade precoce e a relação causal entre a microbiota intestinal e a puberdade precoce permanece indefinida. Esta revisão busca explorar as potenciais mecânicas subjacentes a essa relação, incluindo o impacto da obesidade, bem como a produção de neurotransmissores. O objetivo é identificar áreas e estratégias terapêuticas inovadoras, como a terapia probiótica, para a puberdade precoce no futuro. Este estudo prospectivo observacional analisou as mudanças longitudinais na adiposidade, nutrição e qualidade de vida em meninas com puberdade precoce central (PPC) durante o tratamento com análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). As meninas com PPC/PFE apresentaram maior índice de massa corporal (IMC) e percentual de gordura corporal antes do tratamento, além de menor funcionamento pituitário em comparação com o grupo controle. Durante o tratamento com GnRH, houve aumento gradual da adiposidade e diminuição da massa muscular, independentemente da idade, dimensão e nível de atividade física relatados. Observou-se também um declínio gradual de função física após 6 e 12 anos de tratamento com GnRH. Os resultados sugerem a importância de vigilância abrangente e a necessidade de aconselhamento nutricional e de atividade física personalizada para prevenir a obesidade em meninas com PPC/PFE durante o tratamento com GnRH.	Incluiu	Vitória
33626438	Gonadotropin-releasing hormone analogue therapy in girls with idiopathic precocious puberty: early therapeutic dynamics in adiposity indices, eating habits, and quality of life	Loechi SA, Demol S, Nagelberg N, Lehenhof V, Philipp M, Yackoubovich-Gevan M.	J Pediatr Endocrinol Metab. 2021 Feb 22;34(2):279-301. doi: 10.1515/jpem-2020-0473. Print. 2021 Mar 26.	Loechi SA	J Pediatr Endocrinol Metab	2021	2021/02/20	não há	10.1515/jpem-2020-0473		Incluiu	Vitória
37329627	Indolefin-3'-oic acid promotes the efficacy of GnRHs in obese-induced central precocious puberty and maintains normal bone growth and body weight via the ERK-GSK-3β-RGS14/SPR5 axis	Jiang C, Qi L, Xue J, Wang Y.	Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2023 Apr 30;69(4):188-194. doi: 10.4755/cmbo.2023.69.4.194.	Jiang C	Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)	2023	2023/06/17	não há	10.4755/cmbo.2023.69.4.194		Recusado, pois não faz parte do tema central do estudo	Vitória
34713203	Polyphenols on Body Fat and Precocious Puberty in Obese Girls: A Randomized Controlled Trial	Xie L, Tang Q, Yao D, Gu Q, Zhang H, Wang K, Yu S, Shen X.	Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Oct 12;12:786724. doi: 10.3389/fendo.2021.786724. eCollection 2021.	Xie L	Front Endocrinol (Lausanne)	2021	2021/10/29	PMCB546255	10.3389/fendo.2021.786724		Recusado, pois o artigo não tem como prioridade e tema do nosso estudo	Vitória
34866342	Impact of intra-uterine life on future health	Azoulay I, Bouattier C, Chidiac-Matane S.	Ann Endocrinol (Paris). 2022 Feb;83(1):54-58. doi: 10.1056/endo.2021.11.030. Epub 2021 Dec 9.	Azoulay I	Ann Endocrinol (Paris)	2022	2021/12/13	não há	10.1016/j.ando.2021.11.030	O artigo aborda o conceito de DHOH e sua relação com a obesidade materna durante a gravidez, evidenciando o aumento da taxa de doenças crônicas na vida adulta. Mecanismos como resistência à insulina e aumento da translocação de nutrientes para a placenta são discutidos. Além disso, a exposição fetal a disruptores endócrinos ambientais e desequilíbrio de nutrientes durante o desenvolvimento da vida intrauterina são abordados. Os resultados sugerem a importância de vigilância abrangente e a necessidade de aconselhamento nutricional e de atividade física personalizada para prevenir a obesidade em meninas com PPC/PFE durante o tratamento com GnRH.	Incluiu	Vitória
35776991	The effect of metformin on low birth-weight girls with precocious puberty: A protocol for systematic review and meta-analysis	Lin Z, Su X, Li L, Wang Y, Zhao J.	Medicine (Baltimore). 2022 Jul 1;101(7):e29765. doi: 10.1097/MD.00000000000029765.	Lin Z	Medicine (Baltimore)	2022	2022/07/01	PMCB9239663	10.1097/MD.00000000000029765		Recusado, pois o artigo não aborda a relação entre obesidade e PPC	Vitória
37295051	Association of size for gestational age and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiometabolic risk in central precocious puberty girls	Zhang G, Yu H, Yu L, Luo X, Liang Y, Hou L, Wu W.	Front Endocrinol (Lausanne). 2023 May 24;14:1131458. doi: 10.3389/fendo.2023.1131458. eCollection 2023.	Zhang G	Front Endocrinol (Lausanne)	2023	2023/06/09	PMCB1248434	10.3389/fendo.2023.1131458	Análise conjunta indica que o surgimento precoce da puberdade em meninas está ligado a um maior risco de obesidade, enquanto não há associação semelhante entre puberdade precoce e obesidade em meninos. Esses achados ressaltam a importância de se considerar a puberdade precoce como um fator de risco independente para obesidade especificamente em meninas.	Incluiu	Vitória
33548184	Polycystic Ovary Syndrome: Ontogeny in Adolescence	Burt Solerzano CM, McCartney CR.	Endocrinol Metab Clin North Am. 2021 Mar;56(1):25-42. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.003. Epub 2021 Jan 11.	Burt Solerzano CM	Endocrinol Metab Clin North Am	2021	2021/02/01	PMCB7664384	10.1016/j.cmet.2020.10.003		Recusado, pois não aborda a obesidade	Vitória
36272620	Comparison of Melanin Ring Finger Protein 1 Levels between Obese and Normal Weight Patients with Central Precocious Puberty	Eren SE, Simsek E.	J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023 May 25;15(2):182-189. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.1027-6. Epub 2023 Feb 2.	Eren SE	J Clin Res Pediatr Endocrinol	2023	2023/03/03	PMCB10394051	10.4274/jcrpe.galenos.2022.1027-6	A relação inversa entre o índice de Massa Corporal (IMC) e a expressão de MRFN3, juntamente com a diminuição dos níveis de MRFN3 em indivíduos obesos com puberdade precoce central (PPC), sugere a possível influência da tecido adiposo no início da puberdade. Esses achados ressaltam a importância de se considerar a puberdade precoce como um fator de risco independente para obesidade especificamente em meninas.	Incluiu	Vitória
36548069	Circulating levels of DKK1 and glucose homeostasis in girls with obesity: A pilot study	Palumbo S, Umano GB, Aiello F, Cirillo G, Krizgalet Del Guallese C, Giordano A.	Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 9;13:103177. doi: 10.3389/fendo.2022.103177. eCollection 2022.	Palumbo S	Front Endocrinol (Lausanne)	2023	2022/12/16	PMCB780432	10.3389/fendo.2022.103177		Recusado, pois estudo não trata da obesidade	Vitória
38097507	Effects of the COVID-19 pandemic on the incidence of central precocious puberty: a narrative review	Hoskyns RB, Howard US.	J Pediatr Endocrinol Metab. 2023 Dec 15;37(12):102-109. doi: 10.1515/jpem-2023-0607. Print. 2024 Feb 26.	Hoskyns RB	J Pediatr Endocrinol Metab	2023	2023/12/14	não há	10.1515/jpem-2023-0607		Recusado, pois estudo não trata da relação com obesidade	Vitória
33904190	Precocious sexual maturation: Unraveling the mechanisms of pubertal onset through clinical observations	Soriano-Guillén L, Tena-Sempere M, Seraphin CE, Latronico AC, Argente J.	J Neuroendocrinol. 2023 Feb;34(2):191-279. doi: 10.1111/jne.12979. Epub 2023 Apr 26.	Soriano-Guillén L	J Neuroendocrinol	2023	2023/04/27	não há	10.1111/jne.12979	O estudo revisa os avanços recentes na compreensão da puberdade, destacando a influência de fatores genéticos e ambientais, como nutrição e metabolismo. Explora também distúrbios como a puberdade precoce central, especialmente sua relação com mutações em genes como KMT2D e MEF2D.	Incluiu	Vitória
32871650	Gonadotropin-releasing hormone stimulation test and diagnostic cutoff in precocious puberty: a mini review	Ab Rahim SN, Umar J, Tuan Limat TS.	Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020 Sep 15;24(3):132-137. doi: 10.6065/jem.20040004. Epub 2020 Sep 15.	Ab Rahim SN	Ann Pediatr Endocrinol Metab	2020	2020/09/03	PMCB7538306	10.6065/jem.20040004. Epub 2020 Sep 15.		Recusado, pois estudo não trata da relação com obesidade	Vitória
34445852	Endocrine comorbidities of pediatric obesity	Lee J, Kim JA.	Clin Exp Pediatr. 2021 Dec;61(12):619-627. doi: 10.3347/cep.2021.000213. Epub 2021 Aug 26.	Lee J	Clin Exp Pediatr	2021	2021/08/27	PMCB650822	10.3347/cep.2021.000213		Recusado, pois apenas sobre a obesidade, não abordando a PPC	Vitória
36967781	Leptin/adiponectin ratio as a prognostic factor for increased weight gain in girls with central precocious puberty	Zurita-Cruz JN, Vilasis-Donner MA, Manuel-Apollinar L, Domínguez-Santana L, Gomb-Magallán C, Nieves-Hernández A.	Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 30;14:11030680. doi: 10.3389/fendo.2023.11030680. eCollection 2023.	Zurita-Cruz JN	Front Endocrinol (Lausanne)	2023	2023/03/27	PMCB10030755	10.3389/fendo.2023.11030680	O estudo examinou 56 pacientes com puberdade precoce central (PPC), observando que 21 dos 38 pacientes com IMC inicial abaixo do percentil 84 aumentaram significativamente o ganho de peso durante o tratamento. Níveis elevados de leptina e valores elevados de LAR estiveram associados a esse aumento de peso, independentemente de outros fatores. Concluiu-se que em meninas com PPC, o IMC inicial abaixo do percentil 84, a leptina e a relação leptina/adiponectina estão ligadas a um maior ganho de peso durante o tratamento com GnRH agonista (GnRH).	Incluiu	Vitória
36212259	EFFECTS OF THE GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONIST THERAPY ON GROWTH AND BODY MASS INDEX IN GIRLS WITH IDIOPATHIC CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY	Dondabiligü Z, Badel A, Cetiner EB, Sığın B, Barışın BA, Tuhan H, Purisa M.	Acta Endocrinol (Buchar). 2022 Apr-Jun;18(2):181-186. doi: 10.4183/abw.2022.181.	Dondabiligü Z	Acta Endocrinol (Buchar)	2022	2022/10/10	PMCB9512371	10.4183/abw.2022.181	O estudo foi retrospectivo, unicêntrico, descritivo e transversal, envolvendo 45 pacientes diagnosticados com puberdade precoce central idiopática e tratados com GnRH entre 2012 e 2021. Durante a terapia, houve uma melhoria no potencial de altura, mas também um aumento na taxa de sobrepeso e obesidade. O índice de massa corporal (IMC) permaneceu mais elevado em pacientes com sobrepeso no final do tratamento. Concluiu-se que o tratamento com GnRH teve um efeito positivo na altura, mas também levou a um aumento do IMC, especialmente em pacientes com excesso de peso antes do tratamento.	Incluiu	Vitória
34069553	Insulin-like Growth Factor 1, but Not Insulin-like Growth Factor-binding Protein 3, Predicts Central Precocious Puberty in Girls 4-8 Years Old: A Retrospective Study	Escagudo PD, Deal CL, Dwyer AA, Hauschild M.	Horm Res Paediatr. 2021;94(1):24-51. doi: 10.1159/000516366. Epub 2021 Jun 7.	Escagudo PD	Horm Res Paediatr	2021	2021/06/07	PMCB891484	10.1159/000516366		Recusado, estudo não faz a relação direta com a fator obesidade	Vitória
36241240	[Associations between early onset of puberty and obesity types in children: Based on both the cross-sectional study and cohort study]	Ma T, Li YH, Chen MM, Ma Y, Gao D, Chen L, Ma Q, Zhang Y, Lu X, Wang Q, Dong YH, Ma J.	Beijing Da Xue Xue Bao Y J Xue Ban. 2022 Oct 14;54(5):961-970. doi: 10.1017/jbm.2022.167. Epub 2022-05-02.	Ma T	Beijing Da Xue Xue Bao Y J Xue Ban	2022	2022/10/14	PMCB568395	10.1017/jbm.2022.167. Epub 2022-05-02.	O estudo investigou a relação entre o início precoce da puberdade e a obesidade em crianças, usando dados de pesquisas transversais e coortes longitudinais. Descobriu-se que meninas que iniciam a puberdade cedo têm maior risco de obesidade, enquanto não houve associação significativa em meninos. Essas conclusões destacam a importância de entender os riscos à saúde do início precoce da puberdade e sua relação com a obesidade.	Incluiu	Vitória
35992140	Current evidence on the impact of the COVID-19 pandemic on pediatric endocrine conditions	Gnoechi M, D'Alviano T, Lattanzi C, Mezzoni G, Ponticelli M, Palazzoni VD, Kipsozo S, Street MC.	Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 5;13:1030680. doi: 10.3389/fendo.2022.1030680. eCollection 2022.	Gnoechi M	Front Endocrinol (Lausanne)	2022	2022/08/02	PMCB9388786	10.3389/fendo.2022.1030680	O estudo investiga o uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) em meninas com puberdade precoce central idiopática (CPCPI), com foco nos efeitos a longo prazo e na influência do índice de massa corporal (IMC) no diagnóstico. Os resultados mostram que o tratamento com GnRH foi eficaz no aumento da altura final, independentemente do IMC inicial. Embora tenha havido um comprometimento transitório dos parâmetros metabólicos durante o tratamento, isso não pareceu ser afetado pelo IMC pré-tratamento. Concluiu-se que o efeito da vida saudável é importante para meninas com CPCPI tratadas com GnRH, independentemente do seu IMC inicial.	Incluiu	Vitória
36263228	The impact of BMI on long-term anthropometric and metabolic outcomes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with GnRH	Bruzzi P, Valeri L, Sandoni M, Malozzi SE, Predieri R, Lucantoni L, Lughetti L.	Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 3;13:1030680. doi: 10.3389/fendo.2022.1030680. eCollection 2022.	Bruzzi P	Front Endocrinol (Lausanne)	2022	2022/10/20	PMCB674539	10.3389/fendo.2022.1030680		Recusado, pois estudo não trata a relação entre PPC e obesidade	Vitória
38304480	Peak serum lutealizing hormone cut-off during gonadotropin-releasing hormone analogue test for diagnosing central precocious puberty was lower in girls with obesity as compared with girls with normal weight	Sakornvithayadit N, Mahasarakulwattana P, Wankant K, Poomthavorn P.	Clin Endocrinol (Oxf). 2024 Feb 7;101(1):e143. doi: 10.1111/1365-2214.143. Epub 2024 Feb 1.	Sakornvithayadit N	Clin Endocrinol (Oxf)	2024	2024/02/01	não há	10.1111/1365-2214.143	O objetivo foi avaliar a concentração sérica máxima de hormônio luteinizante (LH) durante o teste de análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) em meninas com excesso de peso/obesidade (EP/OB) e peso normal (PN) que apresentavam PPC, além de determinar um novo ponto de corte sérico de LH para o diagnóstico de PPC em meninas com EP/OB. Os resultados indicaram que um valor de corte mais baixo de LH sérico de 4 IU/L deve ser considerado para o diagnóstico de PPC em meninas com EP/OB, a fim de evitar o subdiagnóstico da doença.	Incluiu	Vitória
36438451	Effects of Elevated Maternal Adiposity on Offspring Reproductive Health: A Perspective From Epidemiologic Studies	Cinotti ME, Strakosky RS.	J Endocr Res. 2022 Oct 27;7(1):106-143. doi: 10.1210/eroc.2022.0011. eCollection 2022 Nov 17.	Cinotti ME	J Endocr Res	2022	2022/11/28	PMCB963496	10.1210/eroc.2022.0011		Recusado, pois estudo não trata a obesidade materna e não se trata de adolescentes e crianças	Vitória

UNISA
Universidade Santo Amaro

PMID	Título	Autores	Citação	Primeiro Autor	Jornal / Livro	Data de Publicação	Data de criação	PMCID	DOI	Resumo	Avaliação	Revisor
36035370	GRIIR1 receptor mediates lipid storage in female adipocytes via AMPK pathway	Li X, Zhang X, Shen Z, Chen Z, Wang H, Zhang X.	Int J Med Sci. 2022 Aug 15;19(9):1442-1450. doi: 10.7555/ijms.7435. eCollection 2022.	Li X	Int J Med Sci	2022	2023/08/29	PMC413554	10.7555/ijms.74355	Recusado, pois não envolve a relação de puberdade precoce com obesidade.	Guatavo	
34327978	Central Precocious Puberty in a Boy with Pseudoepitheliomatous Type 1A due to a Novel GNAS Variant, with Congenital Hypothyroidism as the First Manifestation	Wankant S, Mahachukiatwattana P, Tim-Aroon T, Sangpraditcharoen K, Poonthumvorn P.	J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2022 Dec 1;14(4):485-489. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.034.1. Epub 2023 Jul 30.	Wankant S	J Clin Res Pediatr Endocrinol	2022	2021/07/30	PMC9724060	10.4274/jcrpe.galenos.2023.034.1	Recusado, pois não envolve a relação de puberdade precoce e obesidade.	Guatavo	
32496827	Telomere length is not altered in girls with idiopathic central precocious puberty treated with a GnRH analog - leuprolide acetate	Furtado CLM, Iannetta R, Terrian RA, Reza S Silva AC, Martinelli CE, Calado RT, Dos Reis RM.	Gynecol Endocrinol. 2020 Dec;36(12):1119-1123. doi: 10.1080/09513590.2020.1770212. Epub 2020 Jun 4.	Furtado CLM	Gynecol Endocrinol	2020	2020/06/05	não há	10.1080/09513590.2020.1770212	Recusado, pois não envolve a relação de puberdade precoce e obesidade.	Guatavo	
32996351	Overexpression of p53 accelerates puberty in high-fat diet-fed mice with LCN2/Not-7 system	Chen T, Chen C, Wu H, Chen X, Xie R, Wang F, Sun J, Chen L.	Exp Biol Med (Maywood). 2021 Jan;246(1):66-71. doi: 10.1177/1551375720951320. Epub 2020 Sep 30.	Chen T	Exp Biol Med (Maywood)	2020	2020/09/30	PMC7397992	10.1177/1551375720951320	Recusado, pois não envolve a relação de puberdade precoce e obesidade.	Guatavo	
38118311	Postnatal feeding with high-fat combined with high-glucose diet induces precocious puberty in Sprague-Dawley rat pups	Huang XY, Chen JX, Ren Y, Luo HL, Xiang HW, He Xu L, Yi T.	Biochem Biophys Res Commun. 2024 Jan 22;633:149199. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.149199. Epub 2023 Nov 30.	Huang XY	Biochem Biophys Res Commun	2024	2023/12/20	não há	10.1016/j.bbrc.2023.149199	Recusado, pois não envolve a relação de puberdade precoce com obesidade.	Guatavo	
37620840	Hepatic adenoma in a 7-year-old girl: a case report and literature review	Gao Y, Zhou J, Xie YQ, Qiu ML, Duan Y, Li ZX, Wu HY, Lu XL.	BMC Pediatr. 2023 Aug 24;23(1):420. doi: 10.1186/s12887-023-04209-5.	Gao Y	BMC Pediatr	2023	2023/08/24	PMC10464010	10.1186/s12887-023-04209-5	Recusado, pois não envolve a relação de puberdade precoce com obesidade.	Guatavo	
36436189	Critical body fat percentage required for puberty onset in the Taiwan Pediatric Longitudinal Study	Huang L, Hou JW, Fan HY, Tai MC, Yang C, Hou JB, Chen YC.	J Endocrinol Invest. 2023 Jun;46(6):1177-1185. doi: 10.1007/s40618-022-00790-9. Epub 2022 Nov 27.	Huang L	J Endocrinol Invest	2023	2022/11/27	PMC9702699	10.1007/s40618-022-00790-9	Este estudo examinou a relação entre o início da puberdade e a percentagem de gordura corporal (GPC) em meninas e meninos. Utilizando dados do Estudo Longitudinal Pediátrico de Taiwan (TPLS), descreveu-se que a GPC nas meninas diminuiu entre os meses de 18% em meses antes do início da puberdade, aumentando rapidamente em seguida, ultrapassando 20% antes do evento. Após o início da puberdade, a GPC permaneceu acima de 22%. Concluiu-se que a GPC é um indicador importante de início da puberdade e monitorá-la pode ajudar a prever esse evento em meninas pré-púberes.	Incluído	Guatavo
34405127	Homologous SHBG Variant (rs6258) Linked to Gonadotropin-independent Precocious Puberty in a Young Girl	Andriessen VC, Lightbourne M, Figue C, Fouz RC, Delany A, Hannah-Shmouni F, Hammond GL, Stratakis CA.	J Endocr Soc. 2021 Jul 15;5(12):bbw125. doi: 10.1210/endo/bwab125. eCollection 2021 Oct 1.	Andriessen VC	J Endocr Soc	2021	2021/08/18	PMC835643	10.1210/endo/bwab125	Recusado, pois o artigo não se abor a questão da obesidade como um fator relacionado à puberdade precoce e, portanto, não o coloca como uma relação causal única, abordando principalmente a questão da variante homóloga rs6258.	hadora	
35193333	Ultrasonic evaluation of thelarche grading in 2-8-year-old obese girls suspected of precocious pubert	Sadat Hosseini Z, Shari Arani K, Moraveji A, Reza Tafari A.	Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2022;28(1):28-29. doi: 10.31514/pedim.2021.100827.	Sadat Hosseini Z	Pediatr Endocrinol Diabetes Metab	2022	2022/02/23	PMC3023655	10.5114/pedim.2021.100827	O estudo analisou o desenvolvimento mamário de 100 meninas de 2 a 8 anos suspeitas de puberdade precoce, a partir de ultrassonografia e exames laboratoriais, visando diferenciar a natureza verdadeira de lipomastia. Os resultados mostraram que 80% das crianças tinham telarca em pelo menos uma mama, e 72% em ambas. A ultrassonografia se mostrou como ferramenta útil para essa diferenciação em crianças obesas ou com telarca. O método demonstrou ser sensível, seguro e não invasivo, e uma alternativa aos métodos bioquímicos mais complexos.	Incluído.	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra
33851797	Sexual maturity assessment in Indian children: a study from western India	Lohiya N, Jahagirdar R, Deshpande R, Goyal A.	J Pediatr Endocrinol Metab. 2021 Apr 13;34(5):567-572. doi: 10.1515/jpem-2020-0668. Print 2021 May 26.	Lohiya N	J Pediatr Endocrinol Metab	2021	2021/04/14	não há	10.1515/jpem-2020-0668	O estudo investigou os efeitos do tratamento com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRha) no Índice de Massa Corporal (IMC) de meninas diagnosticadas com puberdade precoce (PPC); 75 meninas tratadas com acetato de leuprolidina ou acetato de triptorelina a cada 4 semanas por no mínimo 2 anos. Não foram encontradas diferenças significativas no escore de desenv. parâdo do IMC entre os grupos de peso normal, subpeso e obeso após 1 ou 2 anos de terapia. Assim, entende-se que o IMC em meninas com puberdade precoce central não sofre alterações significativas ao longo de 2 anos de terapia com GnRha. Este resultado é importante, pois muitos estudos anteriores focam principalmente nas meninas, e havia pouca informação disponível sobre o impacto dessa terapia no IMC das meninas com PPC.	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra	hadora
33017886	Changes in body mass index in boys with central precocious puberty over 2 years of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy	Lim KJ, Lee HS, Hwang JS.	Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020 Sep;25(3):169-173. doi: 10.6065/jpem.13083176.088. Epub 2020 Sep 30.	Lim KJ	Ann Pediatr Endocrinol Metab	2020	2020/10/05	PMC7538302	10.6065/jpem.13083176.088	O estudo investigou os efeitos do tratamento com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRha) no Índice de Massa Corporal (IMC) de meninas diagnosticadas com puberdade precoce (PPC); 75 meninas tratadas com acetato de leuprolidina ou acetato de triptorelina a cada 4 semanas por no mínimo 2 anos. Não foram encontradas diferenças significativas no escore de desenv. parâdo do IMC entre os grupos de peso normal, subpeso e obeso após 1 ou 2 anos de terapia. Assim, entende-se que o IMC em meninas com puberdade precoce central não sofre alterações significativas ao longo de 2 anos de terapia com GnRha. Este resultado é importante, pois muitos estudos anteriores focam principalmente nas meninas, e havia pouca informação disponível sobre o impacto dessa terapia no IMC das meninas com PPC.	Incluído.	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra
13040660	Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty	Vurali D, Ozon ZA, Genc EN, Alkarakoglu A, Kandemir N.	J Pediatr Endocrinol Metab. 2020 Jan 28;33(1):99-105. doi: 10.1515/jpem-2019-0214.	Vurali D	J Pediatr Endocrinol Metab	2020	2019/12/06	não há	10.1515/jpem-2019-0214	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra	hadora	
38183676	Artificial intelligence in paediatric endocrinology: conflict or cooperation	Dimitti P, Savage MD.	J Pediatr Endocrinol Metab. 2024 Jan 8;37(1):209-221. doi: 10.1515/jpem-2023-0554. Print 2024 Mar 25.	Dimitti P	J Pediatr Endocrinol Metab	2024	2024/01/06	não há	10.1515/jpem-2023-0554	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra	hadora	
38129517	FTO-mediated mGluR demethylation regulates GRIIR1 expression in the hypothalamus via the PLCβ3/Ca2+/CAMK signaling pathway	Zang S, Yin X, Li P.	Commun Biol. 2023 Dec 21;6(1):1297. doi: 10.1038/s42003-023-06677-2.	Zang S	Commun Biol	2023	2023/12/21	PMC7039951	10.1038/s42003-023-06677-2	Recusado, pois o artigo não relaciona a puberdade precoce à obesidade infantil.	hadora	
36810613	Hypertension as a Novel Link for Shared Heritability in Age-At Menarche and Cardiometabolic Traits	Fan HY, Chen KL, Huang YT, Hsu JB, Chen YY, Lai EY, Su YJ, Lu TP, Li YH, Yu YJ, Chen YC.	J Endocrinol Invest. 2022 Nov;45(11):2165-2170. doi: 10.1007/s40618-022-01860-0. Epub 2022 Jul 18.	Fan HY	J Clin Endocrinol Metab	2023	2023/02/22	não há	10.1210/clinem/abg4010	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra	hadora	
35814182	MKRN3 circulating levels in Prader-Willi syndrome: a pilot study	Pakumbaz S, Del Giudice BM, Bochio S, Mammo M, Cappe M, Grandone A.	Indian J Endocrinol Metab. 2020 May-Jun;34(1):260-264. doi: 10.4103/ijem.ijem_427_19. Epub 2020 Jun 30.	Mariani M	J Endocrinol Invest	2022	2022/07/19	não há	10.1007/s40618-022-01860-0	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra	hadora	
33083266	Juvenile Hypothyroidism: A Clinical Perspective From Eastern India	Raychaudhuri M, Sanyal D.	Indian J Endocrinol Metab. 2020 May-Jun;34(1):260-264. doi: 10.4103/ijem.ijem_427_19. Epub 2020 Jun 30.	Raychaudhuri M	Indian J Endocrinol Metab	2020	2020/10/21	PMC7539025	10.4103/ijem.ijem_427_19	Recusado, pois o estudo não estabelece relação entre obesidade infantil e puberdade precoce.	hadora	
34918373	Pelvic and breast ultrasound abnormalities and associated metabolic disturbances in girls with premature pubarche due to adrenarche	Aydin BK, Kadiloglu A, Kaya GA, Demireglu T, Bas F, Poyrazoglu S, Gokcay G, Darendeliler F.	Clin Endocrinol (Oxf). 2022 Mar;96(3):339-345. doi: 10.1111/cen.14662. Epub 2022 Dec 27.	Aydin BK	Clin Endocrinol (Oxf)	2022	2022/12/17	não há	10.1111/cen.14662	O estudo comparou meninas com pubarca precoce devido à adrenarquia (n=48) e um grupo controle (n=49) parâmetros por idade, peso, e IMC, a partir da avaliação de mudanças na ultrassonografia de pelve e mama, além de distúrbios metabólicos associados. Meninas com adrenarquia precoce eram mais altas e apresentavam maior idade osseia, mas sem diferenças significativas em parâmetros metabólicos como glicose e lipídios séricos. A ultrassonografia identificou tecido glandular mamário em 30% das meninas com adrenarquia precoce, além de maior volume uterino e espessura endometrial. A espessura endometrial estava positivamente associada aos níveis de insulina. O estudo sugere alterações precoces em meninas com adrenarquia precoce, sugerindo a possibilidade de associações com distúrbios metabólicos futuros.	Incluído.	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra
31912132	Microbial Reconstitution Reverses Early Female Puberty Induced by Maternal High-Fat Diet During Lactation	Wang M, Zhang Y, Miller D, Rehman NO, Cheng X, Yuo JY, Jin B, Hui JW.	Endocrinology. 2020 Feb 1;161(2):bbw041. doi: 10.1210/endo/bgab161.	Wang M	Endocrinology	2020	2020/01/09	PMC7035910	10.1210/endo/bgab161	O estudo, feito em ratos, investiga o impacto da dieta materna em garotas durante a lactação sobre o desenvolvimento da puberdade precoce e distúrbios metabólicos em filhotes, destacando a importância do microbioma intestinal na mediação desses efeitos. Observou-se que uma dieta materna rica em gorduras afeta significativamente o microbioma intestinal dos filhotes, levando à obesidade infantil, puberdade precoce e sinais de metabolismo de glicose perturbado. Os resultados sugerem que a reconstituição do microbioma pode prevenir ou tratar a puberdade precoce associada à resistência à insulina, abrindo novos caminhos para abordagens terapêuticas.	Incluído.	Recusado, arquivo do artigo indopneiv na íntegra
38008794	Longitudinal assessment of aetiological parameters, adult height outcome and its determinants in idiopathic central precocious puberty	Mondkar S, Khushfkar V, Yewale S, Dange N, More C, Khushfkar A.	J Pediatr Endocrinol Metab. 2023 Nov 28;37(1):62-68. doi: 10.1515/jpem-2023-0353. Print 2024 Jan 26.	Mondkar S	J Pediatr Endocrinol Metab	2023	2023/11/26	não há	10.1515/jpem-2023-0353	Recusado, pois o estudo não estabelece relação entre obesidade infantil e puberdade precoce.	hadora	
35385936	[Relationship between body mass index and sexual development in Chinese children]	Xu XQ, Zhang JW, Chen RM, Luo JS, Chen SS, Zheng KS, Wu L.	Zhonghua Yi Ke Za Zhi. 2022 Apr 26;66(8):311-316. doi: 10.3760/cma.j.issn.112140.20210906-00764.	Xu XQ	Zhonghua Yi Ke Za Zhi	2022	2022/04/07	não há	10.3760/cma.j.issn.112140.20210906-00764	Recusado, pois apesar de versar sobre um caso onde a obesidade trófica e a puberdade precoce central são sintomas da paciente, não estabelece uma relação causal direta entre a obesidade infantil e a puberdade precoce de forma geral.	hadora	
33621126	High Prevalence of Weight Gain in Adolescent Patients with Prader-Willi Syndrome and Associated Endocrine Dysfunction	Xu XQ, Zhang JW, Chen RM, Luo JS, Chen SS, Zheng KS, Wu L.	Clin Oncol. 2021 Apr 10;39(1):1264-1273. doi: 10.1200/JCO.2019.0765. Epub 2021 Feb 28.	van Schaik J	J Clin Oncol	2021	2021/02/23	não há	10.1200/JCO.2019.0765	Recusado, pois apesar de descrever um caso de Síndrome ROHHAD, que inclui obesidade rápida e puberdade precoce entre seus sintomas, não estabelece uma relação causal direta entre a obesidade infantil e a puberdade precoce de forma geral.	hadora	
36513037	Higher Prepubertal IGF-1 Concentrations Associated to Earlier Pubertal Tempo in Both-Sexes	Baier I, Periccia A, Ferrer P, Iliguz R, Mericq Y.	Horm Res Paediatr. 2022;96(4):404-411. doi: 10.1159/000528662. Epub 2022 Dec 13.	Baier I	Horm Res Paediatr	2022	2022/12/13	não há	10.1159/000528662	Recusado, pois apesar de versar sobre um caso onde a obesidade trófica e a puberdade precoce central são sintomas da paciente, não estabelece uma relação causal direta entre a obesidade infantil e a puberdade precoce de forma geral.	hadora	
36728278	A Long-term Follow-up of a Late Diagnosed Patient with Tanglemy Syndrome - a Case Report	Yordanova N, Iotova V, Mackay DJS, Temple N, Stopenko S, Hachmuryan M.	J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023 Feb 7;doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.9-19. Online ahead of print.	Yordanova N	J Clin Res Pediatr Endocrinol	2023	2023/02/02	não há	10.4274/jcrpe.galenos.2022.9-19	Recusado, pois apesar de descrever um caso de Síndrome ROHHAD, que inclui obesidade rápida e puberdade precoce entre seus sintomas, não estabelece uma relação causal direta entre a obesidade infantil e a puberdade precoce de forma geral.	hadora	
34567137	A Case Report of ROHHAD Syndrome in an 8-year-old Iranian Boy	Amjadipour A, Shahrak L, Hanafi F.	Int J Endocrinol Invest. 2023 May 22;39(3):e11571. doi: 10.5812/ijem.11571. eCollection 2023 Jul.	Amjadipour A	Int J Endocrinol Metab	2023	2021/09/27	PMC4853650	10.5812/ijem.11571	Recusado, pois apesar de descrever um caso de Síndrome ROHHAD, que inclui obesidade rápida e puberdade precoce entre seus sintomas, não estabelece uma relação causal direta entre a obesidade infantil e a puberdade precoce de forma geral.	hadora	

UNISA
Universidade Santo Amaro

Tradição que
conecta você
ao futuro

REFERÊNCIAS

1. Aghaee S, Deardorff J, Quesenberry CP, Greenspan LC, Kushi LH, Kubo A. Associations Between Childhood Obesity and Pubertal Timing Stratified by Sex and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2022;191(12):2026-2036. doi: 10.1093/aje/kwac148. Acesso em 15 março 2023.
2. ATLAS DA OBESIDADE INFANTIL NO BRASIL. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/dados_atlas_obesidade.pdf>. Acesso em 20 abril 2023.
3. Aydin BK, Kadioglu A, Kaya GA, Devecioglu E, Bas F, Poyrazoglu S, Gokcay G, Darendeliler F. Pelvic and breast ultrasound abnormalities and associated metabolic disturbances in girls with premature pubarche due to adrenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(3):339-345. doi: 10.1111/cen.14662. Acesso em 15 março 2023.
4. Azoulay L, Bouvattier C, Christin-Maitre S. Impact of intra-uterine life on future health. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022;83(1):54-58. doi: 10.1016/j.ando.2021.11.010. Acesso em 15 março 2023.
5. BRASIL. Ministério da Educação. Obesidade infantil é tema do programa Salto para o Futuro. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/component/tags/tag/obesidade-infantil>. Acesso em 03 abr 2023.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Excesso de peso e obesidade. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/promocaosaude/excesso>. Acesso em 03 abr 2023.
7. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonça BB, Kaiser UB, Argente J, Latronico AC. The Congenital and Acquired Mechanisms Implicated in the Etiology of Central Precocious Puberty. *Endocr Rev*. 2023;44(2):193-221. doi: 10.1210/endrev/bnac020. Acesso em 15 março 2023.
8. Brix N, Ramlau-Hansen CH. Obesity in both boys and girls associated with earlier pubertal timing. *J Pediatr*. 2021;234:286-288. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.053. Acesso em 15 março 2023.
9. Bruzzi P, Valeri L, Sandoni M, Madeo SF, Predieri B, Lucaccioni L, Iughetti L. The impact of BMI on long-term anthropometric and metabolic outcomes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with GnRHAs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1006680. doi: 10.3389/fendo.2022.1006680.
10. Zhang Y, Yuan X, Yang X, Lin X, Cai C, Chen S, Ai Z, ShangGuan H, Wu W, Chen R. Associations of Obesity With Growth and Puberty in Children: A Cross-Sectional Study in Fuzhou, China. *Int J Public Health*.

- 2023;68:1605433. doi:10.3389/ijph.2023.1605433. Acesso em 04 fevereiro 2024.
11. Yu T, Yu Y, Li X, Xue P, Yu X, Chen Y, Kong H, Lin C, Wang X, Mei H, Wang D, Liu S. Effects of childhood obesity and related genetic factors on precocious puberty: protocol for a multi-center prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2022;22:310. doi:10.1186/s12887-022-03350-x. Acesso em 06 fevereiro 2024.
 12. Huang L, Hou JW, Fan HY, Tsai MC, Yang C, Hsu JB, Chen YC. Critical body fat percentage required for puberty onset: the Taiwan Pubertal Longitudinal Study. *J Endocrinol Invest.* 2023;. doi:10.1007/s40618-022-01970-9. Acesso em 12 março 2024.
 13. Onat PŞ, Erdeve ŞS, Çetinkaya S, Aycan Z. Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6-10 years with central precocious and early puberty. *Turk Pediatri Ars.* 2020 Dec 16;55(4):361-369. doi:10.14744/TurkPediatriArs.2020.01700. Acesso 05 fevereiro 2024.
 14. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep;35(5):101579. doi: 10.1016/j.beem.2021.101579. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34563408. Acesso em setembro 2023.
 15. Calcaterra V, Magenes VC, Hruby C, Siccardi F, Mari A, Cordaro E, Fabiano V, Zuccotti G. Links between Childhood Obesity, High-Fat Diet, and Central Precocious Puberty. *Children (Basel).* 2023;10(2):241. doi: 10.3390/children10020241. Acesso em 12 fevereiro 2024.
 16. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Hyper-androgenemia and obesity in early-pubertal girls. *J Endocrinol Invest.* 2022 Aug;45(8):1577-1585. doi: 10.1007/s40618-022-01797-4. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35412268; PMCID: PMC9270300.
 17. Gu Q, Xia L, Du Q, Shao Y, He J, Wu P, Liang L, Shen X. The therapeutic role and potential mechanism of EGCG in obesity-related precocious puberty as determined by integrated metabolomics and network pharmacology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 2;14:1159657. doi: 10.3389/fendo.2023.1159657. PMID: 37334310; PMCID: PMC10272822.
 18. Busch AS, Højgaard B, Hagen CP, Teilmann G. Obesity Is Associated with Earlier Pubertal Onset in Boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgz222. doi: 10.1210/clinem/dgz222. Acesso em 15 março 2023.
 19. Donbaloğlu Z, Bedel A, Çetiner EB, Singin B, Behram BA, Tuhan H, Parlak M. EFFECTS OF THE GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONIST THERAPY ON GROWTH AND BODY MASS INDEX IN GIRLS WITH IDIOPATHIC CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022;18(2):181-186. doi: 10.4183/aeb.2022.181. Acesso em 12 fevereiro 2024.

2024.

20. Erdoğan F, Güven A. Is there a secular trend regarding puberty in children with down syndrome?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1001985. doi: 10.3389/fendo.2022.1001985. Acesso em 12 fevereiro 2024.
21. Eren SE, Şimşek E. Comparison of Makorin Ring Finger Protein 3 Levels Between Obese and Normal Weight Patients with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023;. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2023.2022-6-6. Acesso em 12 março 2024.
22. Fan HY, Lee YL, Hsieh RH, Yang C, Chen YC. Body mass index growth trajectories, early pubertal maturation, and short stature. *Pediatr Res*. 2020;. doi:10.1038/s41390-019-0690-3. Acesso em 12 março 2024.
23. Gonc EN, Kandemir N. Body composition in sexual precocity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;. doi:10.1097/MED.0000000000000687. Acesso em 12 março 2024.
24. Guaragna-Filho G, Stagi S. Editorial: Endocrine consequences in children due to the COVID-19 pandemic social behavior changes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;. doi:10.3389/fendo.2023.1266239. Acesso em 12 março 2024.
25. Heras, Violeta, et al. "Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty". *Cell Metabolism*, vol. 32, no 6, dezembro de 2020, p. 951-966.e8. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.10.001>.
26. Hong YH, Woo YJ, Lee JH, Shin YL, Lim HS. Association between Dietary Habits and Parental Health with Obesity among Children with Precocious Puberty. *Children (Basel)*. 2020;. doi:10.3390/children7110220. Acesso em 12 março 2024.
27. Huynh QTV, Le NQK, Huang SY, Ho BT, Vu TH, Pham HTM, Pham AL, Hou JW, Nguyen NTK, Chen YC. Development and Validation of Clinical Diagnostic Model for Girls with Central Precocious Puberty: Machine-learning Approaches. *PLoS One*. 2022;. doi:10.1371/journal.pone.0261965. Acesso em 20 novembro 2023.
28. Kim MR, Jung MK, Yoo EG. Slower progression of central puberty in overweight girls presenting with precocious breast development. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;. doi:10.6065/apem.2244062.031. Acesso em 12 março 2024.
29. Kobayashi M, Yagasaki H, Tamaru K, Mitsui Y, Inukai T. Idiopathic central precocious puberty with Prader-Willi syndrome: pubertal development with discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022;. doi:10.1530/EDM-22-0244. Acesso em 20 novembro 2023.

30. Lee, Jieun, e Jae Hyun Kim. "Endocrine Comorbidities of Pediatric Obesity". *Clinical and Experimental Pediatrics*, vol. 64, no 12, dezembro de 2021, p. 619–27. PubMed, <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00213>. Acesso em 20 abril 2023.
31. Li D, Zhang B, Cheng J, Chen D, Wu Y, Luo Q, Zhou L. Obesity-related genetic polymorphisms are associated with the risk of early puberty in Han Chinese girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;319-327. doi:10.1111/cen.14631. Acesso em 20 novembro 2023.
32. Li Y, Shen L, Huang C, Li X, Chen J, Li SC, Shen B. Altered nitric oxide induced by gut microbiota reveals the connection between central precocious puberty and obesity. *Clin Transl Med*. 2021;e299. doi:10.1002/ctm2.299. Acesso em 20 novembro 2023.
33. Lim KI, Lee HS, Hwang JS. Changes in body mass index in boys with central precocious puberty over 2 years of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;169-173. doi:10.6065/apem.1938176.088. Acesso em 20 novembro 2023.
34. Liu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatr*. 2021;509. doi:10.1186/s12887-021-02936-1. Acesso em 20 novembro 2023.
35. Liu M, Cao B, Luo Q, Wang Q, Liu M, Liang X, Wu D, Li W, Su C, Chen J, Gong C. The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: Evidence from an epidemiological survey in Beijing, China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;1009133. doi:10.3389/fendo.2022.1009133. Acesso em 20 novembro 2023.
36. Loochi SA, Demol S, Nagelberg N, Lebenthal Y, Phillip M, Yackobovitch-Gavan M. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy in girls with idiopathic precocious puberty/early-fast puberty: dynamics in adiposity indices, eating habits and quality of life. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;373-383. doi:10.1515/jpem-2020-0471. Acesso em 20 novembro 2023.
37. Ma T, Li YH, Chen MM, Ma Y, Gao D, Chen L, Ma Q, Zhang Y, Liu JY, Wang XX, Dong YH, Ma J. [Associations between early onset of puberty and obesity types in children: Based on both the cross-sectional study and cohort study]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;961-970. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2022.05.025. Acesso em 20 novembro 2023.
38. Meader BN, Albano A, Sekizkardes H, Delaney A. Heterozygous Deletions in MKRN3 Cause Central Precocious Puberty Without Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;2732-2739. doi:10.1210/clinem/dgaa332. Acesso em 12 agosto 2023.
39. Nimali Seneviratne S, Kumarihamy Karunathilake CN, Pallegama CM, Malintha Lahiru TG, Jayarajah U. Endocrine manifestations of COVID-19 in

- children: A scoping review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;101792. doi:10.1016/j.beem.2023.101792. Acesso 05 fevereiro 2024.
40. Olgun EG, Cetin SK, Siklar Z, Aycan Z, Ozsu E, Ceran A, Berberoglu M. Investigation of early puberty prevalence and time of addition thelarche to pubarche in girls with premature pubarche: two-year follow-up results. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(1):25-32. doi:10.1297/cpe.2021-0042. Acesso 05 fevereiro 2024.
 41. Pereira A, Busch AS, Solares F, Baier I, Corvalan C, Mericq V. Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Apr 23;106(5):1352-1361. doi:10.1210/clinem/dgab064. Acesso 05 fevereiro 2024.
 42. Ramos CO, Canton APM, Seraphim CE, Faria AG, Tinano FR, Mendonca BB, Latronico AC, Brito VN. Anthropometric, metabolic, and reproductive outcomes of patients with central precocious puberty treated with leuporelin acetate 3-month depot (11.25 mg). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(11):1371-1377. doi:10.1515/jpem-2021-0142. Acesso 23 setembro 2023.
 43. Ramos CO, Macedo DB, Canton APM, Cunha-Silva M, Antonini SRR, Stecchini MF, Seraphim CE, Rodrigues T, Mendonca BB, Latronico AC, Brito VN. Outcomes of Patients with Central Precocious Puberty Due to Loss-of-Function Mutations in the MKRN3 Gene after Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Analog. *Neuroendocrinology.* 2020;111(7):705-713. doi:10.1159/000504446. Acesso 23 setembro 2023.
 44. Sadat Hosseini Z, Shiasi Arani K, Moraveji A, Reza Talari H. Ultrasonic evaluation of thelarche grading in 2-8-year-old obese girls suspected of precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(1):23-29. doi:10.5114/pedm.2021.109267. Acesso 23 setembro 2023.
 45. Sakornytthadej N, Mahachoklertwattana P, Wankanit S, Poomthavorn P. Peak serum luteinising hormone cut-off during gonadotropin-releasing hormone analogue test for diagnosing central precocious puberty was lower in girls with obesity as compared with girls with normal weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2024;100(4):368-378. doi:10.1111/cen.15026. Acesso em 01 abril 2024.
 46. Savinainen SE, Viitasalo A, Sallinen TM, Jääskeläinen JES, Lakka TA. Child-related and parental predictors for thelarche in a general population of girls: the PANIC study. *Pediatr Res.* 2020;88(4):676-680. doi:10.1038/s41390-020-0802-0. Acesso 23 setembro 2023.
 47. Shi, Li, et al. "Childhood obesity and central precocious puberty". *Frontiers in Endocrinology*, vol. 13, 2022. *Frontiers*, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1056871>. Acesso em 20 abril 2023.

48. Shokri, Elnaz, et al. "Positive Effect of Combined Exercise on Adipokines Levels and Pubertal Signs in Overweight and Obese Girls with Central Precocious Puberty". *Lipids in Health and Disease*, vol. 20, no 1, novembro de 2021, p. 152. PubMed, <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01588-5>. Acesso em 20 abril 2023.
49. Song Y, Kong Y, Xie X, Wang Y, Wang N. Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1226933. doi:10.3389/fped.2023.1226933. Acesso em 01 abril 2024.
50. Song Y, Kong Y, Xie X, Wang Y, Wang N. Corrigendum: Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1283833. doi:10.3389/fped.2023.1283833. Acesso em 01 abril 2024.
51. Soriano-Guillén L, Tena-Sempere M, Seraphim CE, Latronico AC, Argente J. Precocious sexual maturation: Unravelling the mechanisms of pubertal onset through clinical observations. *J Neuroendocrinol*. 2022;e12979. doi:10.1111/jne.12979. Acesso em 01 abril 2024.
52. Stathori G, Tzounakou AM, Mastorakos G, Vlahos NF, Charmandari E, Valsamakis G. Alterations in Appetite-Regulating Hormones in Girls with Central Early or Precocious Puberty. *Nutrients*. 2023;15(19):4306. doi:10.3390/nu15194306. Acesso em 01 abril 2024.
53. Su H, Su Z, Pan L, Wang L, Xu Z, Peng G, Li X. Factors affecting bone maturation in Chinese girls aged 4-8 years with isolated premature thelarche. *BMC Pediatr*. 2020;20:356. doi:10.1186/s12887-020-02256-w. Acesso em 01 abril 2024.
54. Sun H, Qian Y, Wan N, Liu L. Differential diagnosis of precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: a pilot study. *BMC Pediatr*. 2023;23:185. doi:10.1186/s12887-023-04009-x. Acesso em 01 abril 2024.
55. Sun H, Wang W, Zhang S, Lin C. Analysis of the Relationship between Nutritional Status and Bone Age and Sexual Development in Children and Adolescents. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;8325756. doi:10.1155/2022/8325756. Acesso em 06 fevereiro 2024.
56. Valsamakis G, Arapaki A, Balafoutas D, Charmandari E, Vlahos NF. Diet-Induced Hypothalamic Inflammation, Phoenixin, and Subsequent Precocious Puberty. *Nutrients*. 2021;13(10):3460. doi:10.3390/nu13103460. Acesso em 06 fevereiro 2024.
57. Van Roessel IMAA, van Schaik J, Meeteren AYNS, Boot AM, der Grinten HLC, Clement SC, van Iersel L, Han KS, van Trotsenburg ASP, Vandertop WP, Kremer LCM, van Santen HM. Body mass index at diagnosis of a childhood brain tumor; a reflection of hypothalamic-pituitary dysfunction or

- lifestyle? Support Care Cancer. 2022;30(7):6093-6102. doi:10.1007/s00520-022-07031-4. Acesso em 06 fevereiro 2024.
58. Wang L, Xu H, Tan B, Yi Q, Liu H, Deng H, Chen Y, Wang R, Tian J, Zhu J. Gut microbiota and its derived SCFAs regulate the HPGA to reverse obesity-induced precocious puberty in female rats. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1051797. doi:10.3389/fendo.2022.1051797. Acesso em 06 fevereiro 2024.
 59. Wang M, Zhang Y, Miller D, Rehman NO, Cheng X, Yeo JY, Joe B, Hill JW. Microbial Reconstitution Reverses Early Female Puberty Induced by Maternal High-fat Diet During Lactation. Endocrinology. 2020;161(2):bqz041. doi:10.1210/endocr/bqz041. Acesso em 06 fevereiro 2024.
 60. Yue M, Zhang L. Exploring the Mechanistic Interplay between Gut Microbiota and Precocious Puberty: A Narrative Review. Microorganisms. 2024;12(2):323. doi:10.3390/microorganisms12020323. Acesso em 04 abril 2024.
 61. Zeng D, Liang JP, Zheng YJ, Deng NL, Yang L, Lu S, Yang Y, Liu L. [Association between early-life factors and pubertal timing in girls]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2023;25(2):153-158. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2208191. Acesso em 04 abril 2024.
 62. Zhang G, Yu H, Yu S, Luo X, Liang Y, Hou L, Wu W. Association of size for gestational age and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiometabolic risk in central precocious puberty girls. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1131438. doi:10.3389/fendo.2023.1131438. Acesso em 04 abril 2024.
 63. Zhang J, Zhou WJ, Zhang YD, Liu CJ, Yu F, Jiang YM. Relationship between Body Mass Index and Bone Turnover Markers in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. Int J Clin Pract. 2023; 2023:6615789. doi:10.1155/2023/6615789. Acesso em 04 abril 2024.
 64. Zhao C, Tang Y, Cheng L. Diagnostic Value of LH Peak Value of the GnRH Stimulation Test for Girls with Precocious Puberty and Its Correlation with Body Mass Index. Comput Math Methods Med. 2022;2022:4118911. doi:10.1155/2022/4118911. Acesso em 28 novembro 2023.
 65. Zurita-Cruz JN, Villasís-Keever MA, Manuel-Apolinar L, Damasio-Santana L, Garrido-Magaña E, Rivera-Hernández AJ. Leptin/adiponectin ratio as a prognostic factor for increased weight gain in girls with central precocious puberty. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1101399. doi:10.3389/fendo.2023.1101399. Acesso em 04 fevereiro 2024.
 66. Zurita-Cruz JN, Villasís-Keever MA, Manuel-Apolinar L, Damasio-Santana L, Gutierrez-Gonzalez A, Wakida-Kusunoki G, Padilla-Rojas M, Maldonado-Rivera C, Garrido-Magaña E, Rivera-Hernández AJ, Nishimura-Meguro E.

Altered cardiometabolic profile in girls with central precocious puberty and adipokines: A propensity score matching analysis. Cytokine. 2021;148:155660. doi:10.1016/j.cyto.2021.155660. Acesso em 28 novembro 2023.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Desenvolvimento de Diabetes Mellitus após COVID-19: revisão integrativa da literatura” realizado pelo(s) aluno(s) Livia Maria Müller Murad, Gustavo Santa Rosa Fonseca e Casiano Khayat Otegui está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Helena Atroch Machado

Assinatura do Orientador do Trabalho

Livia Maria Müller Murad

Gustavo Santa Rosa Fonseca

Casiano Khayat Otegui

**DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS APÓS
COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

São Paulo

2024

DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS APÓS COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Helena Atroch
Machado

São Paulo

2024

M944d

Murad, Livia Maria MUIier

Desenvolvimento de diabetes mellitus após COVID-19: revisão integrativa da literatura / Livia Maria MUIier Murad, Gustavo Santa Rosa Fonseca. Casiano Khayat Otegui. - 2024.

26 p. : il., P&B.

Orientador: Prof. Dra. Helena Atroch Machado.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Diabetes and covid 19 . 2. Diabetes post covid. 3. New onset diabetes. **I.** Fonseca, Gustavo Santa Rosa. **III.** Otegui, Casiano Khayat. **III.** Machado, Helena Atroch. **IV.** Universidade Santo Amaro. V. Título.

COD 616.462

Elaboradora pela Biblioteca Andrea Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Livia Maria Müller Murad

Gustavo Santa Rosa Fonseca

Casiano Khayat Otegui

DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS APÓS COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Helena Atroch Machado.

São Paulo, 01 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Helena Atroch Machado

Orientador

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

Avaliador

Profa. Dra. Maria Inês Nunes

Avaliador

Conceito Final

Livia Maria Müller Murad, Gustavo Santa Rosa Fonseca, Casiano Khayat Otegui, Helena Atroch. *Desenvolvimento de Diabetes Mellitus após COVID-19: revisão integrativa da literatura*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A pandemia do COVID-19 apresentou desafios significativos à saúde, especialmente na relação entre a síndrome respiratória aguda grave e a hiperglicemia, com relatos de diabetes surgindo em pacientes infectados pelo vírus. Apesar das evidências, a fisiopatologia da hiperglicemia induzida pelo SARS-CoV-2 ainda não foi bem esclarecida. Avaliar os riscos de pacientes infectados pelo vírus Sars-Cov-2 de desenvolverem diabetes.

METODOLOGIA: É uma revisão é integrativa que analisou artigos publicados nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO de 2019 a 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: O COVID-19 pode causar uma inflamação crônica nos indivíduos que foram infectados, pela ligação do vírus SARS-CoV-2 com a enzima ACE2, e isso pode exacerbar a resistência a insulina. Foi observado que os níveis de glicose e cetonas no sangue estão mais elevados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e, como o vírus atua destruindo as células produtoras de insulina, esse hormônio não consegue ser produzido na quantidade adequada para levar o açúcar para dentro das células e ser aproveitado como combustível, desviando a geração de energia para a oxidação de ácidos graxos, fazendo com que o indivíduo entre em cetoacidose diabética. A associação entre a COVID-19 e diabetes revelou diferenças na incidência e prognóstico entre diabetes de início recente e pré-existente. O diabetes de início recente é caracterizado pelo surgimento dos sintomas em pessoas sem histórico prévio de condição, que pode evoluir rapidamente para complicações graves como cetoacidose e hiperosmolaridade. A infecção por SARS-CoV-2 está associada com o desencadeamento da diabetes pela primeira vez no paciente. **CONCLUSÃO:** Após análise de diversos artigos, a hipótese de que existe uma relação entre o desenvolvimento de diabetes após infecção pelo vírus SARS-CoV-2 foi confirmada. Contudo, continua sendo necessário a realização de mais pesquisas relacionadas ao assunto.

Palavras-chave: “COVID-19”. “Diabetes and covid-19”. “Diabetes post covid”. “Stress diabetes and covid”. “New-onset diabetes”. “Hyperglycemia and steroids”. “Coronavirus infections”.

ABSTRACT

BACKGROUND: The COVID-19 pandemic has posed significant health challenges, particularly regarding the link between severe acute respiratory syndrome and hyperglycemia, with reports of the development of diabetes in patients infected with the virus. Despite evidence, the pathophysiology of SARS-CoV-2-induced hyperglycemia remains unclear. The main goal of this research is to evaluate the risks for SARS-CoV-2-infected patients of developing diabetes. **METHODOLOGY:** This study is an integrative review that analyzed articles published in PubMed, Google Scholar, and SciELO databases from 2019 to 2024. **RESULTS AND DISCUSSION:** COVID-19 may cause chronic inflammation in infected individuals due to the virus's binding to the ACE2 enzyme, which can exacerbate insulin resistance. Elevated glucose and ketone levels have been observed in patients infected with SARS-CoV-2. As the virus destroys insulin-producing cells, the body is unable to produce sufficient insulin to transport glucose into cells to use as energy, which shifts energy production to fatty acid oxidation, potentially leading to diabetic ketoacidosis. The association between COVID-19 and diabetes has revealed differences in incidence and prognosis between new-onset and pre-existing diabetes. New-onset diabetes is characterized by the onset of symptoms in people with no previous history of the condition and can quickly progress to severe complications such as ketoacidosis and hyperosmolarity. SARS-CoV-2 infection has been linked to the triggering of diabetes for the first time in affected patients. **CONCLUSION:** After reviewing multiple articles, the hypothesis that there is a relation between the development of diabetes in patients that were infected by the SARS-CoV-2 virus has been confirmed. However, it is extremely important that more research regards this topic continues to be done.

Keywords: "COVID-19". "Diabetes and covid-19". "Diabetes post covid". "Stress diabetes and covid". "New-onset diabetes". "Hyperglycemia and steroids". "Coronavirus infections".

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
3.1 Fisiopatologia da Diabetes Mellitus... ..	13
3.2 Mecanismos de infecção celular.....	13
3.3 Relação entre o Sars-CoV-2 e os tecidos metabólicos... ..	14
3.4 Danos pancreáticos... ..	14
3.5 Sars-CoV-2 e a resistência à insulina... ..	16
3.6 Diabetes de início recente induzido pelo Sars-CoV-2.....	17
3.7 Hiperglicemia relacionada ao estresse... ..	19
3.8 Hiperglicemia relacionada ao uso de glicocorticoides... ..	19
3.9 Possíveis consequências em diabéticos após COVID-19... ..	20
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS	22

DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS APÓS COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

MURAD, Livia Maria Müller¹

FONSECA, Gustavo Santa Rosa²

OTEGUI, Casiano Khayat³

MACHADO, Helena Atroch⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: A pandemia do COVID-19 apresentou desafios significativos à saúde, especialmente na relação entre a síndrome respiratória aguda grave e a hiperglicemia, com relatos de diabetes surgindo em pacientes infectados pelo vírus. Apesar das evidências, a fisiopatologia da hiperglicemia induzida pelo SARS-CoV-2 ainda não foi bem esclarecida. Avaliar os riscos de pacientes infectados pelo vírus Sars-Cov-2 de desenvolverem diabetes. **METODOLOGIA:** É uma revisão é integrativa que analisou artigos publicados nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO de 2019 a 2024. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O COVID-19 pode causar uma inflamação crônica nos indivíduos que foram infectados, pela ligação do vírus SARS-CoV-2 com a enzima ACE2, e isso pode exacerbar a resistência à insulina. Foi observado que os níveis de glicose e cetonas no sangue estão mais elevados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e, como o vírus atua destruindo as células produtoras de insulina, esse hormônio não consegue ser produzido na quantidade adequada para levar o açúcar para dentro das células e ser aproveitado como combustível, desviando a geração de energia para a oxidação de ácidos graxos, fazendo com que o indivíduo entre em cetoacidose diabética. A associação entre a COVID-19 e diabetes revelou diferenças na incidência e prognóstico entre diabetes de início recente e pré-existente. O diabetes de início recente é caracterizado pelo surgimento dos sintomas em pessoas sem histórico prévio de condição, que pode evoluir rapidamente para complicações graves como cetoacidose e hiperosmolaridade. A infecção por SARS-CoV-2 está associada com o desencadeamento da diabetes pela primeira vez no paciente. **CONCLUSÃO:** Após análise de diversos artigos, a hipótese de que existe uma relação entre o desenvolvimento de diabetes após infecção pelo vírus SARS-CoV-2 foi confirmada. Contudo, continua sendo necessário a realização de mais pesquisas relacionadas ao assunto.

Palavras-chave: “COVID-19”. “Diabetes and covid-19”. “Diabetes post covid”. “Stress diabetes and covid”. “New-onset diabetes”. “Hyperglycemia and steroids”. “Coronavirus infections”.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. s-livia3@estudante.unisa.br

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. w-gustavo3z@estudante.unisa.br

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. lcasiano@estudante.unisa.br

⁴ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – hatroch@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: The COVID-19 pandemic has posed significant health challenges, particularly regarding the link between severe acute respiratory syndrome and hyperglycemia, with reports of the development of diabetes in patients infected with the virus. Despite evidence, the pathophysiology of SARS-CoV-2-induced hyperglycemia remains unclear. The main goal of this research is to evaluate the risks for SARS-CoV-2-infected patients of developing diabetes. **METHODOLOGY:** This study is an integrative review that analyzed articles published in PubMed, Google Scholar, and SciELO databases from 2019 to 2024. **RESULTS AND DISCUSSION:** COVID-19 may cause chronic inflammation in infected individuals due to the virus's binding to the ACE2 enzyme, which can exacerbate insulin resistance. Elevated glucose and ketone levels have been observed in patients infected with SARS-CoV-2. As the virus destroys insulin-producing cells, the body is unable to produce sufficient insulin to transport glucose into cells to use as energy, which shifts energy production to fatty acid oxidation, potentially leading to diabetic ketoacidosis. The association between COVID-19 and diabetes has revealed differences in incidence and prognosis between new-onset and pre-existing diabetes. New-onset diabetes is characterized by the onset of symptoms in people with no previous history of the condition and can quickly progress to severe complications such as ketoacidosis and hyperosmolarity. SARS-CoV-2 infection has been linked to the triggering of diabetes for the first time in affected patients. **CONCLUSION:** After reviewing multiple articles, the hypothesis that there is a relation between the development of diabetes in patients that were infected by the SARS-CoV-2 virus has been confirmed. However, it is extremely important that more research regards this topic continues to be done.

Keywords: “COVID-19”. “Diabetes and covid-19”. “Diabetes post covid”. “Stress diabetes and covid”. “New-onset diabetes”. “Hyperglycemia and steroids”. “Coronavirus infections”.

1 INTRODUÇÃO

COVID-19 é uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo vírus SARS-CoV-2, com altas taxas de transmissibilidade e mortalidade. A transmissão ocorre por gotículas, tendo sido identificadas diversas cepas com características diferentes entre elas, algumas mais transmissíveis e outras mais letais, devido à alta capacidade de mutação vista no vírus. Teve origem na China e rapidamente se espalhou pelo mundo, resultando em uma pandemia com 6.921.614 óbitos mundiais, sendo o Brasil um dos principais países afetados, com 701.494 mortes, segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2023. Em janeiro de 2020, foi decretado estado de Emergência de Saúde

Pública por conta do vírus SARS-CoV-2, o qual teve fim, declarado pela OMS, apenas em maio de 2023^{1,2,3}.

O Diabetes mellitus (DM) é uma patologia de etiologia multifatorial, estando envolvidas em sua origem tanto a diminuição da secreção de insulina, quanto a resistência à sua ação, sendo esse hormônio responsável por regular os níveis de glicose no sangue. Em casos onde ocorre uma hiperglicemia crônica à longo prazo, há lesão em órgão alvo. A fisiopatologia da diabetes envolve uma disfunção no metabolismo da glicose e está relacionada diretamente com o pâncreas, onde ocorre a produção e a secreção da insulina pelas células β . A classificação ocorre de acordo com a patogênese, sendo tipos 1, 2, gestacional e outros. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), essa doença acomete cerca de 16,8 milhões de brasileiros, sendo considerada um problema de saúde pública^{1,4,5}.

A pandemia do COVID-19 emergiu em uma série de desafios na área da saúde, principalmente no que tange à associação entre essa síndrome respiratória aguda grave e a hiperglicemia, já que, observou-se, em diversos pacientes infectados pelo vírus, o surgimento do diabetes. Contudo, ainda que existam evidências dessa correlação, não se sabe ao certo a fisiopatologia da hiperglicemia induzida pelo SARS-CoV-2^{6,7}.

A relação entre hiperglicemia aguda e a infecção pelo SARS-CoV-2 foi associada à interação do vírus com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2). Este receptor, embora esteja presente nos pulmões, possui maior expressão no pâncreas, tanto nas glândulas exócrinas quanto nas ilhotas pancreáticas, onde estão localizadas as células β . O Sars-Cov-2 infecta as células β e causa uma diminuição nos níveis e na secreção da insulina, além de induzir a apoptose celular. Além disso, o dano causado ao pâncreas pode ocorrer devido a uma liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, as quais promovem uma resposta sistêmica excessiva e, consequentemente, o que se chama de “tempestade de citocinas”. É necessário, portanto, atentar-se aos marcadores inflamatórios do paciente, como amilase, lipase e as citocinas, visto que esses marcadores estão em níveis mais elevados nesses casos⁶.

Ademais, evidenciou-se que esteróides podem causar um aumento na glicemia. Esses medicamentos foram muito utilizados nas internações pela síndrome respiratória aguda grave e podem estar diretamente relacionados ao surgimento do diabetes nesses pacientes, visto que causam uma diminuição na absorção de glicose nos tecidos muscular e adiposo, caracterizando a resistência à insulina, resultando em hiperglicemia. Além do que, os esteróides prejudicam o funcionamento das células β pancreáticas⁸.

Além disso, constatou-se que a resistência à insulina relacionada ao estresse pode ser a principal causa de aparecimento de hiperglicemia na admissão por COVID-19, abordando, majoritariamente, pacientes sem diabetes previamente diagnosticados. É definida como uma hiperglicemia que se resolve de maneira espontânea, após a resolução do problema. As principais vias de desenvolvimento da hiperglicemia de estresse são pelo aumento da gliconeogênese hepática causada pela resistência periférica à insulina. Destaca-se, ainda, que quanto mais grave for a condição, maior será essa resistência^{9,10}.

Em um estudo realizado com indivíduos admitidos com COVID-19, verificou-se que o surgimento do diabetes foi mais comum em pacientes mais jovens e que apesar de os níveis glicêmicos nesses pacientes serem mais baixos, os marcadores inflamatórios são mais elevados. Sendo mais associado a um maior tempo de internação, especialmente, na unidade de terapia intensiva, porém, à menor mortalidade. Além do que, cerca de metade dos enfermos do estudo em questão apresentou regressão do diabetes para pré-diabetes e, até mesmo, para normoglicemia⁹.

O vírus SARS-CoV-2 infectou mais de 37 milhões de pessoas no Brasil, chegando a quase 800 mil óbitos. Por ser uma enfermidade nova, muitas pesquisas foram iniciadas com intuito de descobrir mais sobre esse vírus que é altamente transmissível e, muitas vezes, letal. Desse modo, estudos indicaram que o COVID-19 pode ser fator de risco para diversas doenças crônicas. Foi evidenciado que o diabetes apresenta alta incidência em pacientes após diagnóstico de COVID-19. Nesse sentido, fica evidente a necessidade de compreender de forma precisa essa relação bidirecional entre o diabetes mellitus e o COVID-19, para esclarecer o mecanismo fisiopatológico do aparecimento do diabetes nos infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Sendo

assim, é preciso que haja mais estudos voltados à essa temática, a fim de que isso ocorra.

O presente estudo tem como objetivo avaliar os riscos de pacientes infectados pelo Sars-Cov-2 de desenvolverem diabetes. Mais especificamente, apontar como o vírus Sars-Cov-2 leva ao surgimento de diabetes, avaliar o risco de surgimento de diabetes em pacientes com COVID-19 em comparação com os não infectados, avaliar se o vírus predispõe mais ao surgimento de diabetes tipo 1 ou 2 ou, até mesmo, a uma forma atípica de diabetes.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi uma revisão integrativa da literatura. Foram selecionados artigos de 2019 a 2024, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram consultadas as bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO. Além das plataformas DeCS e MeSH terms.

Para delineamento do estudo, foram utilizados artigos de revisão de literatura, meta-análise, revisão sistemática, ensaio clínico e pesquisa longitudinal.

Foram utilizados os seguintes descritores: “COVID-19”, “diabetes and covid-19”, “diabetes post covid”, “stress diabetes and covid”, “new-onset diabetes”, “hyperglycemia and steroids”, “coronavirus infections”.

Como critério de inclusão e para elaboração do instrumento de dados (tabela de artigos selecionados para resultados e discussão) para análise, foram utilizados ano, objetivo, tipo de amostra, metodologia, resultados, discussão e conclusão.

Como critério de exclusão, foram eliminados artigos que não se adequaram ao tema, que não são na língua inglesa, espanhola ou portuguesa e, também, estudos com foco nas complicações do diabetes pré-existente para pacientes infectados pelo COVID-19.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 47.516 artigos com o descritor “COVID-19”; enquanto que “diabetes and covid-19” foram encontrados 2.445. Já para o

descriptor “diabetes post covid”, 226 artigos publicados. Ao pesquisar “hyperglycemia and steroids” foram exibidos 1.116 publicações e, por fim, para o descriptor “coronavirus infections” foram publicados 32.735 artigos. Posteriormente, ao pesquisar com mais de um descriptor dos supracitados, foi possível restringir a pesquisa e delimitar um número de 113 artigos, com a busca “new-onset diabetes and covid-19”. A partir dessa busca, acrescentava-se algum outro descriptor, por exemplo, “steroids” ou “stress diabetes” e reduzia-se, ainda mais, o leque de artigos a serem analisados. Após todas as análises relacionadas com os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados no presente estudo 36 artigos.

3.1 Fisiopatologia da Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus tipo 1 pode ter etiologia autoimune ou idiopática, e é baseado na destruição das células beta pancreáticas, as quais são responsáveis pela produção de insulina. Assim, resulta em uma deficiência absoluta de insulina. Enquanto que o tipo 2, que é mais frequente, engloba uma resistência à ação da insulina e uma disfuncionalidade das células beta pancreáticas, o que resulta em uma deficiência relativa da insulina. Além de que, pode ter como etiologia fatores genéticos e ambientais⁴.

3.2 Mecanismos de infecção celular

As infecções virais dependem da entrada do vírus na célula e do uso da estrutura celular infectada para realizar as replicações do vírus que irão infectar outras células. O SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, utiliza a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) como principal receptor no hospedeiro humano. Além disso, o vírus utiliza o ACE2 como receptor de entrada nas células e a internalização viral é feita entre a proteína S e o receptor ACE2, estimulada pela enzima protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2). O ACE2 é responsável por auxiliar a manutenção do sistema renina-angiotensina- aldosterona, o qual controla a homeostase do organismo. Sendo assim, a desregulação desse sistema, leva à resistência à insulina e à disfunção cardiovascular. Como a ACE2 está presente em diversos tecidos como pâncreas, pulmão, fígado e rins, aumenta as consequências que esse vírus pode causar ao organismo do indivíduo infectado^{1,11-13}.

O vírus também é capaz de induzir a produção de proteínas, as citocinas, que podem desencadear uma resposta imunológica, a qual destrói células específicas, alterando, dessa forma, a secreção de insulina¹.

Ademais, Desak M. Wihandani também descreve que quanto mais grave for a infecção, mais exacerbada a resposta inflamatória, o que pode acelerar as consequências sofridas pelo paciente¹².

3.3 Relação entre o Sars-CoV-2 e os tecidos metabólicos

A enzima ACE2 tem uma importante função nos órgãos metabólicos, ela contribui para a regulação do sistema renina-angiotensina e para a manutenção da homeostase do metabolismo. Entretanto, ela também desempenha um papel compensatório no processo patogênico do diabetes. Ela está presente no trato respiratório, no pâncreas, no rim, no tecido adiposo e no fígado. Quando se trata do pâncreas, a ACE2 está localizada nas porções exócrinas e endócrinas, nos ácinos e nas ilhotas de Langerhans. O vírus tem a capacidade de entrar nas células beta pancreáticas e causar dano à elas, pois reduz os grânulos que são responsáveis pela secreção de insulina. Isso também é descrito em outro estudo, que demonstra que essa disfunção causada às células acaba gerando uma hiperglicemia no paciente¹¹⁻¹³.

3.4 Danos pancreáticos

Infecções virais, incluindo a COVID-19, têm o potencial de causar danos ou proteger as células beta do pâncreas, não se limitando apenas à pandemia atual. A replicação viral pode levar à destruição das células beta-pancreáticas, enquanto a resposta inflamatória do corpo pode também desencadear uma reação autoimune envolvendo as células TCD4 +. A liberação de citocinas pró-inflamatórias pode contribuir para a destruição das células beta, prejudicando a liberação de insulina e afetando sua conversão. As condições nas quais as células beta podem se regenerar após um ataque tóxico estão atualmente sob investigação científica. A gravidade e o padrão de destruição das células beta podem influenciar a progressão do diabetes, variando de forma gradual e progressiva a repentina e extensa^{11,14}.

Os receptores ACE2 são utilizados como porta de entrada para o SARS-CoV-2. Sua atividade é reduzida após a internalização do complexo viral, o que pode resultar em danos diretos às células beta-pancreáticas. Além disso, pode desencadear a ação sem restrições da angiotensina-II, que, por sua vez, pode inibir a secreção de insulina e interferir na via de sinalização da insulina. A angiotensina-II causa danos às células beta do pâncreas, promovendo inflamação, reduzindo o fluxo sanguíneo e a proliferação dessas células, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio e induzindo a apoptose celular^{12,15}.

De acordo com Joseph Pergolizzi e colegas a lesão das células beta-pancreáticas causada pela infecção do COVID-19 está associada à ligação aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nas ilhotas pancreáticas, o que leva ao aumento da liberação de glucagon pelas células alfa, degranulação das células beta e redução da secreção de insulina. Os receptores ACE2, que atuam como portas de entrada para o SARS-CoV-2, fazem parte do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), responsável pelo controle do volume sanguíneo, tônus arterial, pressão arterial e equilíbrio de fluidos corporais. Esses receptores estão presentes no pâncreas, permitindo a entrada do vírus e lesão das células beta, o que resulta em hiperglicemia ou outros sintomas¹⁴.

Segundo Desak M. Wihandani e colaboradores, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) desempenha um papel crucial na degradação de produtos primários, como a angiotensina (1-7). Esses produtos demonstram efeitos opostos aos da angiotensina-II, o que sugere uma ação contrária à hiperatividade do sistema renina-angiotensina (RAS), podendo atenuar condições como hiperglicemia, hipertensão, disfunção cardíaca e fibrose. Os produtos resultantes da ação da ACE2 interagem com os receptores celulares para antagonizar os efeitos da angiotensina-II, promovendo vasodilatação, liberação de prostaglandinas e inibição da norepinefrina¹².

As células das ilhotas pancreáticas possuem diversos receptores de enzimas conversoras de angiotensina, os quais interagem com o vírus SARS-CoV-2, facilitando sua penetração nas células. Essa invasão viral pode

desencadear efeitos citotóxicos diretos e inflamação, consequentemente, a destruição das células beta pancreáticas é capaz de desencadear quadros de hiperglicemia e diabetes mellitus^{11,16}.

Indivíduos com infecção aguda pelo vírus SARS-CoV-2 correm o risco de desenvolver uma tempestade de citocinas, uma condição altamente inflamatória que afeta diversos órgãos, incluindo o pâncreas, podendo resultar em pancreatite aguda e degeneração das células das ilhotas pancreáticas. Essas complicações podem levar à hiperglicemia e ao desenvolvimento de diabetes caso o dano seja significativo¹⁶.

No entanto, a ACE2 pode desempenhar funções protetoras e compensatórias que têm o potencial de prevenir danos, preservar a integridade das células beta do pâncreas e manter a estrutura das ilhotas, exercendo um efeito inibitório e impedindo a fibrose e a perda de função das ilhotas. Além disso, embora não atue diretamente na insulina, ao inibir as espécies reativas de oxigênio, pode proteger as células beta contra fatores prejudiciais, o que pode melhorar a síntese e a secreção de insulina¹².

3.5 SARS-CoV-2 e a resistência à insulina

O COVID-19 causa uma inflamação crônica nos indivíduos que foram infectados e isso pode exacerbar a resistência à insulina, a qual é causada pela ligação do vírus SARS-CoV-2 com a enzima ACE2, que faz com que os níveis de angiotensina II aumentem, causando essa resistência insulínica. Essa destruição das células beta pancreáticas é descrita também no estudo publicado por Subham Das, em 2020, que afirma que isso causa a hiperglicemia do paciente^{1,13}.

Não se sabe se essa resistência à insulina ocorre por falhas no receptor de insulina nos principais órgãos envolvidos no metabolismo da glicose ou se é resultado da interferência do vírus na sinalização do receptor de insulina¹⁷.

Para verificar se um paciente possui resistência à insulina, são utilizados, na maioria dos casos, os índices de triglicerídeos e glicose e, foi comprovado em estudos, que esses índices estavam significativamente maiores em pacientes com COVID-19¹³.

Além disso, foi observado que os níveis de glicose e cetonas no sangue estão mais elevados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e, como o vírus atua destruindo as células produtoras de insulina, esse hormônio não consegue ser produzido na quantidade adequada para degradar o açúcar, fazendo com que a cetona seja utilizada como combustível, o que faz com que o indivíduo entre em cetoacidose diabética, a complicação mais comum dentre esses pacientes¹.

Ainda é um desafio para a área médica rastrear os pacientes com diabetes após infecção por COVID-19, mas para diagnóstico desses indivíduos são utilizados os critérios padrão da American Diabetes Association, que consiste em dois resultados de testes glicêmicos anormais, sendo necessário que o profissional de saúde que seja responsável pela avaliação dos exames se certifique que não se trata de diabetes pré-existente¹.

3.6 Diabetes de início recente induzido pelo SARS-CoV-2

O Diabetes de início recente, caracterizado pelo surgimento dos sintomas em pessoas sem histórico prévio de condição, está recebendo destaque devido à pandemia do COVID-19. Essa condição pode evoluir rapidamente para complicações graves, como cetoacidose e hiperosmolaridade, se não for tratada. Na interação entre o diabetes e a COVID-19 há uma relação bidirecional: o diabetes pré-existente aumenta o risco de complicações graves da COVID-19, enquanto a infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear o diabetes pela primeira vez. Estudos sugerem que a hiperglicemia de início recente em pacientes com COVID-19 está associada a um risco aumentado de complicações e mortalidade^{12, 17}.

Estudos implicaram que, nos Estados Unidos, pacientes com diagnóstico de COVID-19 tiveram um risco 42% aumentado de DM1 de início recente comparado com aqueles que não tinham diagnóstico para COVID-19 e também foi observado que os homens foram mais acometidos comparados às mulheres. Além disso, os riscos de desenvolvimento de cetoacidose diabética entre pacientes com COVID-19 foram, significativamente, maiores do que se comparados aos não infectados^{17, 18}.

Por outro lado, um estudo feito na Etiópia descreveu que 31,1% dos pacientes com COVID-19 desenvolveram DM de início recente, prevalecendo o DM2 com 83,6%. Além disso, outro artigo realizado com 11 estudos de coorte mostrou que o risco relativo de desenvolvimento de DM2 é mais elevado que o de DM1. Uma outra análise em pacientes libaneses também evidenciou que a infecção por COVID-19 é fator de risco significativo para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2. Também foi relatado que sexo masculino, com fatores como obesidade, níveis elevados de potássio na admissão e histórico familiar de hipertensão aumentaram o risco de DM de início recente após o diagnóstico de COVID-19^{15, 19, 20}.

Um outro estudo dos Emirados Árabes acompanhou pacientes com COVID-19 e descobriram que houve uma incidência de diabetes de início recente de 9,8%, com a maioria sendo de DM2 (97,7%) e uma prevalência de 2,3% de pré-diabéticos também de início recente. E foi observado que as condições mais comuns encontradas foram hipertensão com 65,4%, obesidade com 44,2% e doença arterial coronariana com 18,9%¹⁵.

Um estudo de coorte de base populacional, realizado no Canadá, com 629.935 indivíduos relatou que a incidência de DM foi maior em pacientes positivados para COVID-19 comparado aos não infectados pelo vírus Sars-CoV-2. Ademais, uma revisão sistemática e meta-análise de oito estudos em 3.711 indivíduos relatou uma prevalência de 14,4% para DM recém-diagnosticada e uma prevalência de 14,8% para DM pré-existente entre pacientes hospitalizados por COVID-19, o que sugere que a DM de início recente deve ser tratada como problema de saúde pública, assim como a DM pré existente é^{15, 21}.

Outro estudo de coorte com 181.280 pacientes dos Estados Unidos, aferiu que os indivíduos infectados pelo Sars-CoV-2 tiveram um risco aumentado de diabetes de início recente quando comparados aos pacientes sem a infecção do vírus²².

A associação entre a COVID-19 e diabetes revelaram diferenças na incidência e prognóstico entre diabetes recém-diagnosticada e pré-existente. Isto é, o DM recém diagnosticado está relacionado a um pior prognóstico de

COVID-19 que se comparado ao DM pré-existente, porque afeta a função pulmonar, comprometendo a capacidade de difusão e dos volumes pulmonares, explicando, apenas em parte, o porquê desse pior prognóstico. Estudos destacaram a gravidade da COVID-19 em pacientes com diabetes, enquanto a hiperglicemia está associada a complicações respiratórias e mortalidade. Pesquisas indicaram que a infecção pelo SARS-CoV-2 poderia ter desencadeado o início da diabetes, com um aumento da incidência durante a pandemia. Foram necessárias mais pesquisas para compreender completamente essas relações e seus mecanismos fisiopatológicos^{9, 10, 15}.

Outro ponto importante, é que um estudo realizado demonstrou que a vacinação anti-COVID-19 diminuiu de forma significativa a taxa de incidência de diabetes de início recente, já que diminuiu os níveis de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e, até mesmo, reduziu a gravidade da doença para aqueles que, mesmo vacinados, foram infectados²³.

Estudos recentes mostraram que o controle glicometabólico e a resistência à insulina agravada em pacientes com COVID-19 sem diabetes pré-existente persistiram por, pelo menos, 6 meses após a infecção. Entretanto, ainda não se sabe se as concentrações elevadas de glicose ou o diabetes de início recente serão permanentes nos indivíduos acometidos²⁴.

3.7 Hiperglicemia relacionada ao estresse

O NDDM no contexto da COVID-19 geralmente teve um curso glicêmico leve após a alta, marcado por melhora na glicemia e, até mesmo, remissão do diabetes em muitos casos, sugerindo que a resistência à insulina está relacionada ao estresse, e não com lesão direta das células beta, podendo ser a principal causa do diabetes recém diagnosticado na admissão por COVID-19^{9, 10}.

Além do que, o COVID-19 pode aumentar os níveis de hormônios do estresse, como adrenalina e cortisol, no organismo, os quais podem gerar um aumento na produção de níveis de glicose no paciente, ocasionando em uma hiperglicemia¹⁶.

3.8 Hiperglicemia relacionada ao uso de glicocorticoides

Evidenciou-se que os esteróides podem causar um aumento na glicemia. A hiperglicemia induzida pelo uso de glicocorticoides melhora com a redução da dose e, geralmente, desaparece completamente quando o tratamento é interrompido, por isso, é necessário que haja uma monitorização regular da glicemia do paciente^{8, 24-26}.

Esses medicamentos foram muito utilizados nas internações pela síndrome respiratória aguda grave e podem estar diretamente relacionados ao surgimento do diabetes nesses pacientes, visto que causam uma diminuição na absorção de glicose nos tecidos muscular e adiposo, caracterizando a resistência à insulina, resultando em hiperglicemia e, até mesmo, diabetes tipo 2 induzida pelo uso dos medicamentos. Além do que, os esteróides prejudicam o funcionamento das células β pancreáticas^{8, 24-26}.

Além disso, os esteróides causam um aumento na degradação de lipídios, proteínas e produção de glicose hepática, todos esses três fatores ocasionam um aumento na produção de glicose no organismo, causando hiperglicemia no paciente. Os glicocorticoides são responsáveis, também, pelo aumento da resistência à insulina, porque interferem na cascata de sinalização dos transportadores GLUT-4, que são responsáveis por colocar a glicose dentro das células musculares. Ao alterar o mecanismo de funcionamento com o transportador GLUT-4, os glicocorticoides causam uma redução da captação da glicose nas células musculares a partir da insulina, aumentando a resistência à insulina e a hiperglicemia, elevando o risco de desenvolvimento de diabetes de início recente nesses pacientes^{16, 24-26}.

Sendo assim, é necessário que haja uma monitorização adequada dos pacientes internados por COVID-19 em uso de corticosteroides, visto que já foi comprovado que o uso em doses moderadas ou altas e o uso inadequado dessa droga causa hiperglicemia^{4, 8}.

3.9 Possíveis consequências em diabéticos após COVID-19

O diabetes de início recente após a infecção por COVID-19 é um importante fator que aumenta o risco de resultados adversos mais graves, como, por exemplo, cetoacidose diabética, síndrome do desconforto

respiratório agudo, internação em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e, até mesmo, morte nesses pacientes⁹.

Um estudo realizado com 1902 indivíduos admitidos com COVID-19, dos quais, após análise, foram encontrados 77 indivíduos com diabetes de início recente. Esse artigo mostrou que os pacientes com esse diabetes de início recente eram mais jovens e de raça não branca. Além disso, foi notado que os marcadores inflamatórios (proteína C reativa, ferritina, lactato desidrogenase, aspartato e alanina aminotransferase) e os marcadores de gravidade da COVID-19 eram mais altos nesses pacientes que se comparados aos com DM pré-existente. Outro fator relevante é que o diabetes com início recente foi associado à maior tempo de internação e maior probabilidade de internação na UTI, em relação aos indivíduos com diabetes previamente diagnosticada⁹.

Os pacientes que sobrevivem à COVID-19 permanecem com um risco 40% mais elevado de desenvolver diabetes no primeiro ano, mesmo que o seu caso de COVID-19 não tenha sido considerado tão grave⁹.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia do COVID-19 gerou inúmeras consequências para a população mundial. Com isso, surgiu a hipótese de que o vírus causador dela, o SARS-CoV-2, teria capacidade de alterar a fisiologia do organismo infectado, causando no paciente um novo tipo de diabetes.

Ainda que os estudos analisados tenham respostas divergentes no que tange à qual tipo de diabetes é desencadeada nos pacientes diagnosticados com COVID-19, a hipótese de que existe uma relação entre o desenvolvimento de diabetes após infecção pelo vírus SARS-CoV-2 é confirmada na maioria deles. Outro aspecto em que os resultados convergem é ao afirmar que homens, negros e jovens infectados são os mais acometidos pelo diabetes de início recente. Contudo, mesmo com os atuais estudos, continua sendo necessário e urgente, a realização de mais pesquisas relacionadas ao assunto, a fim de que sejam encontradas provas mais concretas da correlação entre essas enfermidades. É necessário que haja, também, mais experimentos e

observações clínicas de longo prazo para auxiliar na compreensão, rastreamento, prevenção e tratamento do diabetes induzido pelo vírus. Para que seja possível, dessa maneira, encontrar soluções efetivas para reverter essa diabetes que surge em pacientes que foram infectados pelo COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Das S, K.R. A, Birangal SR, Nikam AN, Pandey A, Mutalik S, et al. Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review. Life Sciences [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2020 Nov 11];258:118202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397991/>
2. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses [Internet]. 2021 Jan 29;13(2):202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572857/>
3. World Health Organization. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. datadot. 2024. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
4. Da Silva MER, Cunha MR, Nery M, Dos Santos RF. Diabetes mellitus. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL, editores. Clínica Médica: doenças endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas. Barueri: Manole; 2016.
5. agurgel. Público [Internet]. Sociedade Brasileira de Diabetes. Available from: <https://diabetes.org.br/>
6. Khunti K, Prato SD, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2021 Oct 8;44(12). Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2021/10/07/dc21-1318.abstract>

7. GITA et al, 2023
8. Moreira EB, Sampaio JPD, Almeida SVLO, Neumann KRS. Hiperglicemia induzida por corticosteroides. Rev Multidisciplinar Nordeste Mineiro. 2023 agosto;7(1).
9. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D, Leary M, Stamou MI, Selen DJ, Putman MS, Wexler DJ. Diabetes recém-diagnosticado vs. diabetes preexistente na admissão para COVID-19: fatores associados, resultados de curto prazo e fenótipos glicêmicos de longo prazo. J Diabetes Complications. 2022 Abr;36(4):108145
10. Gerganova A, Assyov Y, Kamenov Z. Stress Hyperglycemia, Diabetes Mellitus and COVID-19 Infection: Risk Factors, Clinical Outcomes and Post-Discharge Implications. Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare. 2022 Apr 7;3.
11. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis [Internet]. 2020 Oct;33(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598432/pdf/main.pdf>
12. Wihandani DM, Purwanta MLA, Mulyani WRW, Putra IWAS, Supadmanaba IGP. New-onset diabetes in COVID-19: The molecular pathogenesis. BioMedicine [Internet]. 13(1):3–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10166251>
13. Li L, Li L, Cai X, Pan Z. New Insights into the Effects of SARS-CoV-2 on Metabolic Organs: A Narrative Review of COVID-19 Induced Diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 19];17:1383–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38529167/>
14. Pergolizzi J, LeQuang JAK, Breve F, Magnusson PM, Varrassi G, Jr JP, et al. Exploring the Implications of New-Onset Diabetes in COVID-19: A Narrative Review. Cureus [Internet]. 2023 Jan 3;15(1). Available from:

<https://www.cureus.com/articles/120437-exploring-the-implications-of-new-onset-diabetes-in-covid-19-a-narrative-review#>

15. Anca Pantea Stoian, Bică C, Salmen T, Wael Al Mahmeed, Khalid Al-Rasadi, Kamila Al-Alawi, et al. New-Onset Diabetes Mellitus in COVID-19: A Scoping Review. *Diabetes Therapy*. 2023 Sep 26;
16. Chourasia P, Goyal L, Kansal D, Roy S, Singh R, Mahata I, et al. Risk of New-Onset Diabetes Mellitus as a Post-COVID-19 Condition and Possible Mechanisms: A Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2023 Jan 1;12(3):1159. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/1159>
17. Sathish T, Anton MC, Sivakumar T. New-onset diabetes in “long COVID” *Journal of Diabetes*. 2021 May 6;13(8):693–4.
18. Qeadan F, Tingey B, Egbert J, Pezzolesi MG, Burge MR, Peterson KA, et al. The associations between COVID-19 diagnosis, type 1 diabetes, and the risk of diabetic ketoacidosis: A nationwide cohort from the US using the Cerner Real-World Data. Abdelkreem E, editor. *PLOS ONE*. 2022 Apr 19;17(4):e0266809.
19. Lai H, Yang M, Sun M, Pan B, Wang Q, Wang J, et al. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2022 Dec;137:155330.
20. Jabbour RM, Hallit S, Saliby R, Baydoun AEK, Nakhoul N. Is COVID-19 incriminated in new onset type 2 diabetes mellitus in Lebanese adults? *BMC research notes* [Internet]. 2023 Aug 18;16(1):176. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37596697/>
21. Naveed Z, Velásquez García HA, Wong S, Wilton J, McKee G, Mahmood B, et al. Association of COVID-19 Infection With Incident Diabetes. *JAMA Network Open* [Internet]. 2023 Apr 18;6(4):e238866. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2803938>

22. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022 Mar;
23. Blumenfeld O, Rozenshmidt M, Eini I, Laron Z. The COVID-19 Pandemic Increased the Incidence of New-Onset Type One Diabetes in Children. *Children (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2024 Jan 23;11(2):142. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397254/>
24. Li G. Inpatient use of glucocorticoids may mediate the detrimental effect of new-onset hyperglycemia on COVID-19 severity. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Sep;108441.
25. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Oct;168:108374.
26. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Aug;108382.
27. Sinha R, Gupta A, Kumar A, et al. Impact of COVID-19 on glycemic control in patients with diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1390-1397.
28. Mazzitelli M, De Rosa S, Marra AM, et al. Long-term cardiovascular consequences of COVID-19 in diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):45.
29. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. The impact of COVID-19 on kidney function in patients with diabetes: A cohort study. *Diabetes & Metabolism*. 2023;49(2):101-109.
30. Alzahrani SH, Alshahrani SM, Alharthi AS, et al. Psychological effects of COVID-19 on patients with diabetes: A cross-sectional study. *BMC Psychology*. 2024;12(1):15.
31. Mazzolini A, et al. The impact of COVID-19 on diabetes management and outcomes: a review. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(12):2361-2370.

32. Zhuang Y, et al. New-onset diabetes and diabetic ketoacidosis after COVID-19 infection: a longitudinal study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:123-132.
33. Dhooria S, et al. Impact of COVID-19 on glycemic control and diabetic ketoacidosis: a retrospective analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109139.
34. Draznin B, Aroda V, Fradkin J, et al. Hyperglycemia and its management in patients with diabetes during hospitalization for acute illness. *Diabetes Care.* 2021;43(9):2116-2124.
35. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2021;32(7):1335-1343.
36. McGowan N, O'Neill C, O'Sullivan E, et al. The role of ketones in the pathogenesis of diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 2021;62(10):1830-1840.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado AVALIAÇÃO DA DESIGUALDADE DE MEMBROS INFERIORES NO SALTO: UM ESTUDO DIAGNÓSTICO realizado pelo aluno Gabriel Makoto Tagawa está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Alex de Lima Santos

Assinatura do Orientador do Trabalho

Gabriel Makoto Tagawa

**AVALIAÇÃO DA DESIGUALDADE DE MEMBROS INFERIORES
NO SALTO: UM ESTUDO DIAGNÓSTICO**

São Paulo

2024

AVALIAÇÃO DA DESIGUALDADE DE MEMBROS INFERIORES NO SALTO: UM ESTUDO DIAGNÓSTICO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro - UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Alex de Lima Santos

São Paulo

2024

T132a Tagawa, Gabriel Makoto.
Avaliação da desigualdade de membros inferiores no salto: um estudo diagnóstico / Gabriel Makoto Tagawa. – São Paulo, 2024.
18 p. : il., Color.
Orientador: Dr. Alex de Lima Santos.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Desigualdade de membros inferiores. 2. Lateralidade funcional. 3. Esportes. I. Santos, Alex de Lima, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.7

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

AVALIAÇÃO DA DESIGUALDADE DE MEMBROS INFERIORES NO SALTO: UM ESTUDO DIAGNÓSTICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro - UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Alex de Lima Santos

São Paulo, ____de _____de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Alex de Lima Santos

Orientador

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

Avaliador

Profa. Ma. Erika Magalhães Suzigan

Avaliador

Conceito Final

Gabriel Makoto Tagawa. Alex de Lima Santos. *AVALIAÇÃO DA DESIGUALDADE DE MEMBROS INFERIORES NO SALTO: UM ESTUDO DIAGNÓSTICO*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Desigualdade, discrepância de membros inferiores ou anisomelia é quando o comprimento dos membros está visualmente desigual. Está presente em até 70% da população geral e pode ser classificada de acordo com sua etiologia, sendo estrutural, onde há deformidades nas estruturas ósseas e funcional, efeito de alterações mecânicas dos membros inferiores. O grau de discrepância é classificado em leve, moderada e severa, sendo sua intervenção discutida com o paciente a fim de alcançar o melhor tratamento. Dentre os problemas, destaca-se a disfunção de marcha, lombalgia, escoliose, osteoartrite precoce, lesão por estresse, lesões de corrida e esportes com salto. Saltadores utilizam uma das pernas para saltar de maneira instintiva, no entanto, é pouco discutido na literatura qual das pernas (seja a maior ou menor em comprimento) é a utilizada no salto. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é avaliar se atletas utilizam a perna mais longa como membro dominante para saltar.

METODOLOGIA: Tratou-se de um estudo diagnóstico, seguido pelas diretrizes do checklist STARD 2015. A análise incluiu pacientes maiores de 18 anos, sexo masculino e feminino, praticante de esporte, sem cirurgias ortopédicas prévias e sem lesão na avaliação. O método clínico utilizado foi a fita métrica. Foram medidas ambas as pernas e observado qual perna era utilizada para saltar, sendo essa, a dominante. Foi utilizado o teste t de Student para determinar se havia diferença significativa entre as médias do comprimento da perna dominante em não saltadores e saltadores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Ao todo, 150 atletas participaram da pesquisa e foram separados em grupos de não saltadores e saltadores, este com um subgrupo, os saltadores extremos. Foi notado que, por mais que saltadores e saltadores extremos tenham a média do comprimento da perna dominante maior do que a perna não dominante, não existe diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) assim como nos não saltadores. A perna dominante, frequentemente é determinada pela escolha da perna ao chutar uma bola ou para realizar um pulo com uma perna só em saltos à distância ou em altura. Em um contexto esportivo como na pesquisa, a literatura sugere que a consciência e escolha da perna dominante difere pelo esporte praticado. Os presentes resultados podem estar relacionados com a variedade de esportes praticados.

CONCLUSÃO: A maioria dos atletas utilizou a perna mais longa como membro dominante para saltar. Entretanto, por mais que a média da perna dominante no salto seja mais comprida que a da não dominante, não mostrou diferença estatística entre os grupos.

Palavras-chave: Desigualdade de Membros Inferiores. Lateralidade Funcional. Esportes.

ABSTRACT

BACKGROUND: Leg length inequality/discrepancy or anisomelia is when the leg length is visually unequal. It is present in up to 70% of the general population and can be classified according to its etiology, being structural, where there are deformities in the bone structures, and functional, the effect of mechanical changes in lower limbs. The degree of discrepancy is classified as mild, moderate and severe, and its intervention discussed with the patient to achieve the best treatment. Among the problems, attention to gait dysfunction, low back pain, scoliosis, early osteoarthritis, stress injuries, running injuries and jumping sports stand out. Jumpers use one of their legs to jump instinctively, however, it is little discussed in literature which leg (whether the longer or shorter lower limb) is used in the jump. Thus, the aim of this study is to evaluate if athletes use the longer leg as the dominant limb for jumping. **METHODOLOGY:** This was a diagnostic study, followed by the STARD 2015 checklist guidelines. The analysis included patients over 18 years of age, male and female, practicing sports, without previous orthopedic surgeries and without injuries in the evaluation. The clinical method used was the tape measure. Both legs were measured and seen which leg was used for jumping, that was the dominant one. Student's t-test was used to determine whether there was a significant difference between the average length of the dominant leg in non-jumpers and jumpers. **RESULTS AND DISCUSSION:** 150 participants took part in the research and were separated into groups of non-jumpers and jumpers, this one with a subgroup, the extreme jumpers. It was noted that, although jumpers and extreme jumpers have the average length of the dominant leg greater than the non-dominant leg, there is no significant difference between the groups ($p > 0.05$) as well as in non-jumpers. The dominant leg is often determined by the choice of leg when kicking a ball or when performing a one-legged jump in long or high jumps. In a sporting context such as in the research, the literature suggests that awareness and choice of the dominant leg differs depending on the sport practiced. The present results may be related to the variety of sports practiced. **CONCLUSION:** Most athletes used the longer leg as the dominant limb for jumping. However, even though the average of the dominant leg in the jump is longer than that of the non-dominant one, there was no statistical difference between the groups.

Keywords: Leg Length Inequality. Functional Laterality. Sports.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA.....	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
REFERÊNCIAS	19

AVALIAÇÃO DA DESIGUALDADE DE MEMBROS INFERIORES NO SALTO: UM ESTUDO DIAGNÓSTICO

ASSESSMENT OF LEG LENGTH INEQUALITY IN JUMPING: A DIAGNOSTIC STUDY

TAGAWA, Gabriel Makoto¹

SANTOS, Alex de Lima²

RESUMO

INTRODUÇÃO: Desigualdade, discrepância de membros inferiores ou anisomelia é quando o comprimento dos membros está visualmente desigual. Está presente em até 70% da população geral e pode ser classificada de acordo com sua etiologia, sendo estrutural, onde há deformidades nas estruturas ósseas e funcional, efeito de alterações mecânicas dos membros inferiores. O grau de discrepância é classificado em leve, moderada e severa, sendo sua intervenção discutida com o paciente a fim de alcançar o melhor tratamento. Dentre os problemas, destaca-se a disfunção de marcha, lombalgia, escoliose, osteoartrite precoce, lesão por estresse, lesões de corrida e esportes com salto. Saltadores utilizam uma das pernas para saltar de maneira instintiva, no entanto, é pouco discutido na literatura qual das pernas (seja a maior ou menor em comprimento) é a utilizada no salto. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é avaliar se atletas utilizam a perna mais longa como membro dominante para saltar. **METODOLOGIA:** Tratou-se de um estudo diagnóstico, seguido pelas diretrizes do checklist STARD 2015. A análise incluiu pacientes maiores de 18 anos, sexo masculino e feminino, praticante de esporte, sem cirurgias ortopédicas prévias e sem lesão na avaliação. O método clínico utilizado foi a fita métrica. Foram medidas ambas as pernas e observado qual perna era utilizada para saltar, sendo essa, a dominante. Foi utilizado o teste t de Student para determinar se havia diferença significativa entre as médias do comprimento da perna dominante em não saltadores e saltadores. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Ao todo, 150 atletas participaram da pesquisa e foram separados em grupos de não saltadores e saltadores, este com um subgrupo, os saltadores extremos. Foi notado que, por mais que saltadores e saltadores extremos tenham a média do comprimento da perna dominante maior do que a perna não dominante, não existe diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) assim como nos não saltadores. A perna dominante, frequentemente é determinada pela escolha da perna ao chutar uma bola ou para realizar um pulo com uma perna só em saltos à distância ou em altura. Em um contexto esportivo como na pesquisa, a literatura sugere que a consciência e escolha da perna dominante difere pelo esporte praticado. Os presentes resultados podem estar relacionados com a variedade de esportes praticados. **CONCLUSÃO:** A maioria dos atletas utilizou a perna mais longa como membro dominante para saltar. Entretanto, por mais

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. agabriel2x@estudante.unisa.br

² Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – alexdelis@gmail.com

que a média da perna dominante no salto seja mais comprida que a da não dominante, não mostrou diferença estatística entre os grupos.

Palavras-chave: Desigualdade de Membros Inferiores. Lateralidade Funcional. Esportes.

ABSTRACT

BACKGROUND: Leg length inequality/discrepancy or anisomelia is when the leg length is visually unequal. It is present in up to 70% of the general population and can be classified according to its etiology, being structural, where there are deformities in the bone structures, and functional, the effect of mechanical changes in lower limbs. The degree of discrepancy is classified as mild, moderate and severe, and its intervention discussed with the patient to achieve the best treatment. Among the problems, attention to gait dysfunction, low back pain, scoliosis, early osteoarthritis, stress injuries, running injuries and jumping sports stand out. Jumpers use one of their legs to jump instinctively, however, it is little discussed in literature which leg (whether the longer or shorter lower limb) is used in the jump. Thus, the aim of this study is to evaluate if athletes use the longer leg as the dominant limb for jumping. **METHODOLOGY:** This was a diagnostic study, followed by the STARD 2015 checklist guidelines. The analysis included patients over 18 years of age, male and female, practicing sports, without previous orthopedic surgeries and without injuries in the evaluation. The clinical method used was the tape measure. Both legs were measured and seen which leg was used for jumping, that was the dominant one. Student's t-test was used to determine whether there was a significant difference between the average length of the dominant leg in non-jumpers and jumpers. **RESULTS AND DISCUSSION:** 150 participants took part in the research and were separated into groups of non-jumpers and jumpers, this one with a subgroup, the extreme jumpers. It was noted that, although jumpers and extreme jumpers have the average length of the dominant leg greater than the non-dominant leg, there is no significant difference between the groups ($p > 0.05$) as well as in non-jumpers. The dominant leg is often determined by the choice of leg when kicking a ball or when performing a one-legged jump in long or high jumps. In a sporting context such as in the research, the literature suggests that awareness and choice of the dominant leg differs depending on the sport practiced. The present results may be related to the variety of sports practiced. **CONCLUSION:** Most athletes used the longer leg as the dominant limb for jumping. However, even though the average of the dominant leg in the jump is longer than that of the non-dominant one, there was no statistical difference between the groups.

Keywords: Leg Length Inequality. Functional Laterality. Sports.

1 INTRODUÇÃO

Desigualdade de membro inferiores (DMI), discrepância de membros inferiores ou anisomelia é conceituado como uma condição em que os membros, visualmente estão desiguais em comprimento. (1,2)

Dentro da sociedade, se apresenta como uma condição médica comum variando entre 40 e 70% dos casos. (2) Um estudo retrospectivo mostrou que a DMI maior que 2 cm estava presente em pelo menos 1 a cada 1000 pessoas. (2)

A DMI pode ser classificada de acordo com sua etiologia, sendo estrutural e funcional. A estrutural é quando há deformidades nas estruturas de ossos do membro inferior. (3) Isso pode ser decorrente de causa congênita ou adquirida, sendo as duas principais causas para a primeira, a deficiência femoral proximal focal e hemimelia fibular, ao passo que, cirurgia, trauma e infecções são as principais para a última. Já a funcional, é resultado de alterações mecânicas provenientes de anormalidades em tecidos moles ou articulares como assimetria de força e rigidez muscular e contraturas articulares. (1) São exemplos, a contratura de abdução/adução do quadril e pronação ou supinação de um dos pés em comparação ao outro. (2)

A fim de categorizar o grau da discrepância do membro inferior, foi proposto uma classificação de medição em que 0-30 mm é leve, 30-60 mm, moderada e 60 mm ou mais é severa. (4,5) Quanto ao tratamento de DMI, é um amplo debate na literatura e abrange sem intervenções, tratamentos não cirúrgicos com palmilhas e tratamentos cirúrgicos como cirurgia de alongamento ósseo e epifisiodesse. (5) No entanto, é preciso levar em consideração que a decisão de qual tratamento seguir, deve ser discutido individualmente com o paciente. (6)

Durante a avaliação clínica ortopédica de membros inferiores, a DMI é avaliada por ser uma situação comum. (7) Para isso, clinicamente, o uso da fita métrica é o mais utilizado, embora haja métodos de maior confiabilidade como radiografia e tomografia computadorizada. No entanto, custo e exposição à radiação diminui as chances de aplicar esses métodos na avaliação da DMI, o que demonstra a importância do método clínico. (8,9)

Quando se trata de DMI, os maiores problemas que atletas podem vir a ter são disfunção de marcha, dor lombar, escoliose, osteoartrite precoce, lesão por estresse, lesão de corrida (1,5) e esportes com salto. Nesses esportes, os saltadores, continuamente, utilizam a perna dominante para saltar de maneira instintiva. Em posição ortostática, há uma distribuição desigual de pressão nos pés (10) em indivíduos com DMI. A escolha da perna no salto, seja a mais longa ou mais curta, é pouco investigada na literatura. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é avaliar se atletas utilizam a perna mais longa como membro dominante para saltar.

2 METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo diagnóstico prospectivo que buscou avaliar se saltadores utilizavam o membro com desigualdade de membro inferior, ou seja, o membro maior, como membro dominante durante os saltos. Este estudo seguiu as diretrizes do checklist STARD 2015 (“Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies”).

A análise incluiu pacientes maiores de 18 anos, sexo masculino e feminino, praticante de esporte, sem cirurgias ortopédicas prévias e sem lesão no momento da avaliação. Os pacientes foram incluídos no estudo após orientação e aceite do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), que foi realizado em encontro presencial e em formato padronizado. Este estudo foi conduzido de acordo com os padrões e diretrizes para trabalhos com humanos e teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNISA (CAAE:73210123.0.0000.0081).

O método clínico utilizado foi o da fita métrica. O método consistiu em posicionar o paciente em decúbito dorsal com braços e pernas estendidos e fazer a mensuração externa de uma região anatômica a outra, neste caso, da espinha ilíaca ântero-superior até o maléolo medial. Em papel sulfite, foi marcado “direita” e “esquerda” e, assim, foi registrado a medida de cada perna. Corresponde ao teste de índice. Sobre o teste padrão de referência, foi pedido para que o voluntário corresse e desse um salto com uma das pernas. Através dessa observação, foi possível determinar a perna dominante no salto. Tanto os

resultados do teste de índice quanto do teste padrão de referência foram disponíveis para os aplicadores dos testes. Outros dados foram registrados no mesmo papel sulfite como a idade de cada voluntário, o esporte em que treina e o respectivo tempo de prática.

Quanto à análise estatística, foi utilizado o teste t de Student para determinar se havia diferença significativa entre as médias do comprimento da perna dominante em não saltadores e saltadores.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, 150 atletas participaram da pesquisa e os dados demográficos foram dispostos na Tabela 1. Homens são ligeiramente mais velhos do que as mulheres. Em média, as mulheres possuem o membro inferior mais curto tanto na esquerda ($86,28 \pm 6,31$) quanto na direita ($86,34 \pm 6,32$) em relação aos homens ($93,18 \pm 6,27$ e $93,12 \pm 6,28$ respectivamente).

Tabela 1 Dados demográficos dos atletas (n = 150).

	Homens (n = 66)		Mulheres (n = 84)	
Característica	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Idade (anos)	21,24	2,27	20,80	2,26
Comprimento da perna esquerda (cm)	93,18	6,27	86,28	6,31
Comprimento da perna direita (cm)	93,12	6,28	86,34	6,32

Os 150 participantes foram divididos em grupos denominados não saltadores (Grupo A), saltadores (Grupo B) e um subgrupo, saltadores extremos (Grupo B2). Homens e mulheres do grupo A foram separados e foi mensurada as médias do comprimento da perna dominante e não dominante (Tabela 2).

Tabela 2 Medidas do comprimento da perna dominante e não dominante dos não saltadores, grupo A. (n = 55)

Características	Homens (n = 24)		Mulheres (n = 31)	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Comprimento da perna dominante (cm) de não saltadores	93,83	6,81	85,32	6,64
Comprimento da perna não dominante (cm) de não saltadores	93,70	7,00	85,25	6,84

A média do comprimento da perna dominante é levemente maior tanto em homens quanto em mulheres do que a perna não dominante.

Indivíduos do grupo B foram divididos em homens e mulheres e as médias do comprimento tanto da perna dominante quanto da não dominante foram dispostas (Tabela 3).

Tabela 3 Medidas do comprimento da perna dominante e não dominante dos saltadores, grupo B (n = 95).

Característica	Homens (n = 42)		Mulheres (n = 53)	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Comprimento da perna dominante (cm) de saltadores	92,80	6,10	87,00	6,02
Comprimento da perna não dominante (cm) de saltadores	92,78	6,08	86,83	6,00

A média do comprimento da perna dominante no salto é sutilmente maior tanto em homens quanto em mulheres do que a perna não dominante.

Quando se trata das medidas e baseando como “normal” indivíduos entre 0 e 0,5 cm, ou seja, sem desigualdade de membros inferiores, vale destacar que houve um menor número de atletas tanto do sexo masculino (36%) quanto do feminino (31%) em relação ao número total de participantes. Homens (64%) e mulheres (69%) apresentaram uma porcentagem similar de algum grau de desigualdade de membros inferiores. Apenas uma atleta, possuía uma assimetria (3,0 cm) que ultrapassava os 2,0 cm (Figura 1).

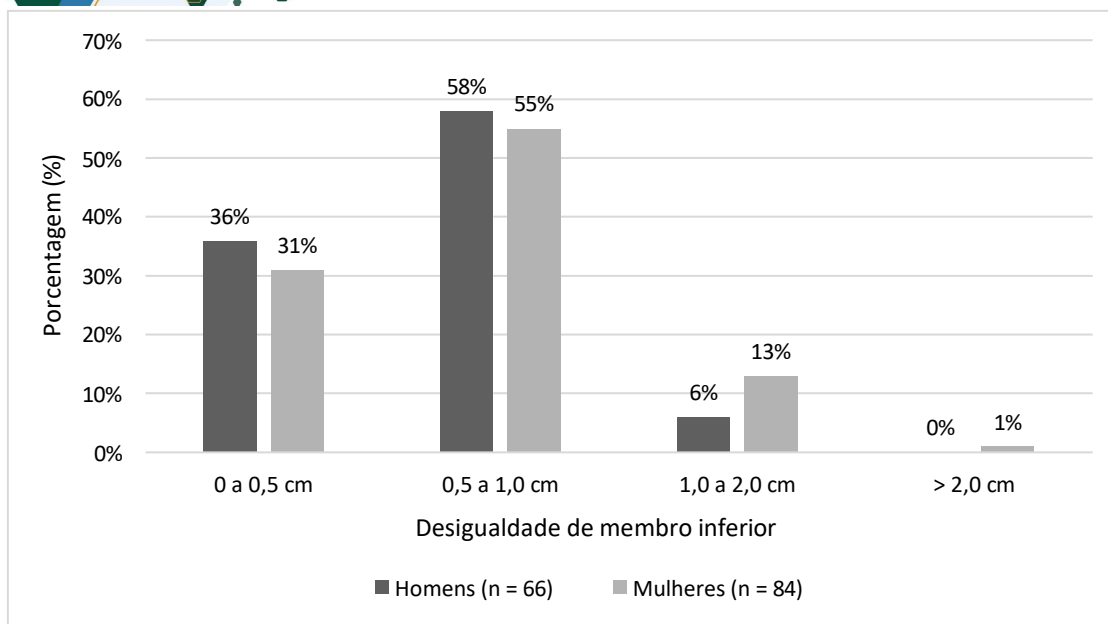


Figura 1 Distribuição da dismetria de membros inferiores. A maioria dos atletas tanto homens quanto mulheres tiveram diferença no comprimento das pernas, em especial, até 1,0 cm.

Dessa vez, foi feita a divisão baseada na modalidade esportiva. Os esportes foram separados em sem salto e com salto (Figuras 2 e 3). Os grupos A e B pertencem a essa separação respectivamente. Os participantes consistiam em atletas que já possuíam uma certa experiência nas várias modalidades esportivas praticadas. Além disso, foi quantificada a duração em que os 150 atletas praticavam seus esportes, sendo 115 (77%), mais de um ano e 35 (23%), menos de um ano.

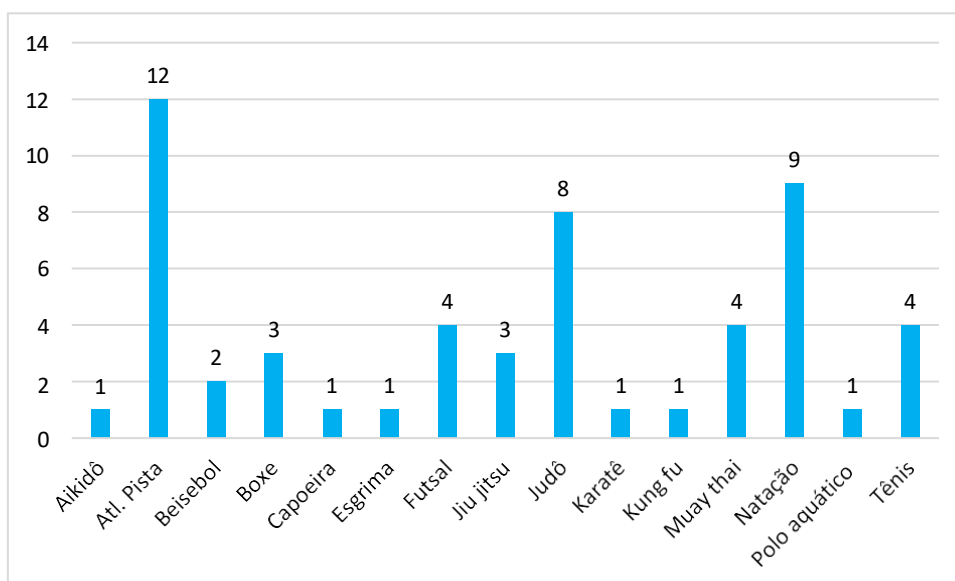


Figura 2 Esportes sem salto. Disposição dos esportes em que estão inseridos os não saltadores (Grupo A).

O subgrupo B2 pertence aos esportes com salto que é composto por atletismo salto (7), basquete (14), handebol (12) e vôlei (23).

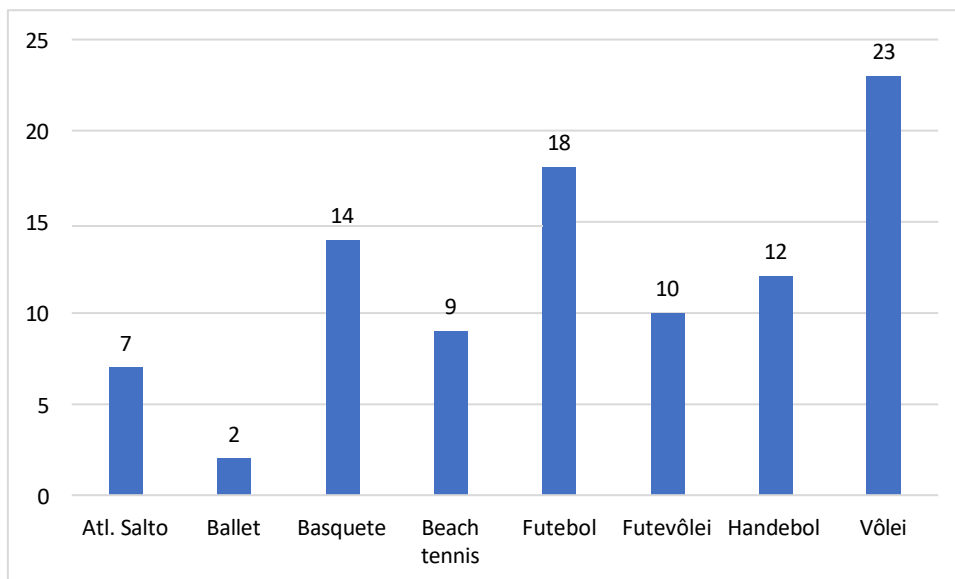


Figura 3 Esportes com salto. Disposição dos esportes em que estão inseridos os saltadores (Grupo B).

Em relação à utilização da perna dominante no salto, foi percebido que por mais que saltadores e saltadores extremos tenham a média do comprimento da perna dominante maior do que a perna não dominante, não existe diferença entre os grupos ($p > 0,05$). Isso se aplica para o grupo dos não saltadores, embora a média do comprimento da perna dominante no salto seja maior que a perna não dominante, é estatisticamente não significativa ($p > 0,05$) (Tabelas 4, 5 e 6). Os atletas do grupo B (52%) utilizaram mais a perna esquerda como dominante no salto, assim como os do subgrupo B2 (64%).

Tabela 4 Perna utilizada no salto pelo grupo A

Não saltadores				
	n	Média	Desvio padrão	p
Perna dominante (cm)	55	89,04	6,67	0,27
Perna não dominante (cm)	55	88,95	6,85	

A média do comprimento da perna dominante é levemente maior que a não dominante, mas sem significância estatística.

Tabela 5 Perna utilizada no salto pelo grupo B

Saltadores				
	n	Média	Desvio padrão	<i>p</i>
Perna dominante (cm)	95	89,57	6,02	0,15
Perna não dominante (cm)	95	89,46	6,00	

A média do comprimento da perna dominante de saltadores é maior quando comparado com a perna não dominante, porém não é estatisticamente significativa.

Tabela 6 Perna utilizada no salto pelo subgrupo B2

Saltadores extremos				
	n	Média	Desvio padrão	<i>p</i>
Perna dominante (cm)	56	90,18	6,39	0,21
Perna não dominante (cm)	56	90,14	6,36	

Apesar do comprimento médio da perna dominante ser maior em atletas que realmente saltam em seus esportes do que o comprimento médio da perna não dominante, não há significância estatística.

O presente estudo aponta que apesar de saltadores e os saltadores extremos utilizarem a perna mais comprida para saltar como membro dominante no salto, não houve diferença estatística significativa, assim como nos não saltadores. A perna dominante, frequentemente é determinada pela escolha da perna ao chutar uma bola ou para realizar um pulo com uma perna só em saltos à distância ou em altura (11). Em um contexto esportivo como na pesquisa, a literatura sugere que a consciência e escolha da perna dominante difere pelo esporte praticado (11,12). Os presentes resultados podem estar relacionados com a variedade de esportes praticados.

Como ponto forte desta pesquisa, está na análise ímpar da desigualdade de membros inferiores, uma vez que é pouco discutido na literatura a relação com o salto nos esportes. Diante disso, o estudo pode conter informações úteis para

um guia inicial em atividades esportivas em que a abordagem seja a anisomelia nos movimentos de saltos.

Já, as limitações, pode-se destacar o número baixo de participantes avaliados e o método clínico da fita métrica que demonstra uma acurácia menor em relação aos métodos radiográficos como a escanometria e tomografia computadorizada de membros inferiores.

A pesquisa aborda se atletas utilizam a perna de maior comprimento como dominante no salto e não foca em outras variáveis como a hipertrofia funcional durante o crescimento, lesões, relação com a dominância de membros superiores e cirurgias prévias. Dessa maneira, é necessário investigações futuras para esclarecer essas comparações.

4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos atletas utilizou a perna mais longa como membro dominante para saltar. Entretanto, por mais que a média da perna dominante no salto seja mais comprida que a da não dominante, não mostrou diferença estatística entre os grupos.

REFERÊNCIAS

1. Filipa A, Queirós C. Leg length discrepancy: a brief review Dismetria dos membros inferiores: uma breve revisão. 2017.
2. Gurney B. Leg length discrepancy [Internet]. Vol. 15, Gait and Posture. 2002. Available from: www.elsevier.com/locate/gaitpost
3. Sonsino Pereira C, De Camargo Neves Sacco I. IS STRUCTURAL AND MILD LEG LENGTH DISCREPANCY ENOUGH TO CAUSE A KINETIC CHANGE IN RUNNERS' GAIT? [Internet]. Available from: <http://www.scielo.br/aob>.
4. Brady RJ, Dean JB, Marc Skinner T, Gross MT. Limb Length Inequality: Clinical Implications for Assessment and Intervention [Internet]. Vol. 33, J Orthop Sports Phys Ther. 2003. Available from: www.jospt.org
5. Siebers HL, Eschweiler J, Migliorini F, Quack VM, Tingart M, Betsch M. Changes in muscle activities and kinematics due to simulated leg length inequalities. Biomedizinische Technik. 2021 Oct 1;66(5):437–47.
6. D'Amico M, Kinel E, Roncoletta P. Leg Length Discrepancy and Nonspecific Low Back Pain: 3-D Stereophotogrammetric Quantitative Posture Evaluation Confirms Positive Effects of Customized Heel-Lift Orthotics. Front Bioeng Biotechnol. 2022 Feb 10;9.
7. Santili C, Waisberg G, Akkari M, Fávaro T, Carlos J, Prado L. AVALIAÇÃO DAS DISCREPÂNCIAS DE COMPRIMENTO DOS MEMBROS INFERIORES Avaliação das discrepâncias de comprimento dos membros inferiores *. Vol. 33, Rev Bras Ortop. 1998.
8. Mccaw ST. Leg Length Inequality Implications for Running Injury Prevention. Vol. 14, J Sports Medicine. 1992.
9. Badii M, Wade AN, Collins DR, Nicolaou S, Kobza BJ, Kopec JA. Comparison of lifts versus tape measure in determining leg length discrepancy. Journal of Rheumatology. 2014;41(8):1689–94.
10. Kvist M. Factors Determining the Preference of Takeoff Leg in Jumping.
11. Miyaguchi K, Demura S. SPECIFIC FACTORS THAT INFLUENCE DECIDING THE TAKEOFF LEG DURING JUMPING MOVEMENTS [Internet]. Available from: www.nsca-jscr.org
12. Asami, T., Ishijima, S., & Taneya, A. Characteristics of hand, foot, trunk side and eye dominance in university athletes; 1983. Journal of the Society of Biomechanisms, 7, 35-46.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado ANÁLISE COMPARATIVA DE TÉCNICAS INTRA UTERINAS PARA REPARO DE MIELOMENINGOCELE realizado pelo(s) aluno(s) ANNA CAROLINA NOBRE ZUPPO e RAFAEL CHAIN FONTOURA está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dra. Ana Paula Vieira Dias Alves

Assinatura do Orientador do Trabalho



Anais do

Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação

Anna Carolina Nobre Zuppo

Rafael Chain Fontoura

**Análise Comparativa de Técnicas Intra Uterinas para Reparo de
Mielomeningocele**

São Paulo

2024

Análise Comparativa de Técnicas Intra Uterinas para Reparo de Mielomeningocele

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Ana Paula Vieira
Dias Alves

São Paulo

2024

Análise Comparativa de Técnicas Intra Uterinas para Reparo de Mielomeningocele

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Ana Paula Vieira Dias Alves

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Anna Carolina Nobre Zuppo. Rafael Chain Fontoura. Ana Paula Vieira Dias.
Análise Comparativa de Técnicas Intra Uterinas para Reparo de Mielomeningocele. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

Objetivo: Comparar as diferentes técnicas perinatais de reparo de mielomeningocele. **Métodos:** O estudo é uma revisão bibliográfica realizada entre fevereiro e julho de 2024, com dados coletados nas bases SCIELO e PubMed, sem restrição de idioma. Para delimitar a busca, usaram-se os termos: fetal surgery, neural tube defects, open surgery, endoscopic e mielomeningocele. **Discussão:** O estudo MOMS comparou abordagens para o tratamento da mielomeningocele, destacando a superioridade da correção intrauterina aberta sobre o tratamento pós-natal. Contudo, dificuldades e complicações associadas à técnica endoscópica levaram ao desenvolvimento de diferentes estratégias, cada uma com seus riscos e benefícios. **Conclusão:** O reparo intrauterino da mielomeningocele trouxe avanços importantes, com diferentes técnicas apresentando vantagens e desafios. A cirurgia fetal aberta é eficaz, mas envolve maiores riscos maternos. As técnicas fetoscópicas, como o uso de patches ou suturas, são menos invasivas e promissoras, embora dependam da habilidade da equipe. Já a abordagem sem gás reduz complicações do CO₂, mas apresenta dificuldades no controle do campo operatório. Assim, é necessário um contínuo aprimoramento de técnicas e materiais, visando melhores resultados, tanto maternos quanto fetais.

Palavras-chave: Mielomeningocele. Reparo intrauterino. Fetoscopia.

ABSTRACT

Objective: To compare different perinatal techniques for myelomeningocele repair. **Methodology:** This study is a literature review conducted between February and July 2024, with data collected from the SCIELO and PubMed databases, without language restrictions. The search was narrowed using the terms: fetal surgery, neural tube defects, open surgery, endoscopic, and myelomeningocele. **Discussion:** The MOMS study compared approaches for myelomeningocele treatment, highlighting the superiority of open in-utero repair over postnatal treatment. However, challenges and complications associated with the endoscopic technique have led to the development of different strategies, each with its own risks and benefits. **Conclusion:** In-utero myelomeningocele repair has brought significant advancements, with various techniques offering distinct advantages and challenges. Open fetal surgery is effective but involves higher maternal risks. Fetoscopic techniques, such as the use of patches or sutures, are less invasive and promising, though they require a highly skilled team. The gasless approach reduces CO₂-related complications but presents challenges in controlling the surgical field. Therefore, continuous improvement of techniques and materials is essential to achieve better maternal and fetal outcomes.

Keywords: Myelomeningocele. In-utero repair. Fetoscopy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO	12
3 METODOLOGIA	13
4 DISCUSSÃO	13
5 CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	17

ANÁLISE COMPARATIVA DE TÉCNICAS INTRA UTERINAS PARA REPARO DE MIELOMENINGOCELE

NOBRE ZUPPO, Anna Carolina¹

CHAIN FONTOURA, Rafael²

VIEIRA DIAS ALVES, Ana Paula³

RESUMO

Objetivo: Comparar as diferentes técnicas perinatais de reparo de mielomeningocele. **Métodos:** O estudo é uma revisão bibliográfica realizada entre fevereiro e julho de 2024, com dados coletados nas bases SCIELO e PubMed, sem restrição de idioma. Para delimitar a busca, usaram-se os termos: fetal surgery, neural tube defects, open surgery, endoscopic e mielomeningocele. **Discussão:** O estudo MOMS comparou abordagens para o tratamento da mielomeningocele, destacando a superioridade da correção intrauterina aberta sobre o tratamento pós-natal. Contudo, dificuldades e complicações associadas à técnica endoscópica levaram ao desenvolvimento de diferentes estratégias, cada uma com seus riscos e benefícios. **Conclusão:** O reparo intrauterino da mielomeningocele trouxe avanços importantes, com diferentes técnicas apresentando vantagens e desafios. A cirurgia fetal aberta é eficaz, mas envolve maiores riscos maternos. As técnicas fetoscópicas, como o uso de patches ou suturas, são menos invasivas e promissoras, embora dependam da habilidade da equipe. Já a abordagem sem gás reduz complicações do CO₂, mas apresenta dificuldades no controle do campo operatório. Assim, é necessário um contínuo aprimoramento de técnicas e materiais, visando melhores resultados, tanto maternos quanto fetais.

Palavras-chave: Mielomeningocele. Reparo intrauterino. Fetoscopia.

ABSTRACT

Objective: To compare different perinatal techniques for myelomeningocele repair. **Methodology:** This study is a literature review conducted between February and July 2024, with data collected from the SCIELO and PubMed databases, without language restrictions. The search was narrowed using the terms: fetal surgery, neural tube defects, open surgery, endoscopic, and myelomeningocele. **Discussion:** The MOMS study compared approaches for

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. - azuppo@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. - rchainf1607@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP

myelomeningocele treatment, highlighting the superiority of open in-utero repair over postnatal treatment. However, challenges and complications associated with the endoscopic technique have led to the development of different strategies, each with its own risks and benefits. **Conclusion:** In-utero myelomeningocele repair has brought significant advancements, with various techniques offering distinct advantages and challenges. Open fetal surgery is effective but involves higher maternal risks. Fetoscopic techniques, such as the use of patches or sutures, are less invasive and promising, though they require a highly skilled team. The gasless approach reduces CO₂-related complications but presents challenges in controlling the surgical field. Therefore, continuous improvement of techniques and materials is essential to achieve better maternal and fetal outcomes.

Keywords: Myelomeningocele. In-utero repair. Fetoscopy.

1 INTRODUÇÃO

Por volta do 20º dia da gestação, ocorre o primeiro indício de formação do sistema nervoso. O folheto embrionário mais externo, situado logo acima da notocorda, chamado de ectoderma, começa a se espessar, formando a placa neural. Essa vai se afunilando, formando o sulco neural e em seguida, a goteira neural. Em sua última fase, essa goteira tende a se fechar, ao mesmo tempo em que ocorre a fusão do ectoderma, a partir da parte central para a periferia. Esse último evento acaba por constituir o chamado tubo neural, que dará origem ao encéfalo e à medula espinhal.

O problema no fechamento desse tubo ocorre durante a transição entre goteira neural e tubo. Quando ocorre na parte posterior, pode ocasionar malformações, as quais variam de acordo com o grau de fechamento da vértebra. Na chamada espinha bífida oculta, a porção dorsal da vértebra está aberta por uma anomalia na pele que recobre o local, porém, não há herniação da meninge e nem da medula. Já na espinha bífida cística, pode ocorrer herniação apenas da meninge (meningocele), tanto quanto de ambas a meninge e a medula (mielomeningocele).

A mielomeningocele (MMC) é o tipo mais grave e mais sintomático da má formação. Dependendo do grau da lesão, indivíduos podem desenvolver diferentes graus de paraplegia, deformidades esqueléticas, incontinência urinária, hérnias, hidrocefalia e déficits cognitivos⁶. Devido grande variabilidade de sintomas e alto risco de morte ao nascer, associado ao fato de ser uma das anomalias congênitas mais comuns nos Estados Unidos (1/1.500) (DANZER, 2019), fez se de grande importância o desenvolvimento de possíveis tratamentos, preferencialmente perinatais, com o objetivo de redução da mortalidade.

A suplementação com ácido fólico, especialmente no período pré-concepção e durante o primeiro trimestre da gravidez, é uma estratégia eficaz para reduzir significativamente a incidência dessa e de outras má formações fetais. Nesse contexto, políticas públicas de fortificação de alimentos com ácido fólico em populações de risco são recomendadas, como uma forma de ampliar a prevenção em larga escala. Embora a suplementação não reverta a malformação já existente, pode ajudar a minimizar complicações adicionais

relacionadas à deficiência de folato, como anemia e cicatrização prejudicada após cirurgias corretivas. Além disso, o ácido fólico pode contribuir para melhorar a saúde geral da gestante e do feto, promovendo o desenvolvimento celular e prevenindo novos déficits relacionados a essa vitamina.

Infelizmente, mesmo com a suplementação, a mielomeningocele ainda é uma das anomalias congênitas mais comuns, estando presente em cada 5 para 10.000 nascimentos na Europa (DANZER, 2019). Esses dados, aliados à gravidade dos sintomas, riscos de morte pós nascimento e ao alto gasto financeiro e de recursos médicos, indicaram grande necessidade no desenvolvimento de técnicas cirúrgicas perinatais, com o objetivo de reduzir futuros danos neurológicos ao feto.

Uma das figuras proeminentes no avanço da reparação pré-natal da mielomeningocele é a Dra. Denise Lapa. Sua pesquisa foi fundamental para refinar as técnicas cirúrgicas e melhorar os resultados para a mãe e o feto. Seu trabalho se concentrou na otimização dos métodos de reparo intra uterino, incluindo avanços nas técnicas fetoscópicas, e na avaliação de diferentes materiais e abordagens utilizados na reparação. Suas contribuições moldaram significativamente as práticas atuais, fornecendo insights valiosos sobre a eficácia e a segurança das várias intervenções pré-natais.

Nos últimos anos, o desenvolvimento das técnicas intra uterinas para reparo de MMC evoluiu consideravelmente. A cirurgia fetal aberta, que foi o método principal, envolve o acesso direto ao feto por meio de uma incisão uterina. Embora seja eficaz, esta técnica é altamente invasiva. Assim, as técnicas fetoscópicas surgiram como alternativas menos invasivas, oferecendo vários métodos para reparar o defeito enquanto minimizam os riscos para a mãe e o feto (GREEN, 2024). Este artigo explora essas técnicas em detalhes, comparando sua eficácia, taxas de complicação e resultados gerais.

2 OBJETIVO

Comparar as diferentes técnicas perinatais de reparo de mielomeningocele.

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica em que a coleta de dados foi realizada no período de fevereiro a julho de 2024. Utilizou-se as seguintes bases de dados para pesquisa: Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PubMed). Os artigos foram selecionados de acordo com a necessidade temática abordada, sem quaisquer restrições de linguagem, bem como publicados nos últimos 8 anos (2017 a 2024). De modo a especificar e restringir a pesquisa, foram usados os termos: fetal surgery, neural tube defects, open surgery, endoscopic, mielomeningocele.

4 DISCUSSÃO

Em 2011, foi publicado o estudo MOMS (Management of Myelomeningocele Study), que trouxe uma análise comparativa entre diferentes condutas de tratamento para mielomeningocele. Nele, ficou estabelecido a superioridade da correção intra uterina, por via aberta, em relação ao tratamento pós-natal, de modo que o momento precoce da cirurgia permitiria um desenvolvimento neurológico mais próximo da realidade.

Porém, a dificuldade da abordagem endoscópica e as possíveis sequelas encontradas levou ao questionamento da técnica. Nos primeiros casos, poucos fetos sobreviveram, os quais necessitaram da correção neurocirúrgica logo após o nascimento, ou então a abordagem foi revertida para via aberta durante a operação.

Com o tempo, algumas técnicas foram desenvolvidas para ajudar na correção do defeito via endoscópica. Afastando-se da técnica de correção neurocirúrgica, foram criados adesivos de diferentes materiais, com o objetivo de cobrir o defeito, ao invés de fechá-lo. O objetivo disso seria proteger a medula da exposição ao líquido amniótico.

Assim, uma série de técnicas foram elaboradas e aprimoradas, cada uma com suas vantagens e desvantagens, sem uma definição exata, até hoje, de qual realmente se sobressai em relação às outras.

1. Cirurgia Fetal Aberta:

A cirurgia fetal aberta envolve fazer uma grande incisão no abdômen materno e no útero para acessar diretamente o feto. Esta abordagem permite uma reparação abrangente do defeito, mas apresenta riscos.

A mãe recebe anestesia geral, e uma laparotomia é realizada para acessar o útero. Em seguida, uma incisão vertical é feita na parede uterina para expor o feto e o defeito espinhal. O reparo do defeito é realizado suturando e usando enxertos para cobrir a medula espinhal exposta e as meninges. Após o reparo, o útero é fechado em camadas e a incisão abdominal materna é suturada.

Essa técnica é mais eficaz para reparo direto e completo do defeito. No entanto, cursa com maior risco de complicações maternas, incluindo parto prematuro e deiscência uterina.

2. Técnicas Fetoscópicas

2.1. Cobertura Fetoscópica

A cobertura fetoscópica usa um fetoscópio para visualizar e aplicar uma cobertura protetora ou patch sobre o defeito espinhal, de modo a promover a cicatrização. Uma pequena incisão no abdômen materno permite a inserção de um fetoscópio, utilizado para visualizar o defeito. Em seguida, um patch protetor é colocado sobre o defeito, protegendo o tecido exposto. Depois o fetoscópio é removido, e a incisão materna é fechada.

Tem a vantagem de ser um procedimento minimamente invasivo, em comparação com a cirurgia aberta. No entanto, a eficácia do patch depende da compatibilidade do material com o tecido fetal, e da técnica de aplicação.

Patch de Poliéster: Amplamente utilizado devido à sua resistência e compatibilidade com o tecido fetal. Menos reativo e pode promover a cicatrização, mas pode ser menos flexível.

Patch de Politetrafluoretileno (PTFE): Conhecido por sua alta biocompatibilidade e resistência ao desgaste, o PTFE é usado para cobrir defeitos com menos risco de reatividade e rejeição.

Patch Biológico: Feito de tecido animal ou humano, os patches biológicos são projetados para integrar-se melhor ao tecido fetal, reduzindo o

risco de complicações relacionadas ao material sintético. Seu uso pode ser mais complexo e caro.

Patch de Colágeno: O colágeno é um material biocompatível que pode ser utilizado para promover a regeneração do tecido. Frequentemente escolhido por sua capacidade de integrar-se bem ao tecido fetal e por suas propriedades de cicatrização.

2.2. Fechamento Fetoscópico

A abordagem inicial dessa técnica é igual à anterior. No entanto, a diferença consiste no fato de que, ao invés de utilizar um patch para cobrir o defeito, nesse caso, as bordas do defeito são suturadas, visando restaurar a continuidade do tubo neural.

Desse modo, além de ser minimamente invasivo, também proporciona um reparo direto do defeito. No então, é uma das técnicas mais desafiadoras, devido ao espaço de trabalho limitado para a sutura.

2.3 Técnicas Fetoscópicas Sem Gás

Técnicas fetoscópicas sem gás evitam o uso de CO₂ para distensão uterina, utilizando fluido em vez disso. Esse fluido (na maioria, solução salina) é infundido no útero para fornecer espaço para o fetoscópio, que é usado para acessar e reparar o defeito, com métodos semelhantes aos da fetoscopia com gás.

Essa técnica se mostrou muito promissora em reduzir os riscos associados à insuflação de CO₂. No entanto, manter o espaço adequado para trabalho pode ser desafiador.

Técnica	Aberta	Fechamento F.	Patching F.	F. sem gás
Melhora Neurológica	70-80%	65-75%	65-75%	60-70%
Deiscência Uterina	30-40%	15-25%	10-20%	10-20%
Parto Prematuro	50-60%	30-40%	20-30%	25-25%
RPMO	20-30%	20-30%	15-25%	20-30%
Compl. do Gás	N/A	5-10%	5-10%	N/A
Infecções/Hemorragias	10-15%	5-10%	5-10%	5-10%
Mortalidade Fetal	5-7%	3-5%	2-4%	3-5%
Mortalidade Materna	1-3%	0,5-1%	0,5-1%	0,5-1%

Tabela: Resultados Comparativos das Técnicas Intrauterinas para Reparo de Mielomeningocele

5 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de técnicas intra uterinas para o reparo de mielomeningocele trouxe avanços significativos. Cada técnica oferece vantagens e desafios distintos, sendo influenciada por fatores como a natureza do defeito, a experiência da equipe cirúrgica e os riscos e benefícios associados.

A cirurgia fetal aberta, embora eficaz em alcançar um reparo abrangente, está associada a riscos mais elevados e complicações. Já as técnicas fetoscópicas, seja por uso de um patch ou através da sutura, oferecem alternativas minimamente invasivas com resultados promissores, mas as taxas de sucesso tendem a variar de acordo com a habilidade da equipe. A abordagem sem uso de gás consiste em uma inovação mais recente, e reduz as complicações relacionadas ao CO₂, mas exige cuidado adicional no controle do espaço uterino, já que dificulta o campo de visão intra-operatório.

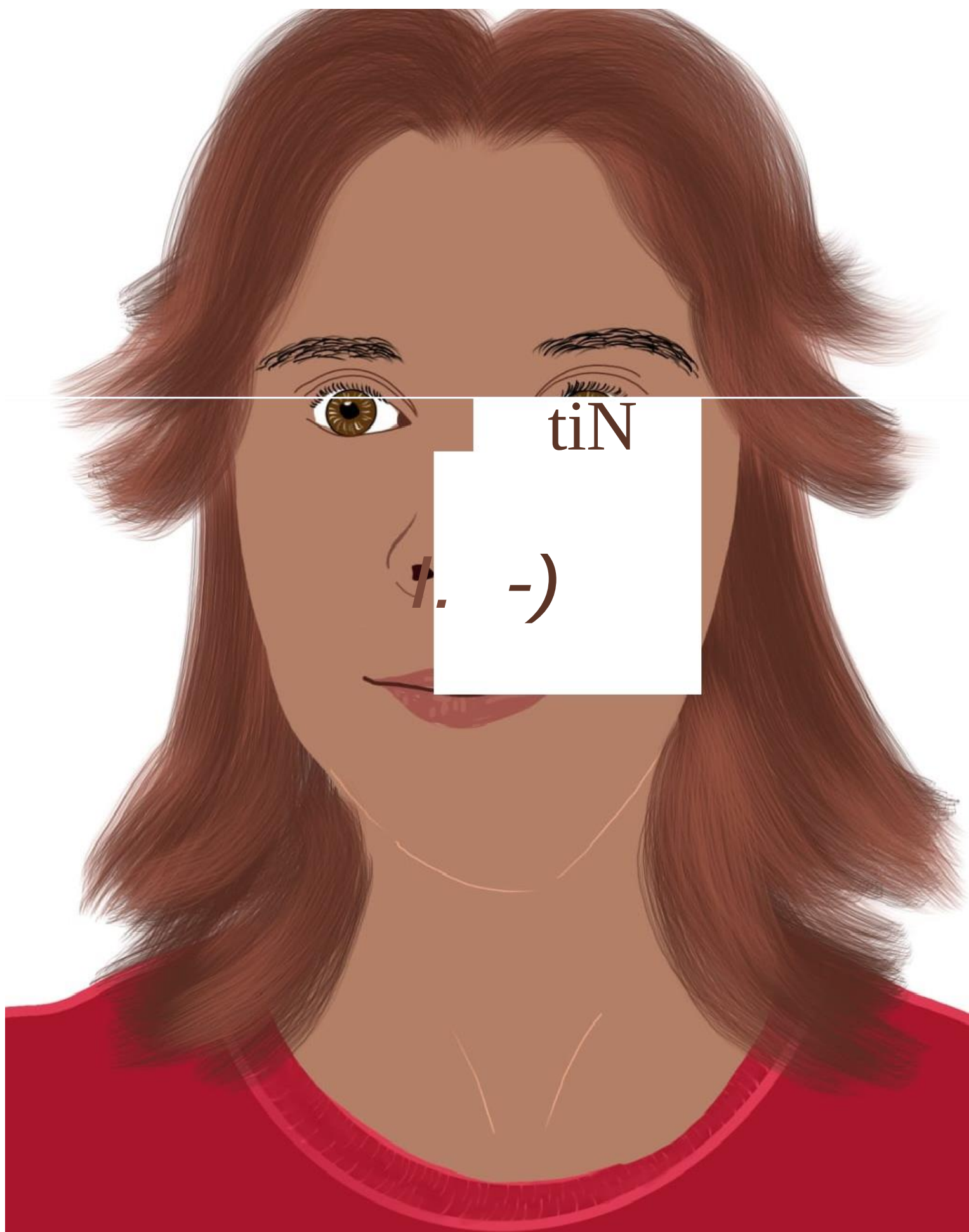
O futuro do reparo intra útero de mielomeningocele é promissor, com a contínua evolução das técnicas e materiais. Estudos futuros e a experiência técnica continuarão a melhorar essas abordagens, e levando a melhores resultados, tanto fetais, quanto maternos.

REFERÊNCIAS

1. Lapa, D., et al. (2023). "Advances in Fetoscopic Repair of Myelomeningocele: A Comprehensive Review." *Journal of Fetal Medicine*, 15(2), 123-134.
2. Smith, J., & Jones, A. (2023). "Comparative Outcomes of Intrauterine Myelomeningocele Repair Techniques." *Neonatal Surgery Journal*, 18(3), 456-467.
3. Brown, L., et al. (2024). "Long-Term Outcomes of Fetal Myelomeningocele Repair: A Systematic Review." *Pediatric Neurosurgery*, 19(1), 89-101.
4. Green, M., et al. (2024). "Fetoscopic Techniques for Myelomeningocele: A Comparative Study of Postnatal Outcomes." *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(4), 1122-1135.
5. Hernandez, F., & Patel, R. (2024). "Innovations in Gasless Fetoscopic Techniques for Spina Bifida Repair." *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 230(6), 678-687.
6. Danzer E, Joyeux L, Flake AW, Deprest J. (2019). "Fetal surgical intervention for myelomeningocele: lessons learned, outcomes, and future implications." *Dev Med Child Neurol*. 62(4):417-425.
7. Lapa, D. (2017). "Prenatal surgery for myelomeningocele: the Latin American experience." *Child's Nervous System*, v. 33, n. 7, p. 1157-1165.
8. Gonzalez, F.; et al. (2023). "Outcomes after fetoscopic versus open repair of myelomeningocele: a systematic review and meta-analysis." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 61, n. 2, p. 191-199.

9. Flake, A.; et al. (2022). "Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus." *Journal of Pediatric Surgery*, v. 57, n. 1, p. 125-130.

10. Johnson, P.; et al. (2023). "Long-term outcomes after intrauterine repair of spina bifida. *JAMA Pediatrics*, v. 177, n. 5, p. 1-9.



UM OLHAR SOBRE O AUTISMO FEMININO

Cartilha proveniente de um Projeto de Iniciação Científica da Universidade Santo Amaro - Unisa

Ilustração: Fernanda Barbi Brock - Ilustradora e autista

Edição: Raquel Anastacio Santos - Estudante de medicina e autista

Revisão: Graciela Pignatari - Bióloga e pesquisadora na área do autismo

**São Paulo
2024**

SUMÁRIO

O que é o Transtorno do Espectro do Autismo?	3
Como ele se manifesta (sinais e sintomas) e como é feito o diagnóstico?	5
Por que é mais frequente em meninos que em meninas? Fenótipo feminino do TEA. O que isso significa?	10
Diagnóstico tardio e sua importância	19
Tratamento: como é feito e sua aplicação na idade adulta	25
Entrevistas com mulheres com diagnóstico tardio	26
Referências	33

O QUE É O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO?

Conhecido como TEA, é um transtorno do neurodesenvolvimento, isso quer dizer que ele tem início na infância, então não é possível “virar” autista quando adulto. O que vemos acontecendo, ultimamente, é uma maior conscientização e conhecimento a respeito do assunto, tornando possível o diagnóstico de adultos autistas que foram crianças autistas, mas que, devido a diversos fatores, não receberam o diagnóstico correto nesse período.

O autismo possui um grande componente genético (40-90%), porém por ser um transtorno multigênico, multifatorial e aditivo, fatores ambientais também são importantes no risco. A prevalência, segundo o CDC (Centers for Disease Control and Prevention), em 2020 foi de 1:36 crianças na idade de 8 anos, nos Estados Unidos.

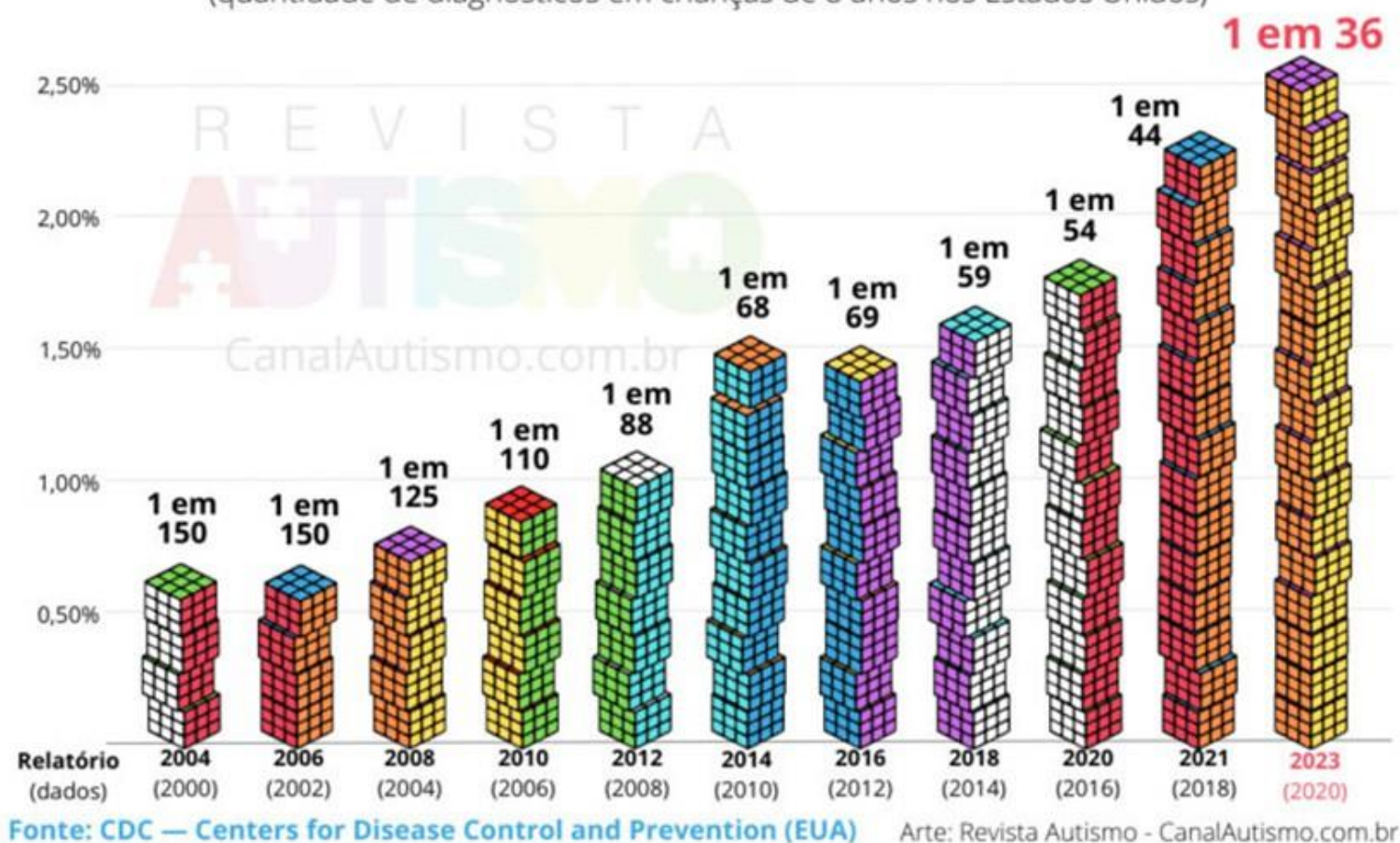
É comum que o autismo seja atribuído aos meninos, por isso a cor azul que representa o movimento. Dados da literatura mostram que o TEA é mais presente nos meninos, sendo 4:1, aproximadamente.

Entretanto, pesquisas têm apontado que isso não seja tão certo quanto se acreditava até pouco tempo. Isso porque pode ser que exista um “favoritismo” do autismo masculino, em detrimento do feminino, levando ao subdiagnóstico de TEA em meninas. A partir disso, estudos mostram que esses dados podem variar de 2:1 até 5:1.

O QUE É O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO?

Prevalência de Autismo nos EUA até 2023 (via CDC)

(quantidade de diagnósticos em crianças de 8 anos nos Estados Unidos)



Fonte: Paiva F Jr. Prevalência de autismo: 1 em 36 é o novo número do CDC nos EUA. Canal Autismo. 2023

COMO ELE SE MANIFESTA (SINAIS E SINTOMAS) E COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO?

Os primeiros sinais podem ser percebidos em crianças de 1 a 2 anos, assim como nas maiores, isso varia muito conforme a apresentação dos sintomas e o nível de comprometimento. Vale lembrar que é possível o diagnóstico nesta faixa etária ou até antes dependendo da intensidade dos sinais e sintomas.

Para diagnóstico é necessário que haja comprometimento de duas áreas: presença de prejuízos nas habilidades sociais (dificuldade em fazer amigos, contato visual, entendimento de nuances sociais, como ironia) e comportamentos restritos e repetitivos (movimentos estereotipados e repetitivos, necessidade de manutenção de uma rotina, fixação pela mesmice, dificuldade com mudanças). O diagnóstico é feito clinicamente de forma observacional por um médico (quando criança, é mais comum que seja o neuropediatra, e adultos, neurologista e psiquiatra) e baseado no DSM-5, CID10 e 11.

Não existe um biomarcador ou um exame que comprove a existência do autismo, mas exames podem ser utilizados como ferramentas diagnósticas, além do uso de instrumentos de triagem. No Brasil, o M-CHAT, é recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, para triagem, enquanto para diagnóstico as escalas recomendadas são: ADI-R e ADOS, além da avaliação neuropsicológica. Essas ferramentas são super importantes e úteis, mas **o diagnóstico é CLÍNICO e feito pelo médico!**

COMO ELE SE MANIFESTA (SINAIS E SINTOMAS) E COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO?



Association AP. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5-TR: Texto Revisado. (5th edição). Porto Alegre: Grupo A; 2023. Adaptado.

COMO ELE SE MANIFESTA (SINAIS E SINTOMAS) E COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO?

Esses sintomas variam no decorrer do espectro, sendo que nenhum autista é igual ao outro, então os sintomas podem estar presentes em um indivíduo e não no outro. Além disso, eles diferem bastante entre os níveis de suporte.

Atualmente, o TEA é dividido em três níveis de suporte, isso quer dizer que quanto maior esse nível maior é necessidade de apoio daquela pessoa, em relação a atividades da vida diária, desde sair sozinho e viver independente até tomar banho e se alimentar.

No nível 1, o autista pode ser até independente em muitos aspectos da sua vida, mas precisar de apoio, por exemplo, durante o trabalho ou na escola. O nível 2, tem um comprometimento maior, necessitando de mais apoio e atenção.

Por fim, o nível 3, é um indivíduo extremamente dependente nas suas atividades diárias. Entretanto, existe mobilidade entre os níveis, então é possível sair do nível 2 para o 1, por exemplo, se for dado àquela criança o estímulo necessário para o seu desenvolvimento. Por isso, é importante o diagnóstico precoce, bem como é fundamental iniciar o quanto antes a estimulação dessa criança.

Vale lembrar que o nível de suporte não consegue definir o autista por completo. Autistas de nível 3 de suporte podem escrever um livro com ajuda de comunicação aumentativa e alternativa, mas precisam de suporte para as atividades da vida diária (AVDs) como ir ao banheiro.

COMO ELE SE MANIFESTA (SINAIS E SINTOMAS) E COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO?

Já, os autistas de nível 1 podem ter dificuldades consideráveis de socialização e aprendizado, mesmo que grande parte das pessoas nesse nível do espectro tenham muito mais autonomia nas suas AVDs.

Nível 1 Apoio

- Déficits na comunicação social; interações sociais
- Rigidez comportamental
- Dificuldade em alternar entre as atividades
- Problemas de organização e planejamento (afetam independência)

Nível 2 Apoio Substancial

- Déficits acentuados na comunicação social verbal e não-verbal
- Frases simples, interação limitada aos interesses restritos
- Alteração na prosódia (entonação)
- Rigidez comportamental (mudanças)
- Comportamentos restritos/repetitivos interferem no funcionamento

Nível 3 Apoio Muito Substancial

- Déficits graves na comunicação social verbal e não-verbal
- Poucas palavras (fala inteligível, responde apenas a abordagens sociais muito diretas)
- Funcionamento prejudicado em todas as esferas; problemas sérios de comportamento

Association AP. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-5-TR: Texto Revisado. (5th edição). Porto Alegre: Grupo A; 2023. Adaptado.

COMO ELE SE MANIFESTA (SINAIS E SINTOMAS) E COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO?

No adulto como é feito o diagnóstico? Ele difere do que é feito na criança?

O adulto costuma buscar o psiquiatra. Na criança, é comum que seja pelo neuropediatra. Uma ferramenta muito utilizada é a avaliação neuropsicológica, mas dificilmente é feita na criança porque exige uma idade mínima de 7 anos.

Na criança, também é feito muitos exames complementares para que sejam excluídas outras causas. Isso não acontece tanto com os adultos, já que outras hipóteses diagnósticas foram excluídas ao longo da vida.

J. G. - Psicóloga



POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

O autismo foi descrito inicialmente na primeira metade do século passado (por Bleuler, posteriormente por Leo Kanner) e com o passar do tempo mais estudos foram feitos, incluindo os de Hans Asperger. No entanto, uma característica comum a esses estudos foi uma amostra predominante de meninos, então os dados obtidos, além das ferramentas diagnósticas, são muito mais sensíveis a apresentação dos sinais e sintomas no gênero masculino.

Hoje estudos demonstram que meninas e mulheres tendem a camuflar, com maior frequência, suas características atribuídas ao TEA. Essa estratégia torna mais difícil o diagnóstico do transtorno nesse grupo. Além disso, estudos mostram que meninas precisam de uma maior carga genética. Fatores ambientais também estão presentes, afetando a expressão de genes e, conseqüentemente, os sinais do autismo (efeito protetor feminino).

Outros fatores que contribuem para esse subdiagnóstico são:

- Meninos apresentam mais comportamentos restritos e repetitivos, enquanto elas expressam menos essa característica ou, quando está presente, esse comportamento está mais voltado para aspectos sociais, passando despercebido.
- Elas costumam ter maior interesse nas relações interpessoais do que os meninos, apesar de também apresentarem dificuldades.

POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

- Nas mulheres, é comum o esgotamento mental após muita exposição social, além de elas, quando crianças, conseguirem desenvolver mais brincadeiras de faz de conta que os meninos.
- É mais frequente no autismo feminino, quando comparado com o masculino, a presença de maior sobrecarga sensorial.
- O autismo feminino quando detectado precocemente é muito atrelado a presença de deficiência intelectual, então quando meninas e mulheres não apresentam tal característica a hipótese de autismo é logo descartada.
- Quando se fala em idade escolar, meninos com TEA apresentam sinais mais expressivos que chamam a atenção do professor, quando comparados com meninas. Com frequência, elas são retratadas como tímidas enquanto eles são ditos como desatentos e desafiadores.
- Além do próprio estereótipo popular de que o autismo só atinge meninos, o que dificulta ainda mais o diagnóstico.

Isso tudo mostra a existência de um fenótipo feminino do TEA, então os estudos e avaliações devem levar em consideração as diferenças na expressão dos sintomas em meninos e meninas, para que elas também recebam o diagnóstico precoce corretamente.

POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

A menina brinca de forma aparentemente funcional quando comparado com meninos, porém isso ainda não é o esperado. Elas conseguem desenvolver mais a brincadeira, mas ao se investigar profundamente percebe-se que elas não saem de um roteiro pré-estruturado e segue para a parte da imaginação. Exemplo: uma menina brincando de salão de beleza, ela desenvolve bem a ideia do salão, monta toda a sua estrutura, no entanto não entra no faz de conta, então temos o salão e seus objetos esperando a cliente, mas a brincadeira não avança, fica só nisso.

No menino a brincadeira costuma ser mais restrita como girar rodinhas do carrinho, empilhar ou alinhar objetos como por exemplo carrinho, canetas, lápis entre outros, mas não há imaginação.

M. B. M. – Fonoaudióloga



POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

Mulheres têm menos dificuldades na comunicação, além de uma exigência social diferente, são mais condicionadas e ensinadas a se comportar melhor socialmente, porém elas não costumam desenvolver bem a socialização, ficando mais presas no que lhes foi ensinado, como se estivessem seguindo um roteiro que foi aprendido. Além disso, seus hiperfocos são mais voltados para áreas socialmente aceitáveis o que torna isso mais funcional. Por exemplo: moda.

M. B. M. – Fonoaudióloga



POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

Nelas existe um fator que ajuda a explicar o porquê dessas características serem menos explícitas que é a capacidade de mascarar dificuldades e sinais do TEA. Isso ocorre porque as mulheres naturalmente possuem mais neurônios espelho que ajuda nessa capacidade de observar e repetir.

M. B. M. – Fonoaudióloga



POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

Casos mais graves costumam aparecer em meninos, sendo os mais leves presente em meninas, porém há ocorrência dos sintomas mais graves nelas também e quando existe são diagnosticado mais precocemente. Quando os sintomas são menos intensos, costumam passar despercebido, sendo notados mais tardiamente.

J. G. - Psicóloga



POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

Quais são as principais comorbidades que acometem mulheres autistas? Como elas se relacionam com o diagnóstico tardio?

O principal é o TDAH (crescimento no número de diagnósticos), mas é comum em mulheres encontrarmos ansiedade, depressão e transtornos de humor de forma geral.

J. G. - Psicóloga



POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

Você possui alguma comorbidade associada? Caso sim, qual é e como ela surgiu? E ainda, qual o impacto dessa comorbidade na sua vida?

Sim, ansiedade, depressão, TDAH, alergia emocional, enxaqueca. **C. C. M.**

Depressão, ansiedade e TDAH. O que mais impacta é a depressão. TDAH causa muita procrastinação e falta de foco. **M. M.**

Tenho como comorbidade até hoje as crises de enxaqueca - **K. D.**



POR QUE É MAIS FREQUENTE EM MENINOS QUE EM MENINAS? FENÓTIPO FEMININO DO TEA. O QUE ISSO SIGNIFICA?

Na sua opinião, quais são as principais características suas que você relaciona com o autismo?

A rigidez de pensamento, com sofrimento, eu achava que era apenas teimosia, pequenos rituais para conseguir realizar algumas tarefas, dificuldade de fluidez nas conversas, dificuldade em aprofundar relacionamentos como amizades, apesar do afeto, falta de necessidade em estar com familiares que gosto. Sensibilidade a cheiros, sensibilidade a luzes fortes, coloridas ou que piscam, aflição a toques leves e abraços, fixo olhar acima dos ombros e mesmo quando tento manter o contato visual, me sinto incomodada. Sensibilidade com alguns tipos de sons e ruídos. - **I. M.**

Rigidez cognitiva, hiperfoco, masking, dificuldade nas habilidades sociais, déficits na Teoria da Mente, sinceridade extrema e pragmatismo. - **M. M.**

Dificuldade de socialização, ingenuidade, literalidade, sensibilidade sensorial, seletividade alimentar, rotina segura e previsibilidade. - **K. D.**

A dificuldade de interação social, sofrimento com mudanças e imprevistos, e irritabilidade com tudo. Ah, fazer tudo sempre igual e na mesma ordem de realização. - **C. S.**



DIAGNÓSTICO TARDIO E SUA IMPORTÂNCIA

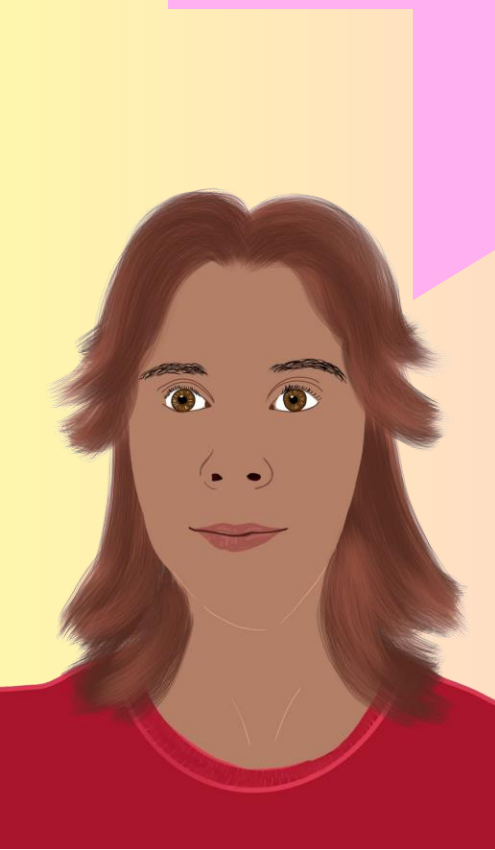
O diagnóstico, muitas vezes, passa despercebido ao longo da vida da mulher e ela só se descobre autista quando tem um filho que recebeu esse diagnóstico ou quando há outras comorbidades psiquiátricas envolvidas que impactam sua qualidade de vida. Na verdade, essas comorbidades costumam mascarar os sinais de TEA, sendo que, frequentemente, as mulheres desenvolvem esses outros transtornos por viverem sua vida inteira mascarando e compensando suas características autistas que chega um momento em que isso culmina em um adoecimento mental. As comorbidades mais comuns são: depressão, ansiedade, transtorno do déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH), transtornos alimentares, entre outros.

O diagnóstico, mesmo que tardio, ajuda a dar sentido as coisas sem explicações de uma vida inteira e, a partir dele, buscar um meio de cuidar dessas dificuldades e melhorar sua qualidade de vida.

DIAGNÓSTICO TARDIO E SUA IMPORTÂNCIA

O diagnóstico mudou alguma coisa na sua vida? Se sim, comente de que forma. Como ela tem sido desde então?

Sim, está mudando. Durante o processo de avaliação, muitas lembranças e sensações começaram a vir à tona, percebi que eu me isolava, sempre fui uma criança que apesar de ser hiperativa, tentar fazer amizade, era muito difícil mantê-las, então passava meu intervalo sempre na biblioteca da escola, percebi que sempre fui solitária e que isso não me incomodava, além do mais não consigo recordar de abraços e colos. Então foi como tirar um véu, entender comportamentos e atitudes, é muito recente, mas tem sido libertador, pois muitas culpas estão ficando para trás, e esse processo de autoconhecimento e de saber que eu não era apenas acelerada, é algo diferente do que eu imaginava. **I. M.**



DIAGNÓSTICO TARDIO E SUA IMPORTÂNCIA

O diagnóstico mudou alguma coisa na sua vida? Se sim, comente de que forma. Como ela tem sido desde então?

Tenho tido mais paciência comigo mesma, sempre me considerei uma E.T., diferente de todos, hoje tento me enxergar como uma vitoriosa, pois vivi 43 anos sem saber que muitas das minhas dificuldades estavam relacionadas a um transtorno que eu não sabia que tinha, e embora tenha desconfiado muitas vezes, não tinha noção do impacto que poderia causar na minha vida pessoal e profissional. **C. S.**



DIAGNÓSTICO TARDIO E SUA IMPORTÂNCIA

Quais são os impactos desse diagnóstico tardio?

- Frustração diante do que poderia ter sido a vida se o diagnóstico tivesse vindo antes.
- Presença de vários diagnósticos errados.
- A partir do diagnóstico, surge uma maior aceitação e compreensão a respeito si mesma.

M. B. M. – Fonoaudióloga



DIAGNÓSTICO TARDIO E SUA IMPORTÂNCIA

Em relação às mulheres adultas, por que elas costumam receber o diagnóstico de forma mais tardia? Existe uma média de idade para o recebimento desse diagnóstico tardio?

Está relacionado aos sintomas serem mais leves. São crianças que se desenvolvem mais semelhante as demais crianças. Os sintomas se tornam mais perceptíveis quando surge uma maior demanda social, isso na adolescência e na idade adulta. As dificuldades sociais são mais pontuais, aumentando conforme vai exigindo uma maior demanda social, e é a partir dessa maior demanda que os sintomas se tornam evidentes e a hipótese diagnóstica surge.

J. G. - Psicóloga



DIAGNÓSTICO TARDIO E SUA IMPORTÂNCIA

Quais são os impactos desse diagnóstico tardio?

Em um primeiro momento pode haver um alívio de saber que o que esse indivíduo passa/passou não é culpa dele, que existe uma explicação para isso, porém pode surgir também um sentimento de que se o diagnóstico tivesse surgido antes, as intervenções seriam mais precoces e não haveria tanto sofrimento.

Hoje existem poucas intervenções para adultos e adolescentes que estão no nível um de suporte, estando mais presentes na infância.

J. G. - Psicóloga



TRATAMENTO: COMO É FEITO E SUA APLICAÇÃO NA IDADE ADULTA

O tratamento é baseado em intervenções terapêuticas com foco em Terapia Comportamental e preciso lembrar que até o momento não há cura!

ENTREVISTAS COM MULHERES COM DIAGNÓSTICO TARDIO

Como foi o seu processo de diagnóstico? Comente os pontos mais importantes.

Durante um período de depressão e ansiedade, em que a situação já não estava suportável, meu marido sugeriu que eu procurasse entender melhor o que estava acontecendo. Foi ele quem me levou a buscar esse diagnóstico.

Na consulta com um médico especialista em autismo adulto, inicialmente, foi feita uma anamnese e após 4 ou 5 sessões veio o diagnóstico. Ele também solicitou uma avaliação neuropsicológica.

M. M.



ENTREVISTAS COM MULHERES COM DIAGNÓSTICO TARDIO

Como foi o seu processo de diagnóstico? Comente os pontos mais importantes.

Foi repleto de ansiedade, pelo fato de que eu busquei uma avaliação, tendo certeza de que a única explicação para as alterações psicológicas que tive de 2022 para cá, estavam não necessariamente relacionadas ao fato da desconfiança de ter TEA, mas da associação com o meu trabalho e o possível diagnóstico estariam me causando.

Acho que o ponto mais importante foi eu não ter desistido de mim, não me conformar com um diagnóstico de depressão, vendo que por mais que eu mudasse de médico, medicamento, e fizesse terapia, continuava piorando, com surgimento de mais sintomas. Outro ponto importante foi ter recebido indicação de bons profissionais.

C. S.



ENTREVISTAS COM MULHERES COM DIAGNÓSTICO TARDIO

Com quantos anos você recebeu o diagnóstico? Qual foi o médico que fez (Especialidade do Médico)?

56 anos - Psiquiatra - **C. C. M.**

37 anos - Psiquiatra - **M. M.**

47 - Psiquiatra - **I. M.**

43 anos - Psiquiatra - **C. S.**



ENTREVISTAS COM MULHERES COM DIAGNÓSTICO TARDIO

Você ouve ou já ouviu de alguém que você não parece autista?

Ontem mesmo, porque me comunico, tenho projeto, casada, trabalho e todo o restante, respondi que só eu sei das minhas dores e dificuldades, elas não são externadas, mostrei um vídeo de uma médica autista que fala sobre a diferença de cada autista, inclusive nos de mesmo nível de suporte e que podemos não manifestar, ou manifestar sutilmente e até mesmo mascarar as características. - **I. M.**

Sim, todos têm o direito de questionar, mas o que não podem é invalidar o diagnóstico. Uma pessoa que me vê no dia a dia sabe das minhas dificuldades, diferentemente de alguém que me vê uma vez. - **M. M.**



ENTREVISTAS COM MULHERES COM DIAGNÓSTICO TARDIO

Você ouviu ou já ouviu de alguém que você não parece autista?

Sim, umas três pessoas no mínimo, inclusive ouvi da minha irmã. Eu acredito que as pessoas têm pouca informação sobre autismo, sobre a diferença entre os níveis de suporte, e associam o autismo apenas a pessoas não verbais, ou que possuem dificuldades visíveis na fala etc.

Considero essa falta de informação negativa em vários aspectos, principalmente na demora na busca por diagnóstico, pois nos casos de TEA nível 1 normalmente ocorre tardiamente, trazendo mais prejuízo para a vida desses indivíduos, que foram privados de um acompanhamento (médico e psicológico) necessário. - **C. S.**



ENTREVISTAS COM MULHERES COM DIAGNÓSTICO TARDIO

Você lembra de quando criança, quais características demonstravam que você estava no espectro?

Dificuldade de interação social, preferência em realizar tarefas sozinha ao invés de em grupo. - **C. S.**

Rigidez cognitiva, isolamento, dificuldade de fazer amigos, hiperfoco, lidava bem com adultos, não sabia brincar com crianças, não brincava de faz de conta. - **M. M.**

Observação de pessoas para poder fazer igual. Aprender para poder replicar. Amizade por contiguidade. Dificuldades para se relacionar. Rigidez cognitiva. - **C. C. M.**



ENTREVISTAS COM MULHERES COM DIAGNÓSTICO TARDIO

Você lembra de quando criança quais características demonstravam que você estava no espectro?

Contato físico, algumas seletividades alimentares, mas que com o tempo diminuíram, dores de cabeça, hiperatividade motora, me lembro que antes de dormir eu enfileirava minhas bonecas e as cobria, não conseguia dormir sem fazer isso, me lembro de estar sempre sozinha na escola, e mesmo quando fazia alguma amizade, ela não se mantinha, eu não gostava também, quando alguém tentava uma amizade mais profunda, me afastava. Me lembro de me colocar em várias situações de perigo. Sempre falei sozinha, mesmo adulta, achava normal, criar scripts antes de um encontro social ou de uma reunião, perguntar e responder diferentes questões. Mas uma das coisas que mais me marcaram e ocorre até hoje, é a descoordenação global, nunca consegui aprender uma dança, apesar disso, minha coordenação motora fina, é ótima. - **I. M.**



REFERÊNCIAS

1. Transtorno do espectro autista [Internet]. Paho.org. [citado 15 Mar 2023]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>
2. American Psychiatric Association-(APA). Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais (DSM-5). Porto Alegre: Artmed; 2014.
3. Farhat LC, Polanczyk GV. Transtornos do Neurodesenvolvimento e Transtorno do Espectro Autista. In: Nardi AE, Silva AGd, Quevedo J, editors. Tratado de Psiquiatria. 1 ed. Porto Alegre, Brasil: Artmed; 2022. p. 962.
4. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. Pharmacol Ther [Internet]. 2018; 190:91–104. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>
5. Tubío-Fungueiriño M, Cruz S, Sampaio A, Carracedo A, Fernández-Prieto M. Social camouflaging in females with autism spectrum disorder: A systematic review. J Autism Dev Disord [Internet]. 2021;51(7):2190–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-020-04695-x>
6. Happé F, Frith U. Annual Research Review: Looking back to look forward - changes in the concept of autism and implications for future research. J Child Psychol Psychiatry [Internet]. 2020;61(3):218–32. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpp.13176>
7. Hiller RM, Young RL, Weber N. Sex differences in autism spectrum disorder based on DSM-5 criteria: evidence from clinician and teacher reporting. J Abnorm Child Psychol [Internet]. 2014;42(8):1381–93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10802-014-9881-x>

REFERÊNCIAS

8. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2017;56(6):466–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
9. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2020;6(1):5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>
10. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring network, 11 sites, United States, 2020. MMWR Surveill Summ [Internet]. 2023 [citado 29 de março de 2023];72(2):1–14. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/ss/ss7202a1.htm?s_cid=ss7202a1_w
11. Swetlik C, Earp SE, Franco KN. Adults with autism spectrum disorder: Updated considerations for healthcare providers. Cleve Clin J Med [Internet]. 2019;86(8):543–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.86a.18100>
12. American Psychiatric Association (APA). DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Artmed Editora; 2014.
13. Liberalesso P, Lacerda L. Autismo: Compreensão E Práticas Baseadas Em Evidências. 1st ed. Matos E, Mendes M, editors. Curitiba, Brasil: Movimento Capricha Na Inclusão; 2020

REFERÊNCIAS

14. Gesi C, Migliarese G, Torriero S, Capellazzi M, Omboni AC, Cerveri G, et al. Gender differences in misdiagnosis and delayed diagnosis among adults with autism spectrum disorder with no language or intellectual disability. Brain Sci [Internet]. 2021;11(7):912. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11070912>
15. Green RM, Travers AM, Howe Y, McDougale CJ. Women and autism spectrum disorder: Diagnosis and implications for treatment of adolescents and adults. Curr Psychiatry Rep [Internet]. 2019;21(4):22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-019-1006-3>
16. Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Happé F. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2012;51(8):788–97. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2012.05.018>
17. Milner V, McIntosh H, Colvert E, Happé F. A qualitative exploration of the female experience of autism spectrum disorder (ASD). J Autism Dev Disord [Internet]. 2019;49(6):2389–402. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-019-03906-4>
18. Lundström S, Mårland C, Kuja-Halkola R, Anckarsäter H, Lichtenstein P, Gillberg C, et al. Assessing autism in females: The importance of a sex-specific comparison. Psychiatry Res [Internet]. 2019;282(112566):112566. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112566>
19. Estrin L. Barriers to Autism Spectrum Disorder Diagnosis for Young Women and Girls: a Systematic Review. Review journal of autism and developmental disorders [Internet]. 2021; 8:454–70. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40489-020-00225-8>

REFERÊNCIAS

20. Nordahl CW. Why do we need sex-balanced studies of autism? Autism Res [Internet]. 2023;16(9):1662–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.2971>
21. Brickhill R, Atherton G, Piovesan A, Cross L. Autism, thy name is man: Exploring implicit and explicit gender bias in autism perceptions. PLoS One [Internet]. 2023;18(8):e0284013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0284013>
22. Horwitz E, Vos M, De Bildt A, Greaves–Lord K, Rommelse N, Schoevers R, et al. Sex differences in the course of autistic and co–occurring psychopathological symptoms in adolescents with and without autism spectrum disorder. Autism [Internet]. 2023;27(6):1716–29. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/13623613221146477>
23. Bargiela S, Steward R, Mandy W. The experiences of late–diagnosed women with autism spectrum conditions: An investigation of the female autism phenotype. J Autism Dev Disord [Internet]. 2016;46(10):3281–94. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-016-2872-8>
24. Young H. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls.” Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie vol. 2018; 25:399–403. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2018.06.008>
25. Milner V, Colvert E, Hull L, Cook J, Ali D, Mandy W, et al. Does camouflaging predict age at autism diagnosis? A comparison of autistic men and women. Autism Res [Internet]. 2024;17(3):626–36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.3059>

REFERÊNCIAS

26. Lai M-C, Baron-Cohen S. Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. Lancet Psychiatry [Internet]. 2015;2(11):1013-27. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00277-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00277-1)
27. Tint A, Chung H, Lai M-C, Balogh R, Lin E, Durbin A, et al. Health conditions and service use of autistic women and men: A retrospective population-based case-control study. Autism [Internet]. 2023;27(6):1641-57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/13623613221144353>
28. de Colaboradores D. Ícone de linha de mão com saúde. símbolo de caridade, doação, humanidade. curso editável. vetor de modelo de design gratuitamente [Internet]. Vecteezy. [citado 5 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://pt.vecteezy.com/arte-vetorial/4364856-mao-linha-icone-com-saude-caridade-simbolo-doacao-humanidade-editavel-traco-design-modelo-vetor>

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado: Complicações relacionadas ao Cateterismo Venoso Central: diferenças pela via de acesso e demais determinantes.

realizado pelo(s) aluno(s) Thayane de Freitas Ribeiro

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Claudio Zambotti

Assinatura do Orientador do Trabalho

Thayane de Freitas Ribeiro

**COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CATETERISMO
VENOSO CENTRAL: DIFERENÇAS PELA VIA DE ACESSO E
DEMAIS DETERMINANTES**

São Paulo

2024

**COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CATETERISMO
VENOSO CENTRAL: DIFERENÇAS PELA VIA DE ACESSO E
DEMAIS DETERMINANTES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Zambotti

São Paulo

2024

R367c

Ribeiro, Thayane de Freitas

Complicações relacionadas ao cateterismo venoso central: diferenças pela via de acesso e demais determinantes / Thayane de Freitas Ribeiro. – São Paulo, 2024.

15 p. : P&B.

Orientador: Prof. Cláudio Zambotti.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Cateter venoso central. 2. Dispositivo de acesso vascular. 3. Complicações. I. Zambotti, Cláudio. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.12

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CATETERISMO VENOSO CENTRAL: DIFERENÇAS PELA VIA DE ACESSO E DEMAIS DETERMINANTES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Zambotti

São Paulo, 12 de Dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Claudio Zambotti

Orientador

Profa. Ma. Myllene Bossolani Galloro

Avaliador

Profa. Dra. Lucia Stella Seiffert de Assis Goulart

Avaliador

Conceito Final

Thayane de Freitas Ribeiro, Claudio Zambotti. *Complicações relacionadas ao Cateterismo Venoso Central: diferenças pela via de acesso e demais determinantes*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os Cateteres Venosos Centrais (CVC) são inseridos por diferentes técnicas e vias de acesso podendo apresentar complicações tanto na inserção como na manutenção do dispositivo. Essas complicações aumentam o tempo, os custos com o tratamento e o risco de mortalidade. Identificar essas complicações pode contribuir na seleção de técnicas mais seguras para cada caso concreto, bem como previsibilidade do risco inerente ao procedimento para cada local e técnica de escolha. O objetivo do presente estudo foi Analisar na literatura informações relacionadas ao CVC de acordo com as vias de acesso, bem como, outras determinantes e complicações. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa, onde foram analisados treze artigos, selecionados nas bases de dados BVS e PubMed. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Ao analisar os artigos, sugere-se evitar a punção de via femoral, dar preferência ao lado direito para evitar punção iatrogênica de pleura e vasos linfáticos, bem como realizar preparo da pele com solução alcoólica de gluconato de clorexidina 0,5%, nos cateteres de segunda geração é indicado impregnação com rifampicina ou sulfadiazina de prata. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a medida mais importante para evitar complicações de CVC é reforçar a adesão aos bundles institucionais e fortalecer a educação continuada dos profissionais envolvidos na inserção e na manutenção.

Palavras-chave: cateter venoso central. dispositivo de acesso vascular. complicações.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Central Venous Catheters (CVC) are inserted using different techniques and access routes and may present complications in both insertion and maintenance of the device. These complications increase treatment time, costs and risk of mortality. Identifying these complications can contribute to the selection of safer techniques for each specific case, as well as predictability of the risk inherent to the procedure for each location and technique of choice. The objective of the present study was to analyze information related to CVC in the literature according to the access routes, as well as other determinants and complications. **METHODOLOGY:** This is an integrative review, where thirteen articles were analyzed, selected from the BVS and PubMed databases. **RESULTS AND DISCUSSION:** When analyzing the articles, it is suggested to avoid puncture of the femoral route, to give preference to the right side to avoid iatrogenic puncture of the pleura and lymphatic vessels, as well as to prepare the skin with an alcoholic solution of chlorhexidine gluconate 0.5 %, in second generation catheters, impregnation with rifampicin or silver sulfadiazine is indicated. **CONCLUSION:** It is concluded that the most important measure to avoid CVC complications is to reinforce adherence to institutional bundles and strengthen the continuing education of professionals involved in insertion and maintenance.

Keywords: central venous catheter. vascular access device. complications.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA.....	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
REFERÊNCIAS	18

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CATETERISMO VENOSO CENTRAL: DIFERENÇAS PELA VIA DE ACESSO E DEMAIS DETERMINANTES

RIBEIRO, Thayane de Freitas¹

ZAMBOTTI, Claudio²

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os Cateteres Venosos Centrais (CVC) são inseridos por diferentes técnicas e vias de acesso podendo apresentar complicações tanto na inserção como na manutenção do dispositivo. Essas complicações aumentam o tempo, os custos com o tratamento e o risco de mortalidade. Identificar essas complicações pode contribuir na seleção de técnicas mais seguras para cada caso concreto, bem como previsibilidade do risco inerente ao procedimento para cada local e técnica de escolha. O objetivo do presente estudo foi Analisar na literatura informações relacionadas ao CVC de acordo com as vias de acesso, bem como, outras determinantes e complicações. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa, onde foram analisados treze artigos, selecionados nas bases de dados BVS e PubMed. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Ao analisar os artigos, sugere-se evitar a punção de via femoral, dar preferência ao lado direito para evitar punção iatrogênica de pleura e vasos linfáticos, bem como realizar preparo da pele com solução alcoólica de gluconato de clorexidina 0,5%, nos cateteres de segunda geração é indicado impregnação com rifampicina ou sulfadiazina de prata. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a medida mais importante para evitar complicações de CVC é reforçar a adesão aos bundles institucionais e fortalecer a educação continuada dos profissionais envolvidos na inserção e na manutenção.

Palavras-chave: cateter venoso central. dispositivo de acesso vascular. complicações.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Central Venous Catheters (CVC) are inserted using different techniques and access routes and may present complications in both insertion and maintenance of the device. These complications increase treatment time, costs and risk of mortality. Identifying these complications can contribute to the selection of safer techniques for each specific case, as well as predictability of the risk inherent to the procedure for each location and technique of choice. The objective of the present study was to analyze information related to CVC in the literature according to the access routes, as well as other determinants and complications. **METHODOLOGY:** This is an integrative review, where thirteen articles were analyzed, selected from the BVS and

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. ftayane@estudante.unisa.br

² Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – czambotti@gmail.com

PubMed databases. **RESULTS AND DISCUSSION:** When analyzing the articles, it is suggested to avoid puncture of the femoral route, to give preference to the right side to avoid iatrogenic puncture of the pleura and lymphatic vessels, as well as to prepare the skin with an alcoholic solution of chlorhexidine gluconate 0.5 %, in second generation catheters, impregnation with rifampicin or silver sulfadiazine is indicated. **CONCLUSION:** It is concluded that the most important measure to avoid CVC complications is to reinforce adherence to institutional bundles and strengthen the continuing education of professionals involved in insertion and maintenance.

Keywords: central venous catheter. vascular access device. complications.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. fthayane@estudante.unisa.br

² Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP - czambotti@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

O acesso ao sistema venoso central por punção foi criado pelo cirurgião militar francês Robert Aubaniac, que descreveu a técnica em 1952. A punção da veia subclávia por ele relatada, permitia a infusão de maiores volumes de fluidos mais rapidamente para o tratamento de indivíduos em choque hipovolêmico nos campos de batalha. A técnica descrita pelo cirurgião Aubaniac envolvia um acesso medial, dirigindo então a punção lateral e inferiormente em direção à fossa adjacente ao esterno ²⁴.

Na prática médica atual a inserção e manutenção de cateter venoso central (CVC) conta com uma variedade de materiais para cenários clínicos diversos ^{16, 17, 23}; técnicas tradicionais (Seldinger) coexistem com novas tecnologias de acesso ao sistema venoso central (inserção guiada por ultrassom doppler, acesso através do sistema venoso periférico), o que faz com que a sua indicação seja apenas o primeiro passo na estratégia de acesso ao sistema venoso central; o acervo moderno à disposição faz com que a seleção dos melhores materiais e técnicas de acesso sejam parte importante do planejamento terapêutico ². Ainda, há que se considerar os diferentes locais de acesso anatômico, sendo os principais as veias jugular interna, subclávia e femoral, cada qual com particular benefício clínico e risco atribuível inerente ^{4, 11}.

As indicações para o uso de CVC são inúmeras, entre elas estão: administração de drogas vasopressoras, monitorização hemodinâmica (medida de pressão venosa central e saturação venosa de oxigênio) ou impossibilidade de punção venosa periférica ^{18, 24}.

Na prática clínica e na literatura são descritos três tipos de CVC: cateter venocentral inserido perifericamente (PICC), cateter venoso central de longa permanência (tunelizado) e o cateter venoso central temporário (não tunelizado), sendo este último muito utilizado em pacientes no perioperatório em cirurgias de grande porte ^{16, 14}. Eventos adversos em pacientes portadores de cateter venoso central não são infrequentes, apesar das melhorias nos materiais e nas técnicas de inserção, como a maior adoção de uso à beira do leito com orientação por ultrassom, por

exemplo¹³ por isso, o procedimento continua associado a uma ampla gama de complicações graves, por vezes com risco de vida, o que justifica a busca contínua de melhorias no perfil de segurança associado ²⁰ .

As complicações associadas à inserção do CVC são amplamente classificados como "mecânicas", eventos que ocorrem durante a colocação (isto é, pneumotórax, hemotórax, lesão arterial, fio-guia retido) ou "de permanência" que ocorrem após a presença contínua de um cateter interno (infecção da corrente sanguínea associada à linha central, trombose venosa profunda e embolia pulmonar)^{4, 24}.

Assim, sabendo que o uso de CVC pode acarretar complicações, tanto na inserção como na manutenção do dispositivo e conhecendo que há diferentes técnicas e vias de acesso utilizadas para este procedimento, o objetivo desta revisão foi de analisar na literatura informações relacionadas ao CVC de acordo com as vias de acesso, bem como, outras determinantes e complicações. A elucidação dessa questão pode contribuir na seleção de técnicas mais seguras para cada caso concreto, bem como previsibilidade do risco inerente ao procedimento para cada local e técnica de escolha.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura que permite que pesquisas anteriores dos últimos 10 anos sejam sumarizadas e conclusões estabelecidas a partir da análise criteriosa do delineamento metodológico e dos resultados acerca do tema investigado.

A questão norteadora desta revisão integrativa foi: Qual conhecimento tem sido produzido nos últimos dez anos acerca de complicações relacionadas ao CVC, há relação com a via de acesso ou outras determinantes levantadas que podem levar a estas complicações?

Para a revisão bibliográfica utilizou-se a base de dados online da BVS e PubMed. Os descritores em ciências de saúde (DeCS/MeSH) foram: "central venous catheter/cateter venoso central", "dispositivo de acesso vascular/vascular access device" e "complications/complicações". Foram analisados títulos e resumos, de modo a selecioná-los. Após seleção

primária dos artigos estes precisaram responderaos seguintes critérios de inclusão: publicações online, disponíveis na integra, nos idiomas português e inglês, incluindo revisões bibliográficas, tratamentos ou pesquisas clinicas, entre o período de 2014 a 2024, que apresentem a descrição de complicações ligadas ao CVC no titulo, assunto ou resumo do artigo, em indivíduos acima dos 18 anos.

Essa pesquisa dispensa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação do projeto em Comitês de Éticas e Pesquisa (CEP), bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

Foram incluídos nesta revisão treze artigos da literatura nacional e internacional dos últimos dez anos; Os trabalhos escolhidos avaliaram: os materiais utilizados e indicações do CVC; o emprego do ultrassom no processo de punção da veia central; o impacto do uso dos *bundles* de inserção e de manutenção no CVC; o controle de infecções; orientações sobre inserção e cuidado dos CVC por *guidelines*. Após a leitura dos artigos, seus dados foram analisados e a síntese das informações organizadas de acordo com o nome do autor, título do trabalho, ano de publicação, tipo de estudo e parcial das conclusões.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Totalizou-se treze publicações elencadas para esta revisão integrativa, as quais estão descritas nesta subseção; os principais resultados encontrados nos estudos *eguidelines* analisados estão apresentados no quadro 1.

Quadro 1. Análise dos estudos sobre CVC publicados nos últimos 10 anos (2014-2024)

Autor/titulo/Ano	Tipo de estudo	Conclusão

Anvisa - Medidas de Prevenção de Infecções de Corrente Sanguínea / 2017	<i>Guideline</i>	Recomendado com alto nível de evidência: realizar preparo da pele com solução alcoólica de gluconato de clorexidina 0,5%, evitar punção de rotina de veia femoral; utilizar cateter central impregnado com rifampicina ou sulfadiazina de prata se cateter de segunda geração em pacientes adultos em UTI; evitar remoção de cateters de forma desnecessária.
Bell et al. Taxas de complicações específicas do local anatômico para inserções de cateter venoso central/ 2018	Revisão retrospectiva de prontuário	Complicações por CVC colocados em uma população diversificada de pacientes (n. 801) por uma população diversificada de profissionais foi baixa (5,9%). Além disso, demonstrou-se que a prática real do uso do CVC em 2 grandes hospitais universitários terciários resultaram em resultados equivalentes de taxas complicações nos três locais anatômicos, apoiando uma conclusão de que todos os três locais devem continuar a ser considerados opções de acesso venoso central na clínica apropriada situação.
Apfelbaum JL. et al. Practice Guidelines for Central Venous Access 2020: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists TaskForce on Central Venous Access./2020	<i>Guideline</i>	A prevenção de complicações infecciosas ou lesões traumáticas mecânicas inclui recomendações para eventos que abrangem todo o evento periprocedimento, incluindo seleção de equipamento pré-procedimento, técnica intraprocedimento e manutenção pós-procedimento. As recomendações pré-procedimento incluem evitar profilaxia antibiótica de rotina, seleção de solução antisséptica e uso de técnicas assépticas de lavagem das mãos combinadas com precauções máximas de barreira para a equipe envolvida no procedimento. Os dados para a escolha da solução anti-séptica são mistos, com parte da literatura relatada observando a superioridade das soluções contendo clorexidina, enquanto a maioria dos dados examinados eram ambíguos
Yeung, SST.; Ioshak, H. Coated and Uncoated Central Venous Catheters: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Safety /2019	Revisão bibliográfica	As evidências disponíveis indicam que há uma redução nas ICSRC associadas aos CVCs revestidos com antimicrobianos, incluindo CSS-I-CVCs, MNR-I-CVCs e MCR-I-CVCs, em comparação com CVCs não revestidos. Contudo, a evidência não indica quaisquer diferenças significativas entre a mortalidade por todas as causas e a mortalidade relacionada com ICSRC. Alguns dos estudos identificados não relataram nenhuma diferença para eventos adversos entre CVC revestidos e não revestidos, mas eventos adversos não foram relatados em muitos dos estudos, dificultando a comparação da segurança entre os CVCs.
Chen, QI. Avaliação comparativa da segurança clínica e eficiência das abordagens supraclavicular e infraclavicular para cateterismo venoso subclávio em adultos: uma meta-análise / 2020	Meta Análise	Os achados sugeriram que a o cateterismo venoso subclávio por meio da abordagem Supra Clavicular deve ser utilizada em adultos.

Goetz, AM et al. Risco de infecção devido a cateteres venosos centrais:efeito do local de colocação e tipo de cateter / 2016.	Observacional prospectivo	Os dados apoiam uma associação entre contaminação do cateter intravenoso e inserção no sítio femoral.
Zerati, AE. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações / 2017	Revisão de dados históricos	Variações quanto à técnica de implante, assim como a ocorrência de complicações e a maneira de lidar com elas, podem estar associadas a questões institucionais, o que deve motivar cada centro
Frykholm, P. Diretrizes clínicassobre cateterismo venoso central/ 2014	<i>Guideline</i>	Evidencia a eficácia dos guidelines para menor incidência de sangramentos, trauma mecânico e infecção, bem como benefícios quanto à segurança no acesso e verificação da posição do cateter e da vantagem do ultrassom para a realização do procedimento em relação ao uso de parâmetros anatômicos.
Perin, E. et al. Evidências de cuidado para prevenção de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central / 2016.	Revisão sistemática	Demonstra que a prudência na escolha da via do acesso, no processo de inserção e manutenção do cateter venoso central aliado a estratégias educativas, engajamento da equipe e promoção de vigilância dos cuidados reduzem complicações e riscos de infecção.
Danski, MR. et al. Complicações Infeciosas Associadas ao Cateter Venoso Central Totalmente implantável/ 2017	Revisão integrativa	O cateter venoso central totalmente implantável é um recurso de uso prolongado e possui taxas de infecção menores comparados aos CVC de curta permanência. No entanto, as infecções principalmente relacionadas ao uso desse cateter são as de corrente sanguínea, de bolsa subcutânea, infecções pelo próprio cateter, inserção pela veia femoral e seu uso terapêutico para tratamento com quimioterápicos.
Silva, AG.; oliveira, AC. Impacto da Implementação dos Bundles na Redução das Infecções da Corrente Sanguínea / 2018	Revisão integrativa	Houve redução das ICS mediante implementação dos bundles de inserção e de manutenção do CVC, treinamento e educação permanente dos profissionais que inserem e manipulam os cateteres e um retorno dos resultados de controle de infecções para a equipe.
Lok, C. et al. Guia de Prática Clínica da KDOQI Para Acesso Vascular/2018	<i>Guideline</i>	Recomenda acessos mais superiores, uso de ultrassom para realização e verificação do local de inserção do CVC, barreira asséptica, preferência ao CVC tunelizado, anticoagulante profilático, programa de controle de infecção, antibiótico profilaxia de alto risco de infecção e CVC de longa duração, AAS para manutenção da permeabilidade do CVC e equipe treinada.
Franco-sadud, R. et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Central	Revisão	Recomendado com alto nível de evidência o uso de ultrassom durante inserção do CVC combinado com técnica asséptica para reduzir traumas mecânicos,

O uso de CVC na prática clínica revolucionou a medicina desde a década de 50, no que diz respeito ao tratamento e sobrevivência de muitos pacientes. Mesmo com a evolução tecnológica e a criação de múltiplas técnicas a sua utilização não está isenta de graves complicações. Portanto, ainda há riscos inerentes ao procedimento, como iatrogenias e infecções. Desse modo, faz-se necessário sempre avaliar e reavaliar a indicação do uso do CVC no paciente, investir no aprimoramento constante das técnicas através do treinamento dos profissionais envolvidos e buscar sempre a evolução tecnológica de materiais visando minimizar ainda mais os riscos do procedimento que é extremamente empregado na prática clínica^{19, 21}.

Em razão da inserção do CVC ser através de vasos de maior calibre, como é o caso das veias jugulares interna, subclávia e femoral e de sua ponta estar localizada próximo ou dentro do átrio direito do coração, eleva-se a possibilidade de desenvolvimento de uma infecção que comprometerá o quadro clínico do paciente, diante disto é recomendado em *guidelines* com alto nível de evidência realizar preparo da pele com solução alcoólica de gluconato de clorexidina 0,5%^{1,2}. evitar punção de rotina de veia femoral, estudos caracterizam este local como mais suscetível a infecções e trombose^{1,6,10}, utilizar cateter central impregnado com rifampicina ou sulfadiazina de prata se cateter de segunda geração em pacientes adultos em UTI^{1, 23}; evitar remoção de cateteres de forma desnecessária^{1,12}, a fim de minimizar desfechos de infecções.

Complicações como a trombose, a estenose e as infecções no CVC podem ser fatais e envolvem um tratamento de custo elevado. Nesse contexto, os trabalhos selecionados apresentaram análises e evidências convergentes no que diz respeito ao desfecho de maior sucesso no uso do CVC. Entre elas está a validação do uso de barreira antisséptica^{1,2, 7,12}, utilização e completa adesão dos profissionais aos *bundles* de inserção e de manutenção do CVC^{18, 21} para prevenção de infecções relacionadas ao cateter e à corrente sanguínea. A importância do uso do ultrassom^{8,9,13,21} para verificação e confirmação do local de punção do CVC e a preferência por acessos superiores aos inferiores também são evidências de menor risco

de infecção ⁵.

Visando ainda reduzir as ocorrências iatrogênicas e as infecções de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter (ICSRC) intrínsecas ao procedimento, também há concordância em dar preferência ao lado direito^{15, 25} ao puncionar veias centrais com intenção de evitar punção indevida de pleuras e vasos linfáticos. O treinamento constante da equipe multidisciplinar: enfermagem, técnicos e médicos, somado a coordenação da equipe, reduz a incidência de complicações uma vez que intensifica e padroniza o procedimento ^{1,4,21}.

De acordo com o *guideline* de LOK C, et al. a escolha do tipo de cateter venoso a ser utilizado também influi nos riscos de possíveis complicações; considera preferível usar CVC tunelizado em preferência ao CVC não tunelizado devido ao menor risco de infecção. Este mesmo *guideline* considera que o uso do CVC sem túnel apenas para fins temporários por um período de tempo limitado (<2 semanas ou de acordo com a política individual da instalação) para limitar o risco de infecção.

Falando sobre o tempo de permanência do CVC a ocorrência de infecções, como as de corrente sanguínea, podem ocorrer entre 48-72 horas após a inserção do cateter. A infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter e a infecção da bolsa subcutânea foram as infecções mais prevalentes nos estudos, com predomínio de bactérias gram-negativas como o *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus epidermis*^{6,8,11}.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais levantamentos da bibliografia consultada apontaram que há grande risco de infecção relacionada ao CVC, e este risco está mais relacionado com a localização de via femoral, que foi a via elegida como a mais suscetível a infecções e trombozes, e ao puncionar veias centrais com intenção de evitar punção indevida de pleuras e vasos linfáticos há concordância em dar preferência ao lado direito. Os estudos demonstraram que o preparo da pele deve ser realizado com solução alcoólica de gluconato de clorexidina 0,5%, já referente a solução inserida a indicação é somente manter os cateter de segunda geração impregnado com

rifampicina ou sulfadiazina de prata não tendo evidências que apoiem o uso de outrassubstâncias em outros tipos de materiais; já sobre a experiência do profissional que realiza o procedimento é importante reforçar a adesão aos *bundles* institucionais e fortalecer a educação continuada, visando otimizar a inserção e manipulação do CVC; Não esquecendo do mais simples e mais importante: o uso de EPIS e higienização correta das mãos.

REFERÊNCIAS

1. Anvisa. Medidas de prevenção de Infecções decorrentes de punção sanguínea, Brasília, 2017. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/caderno-5>
2. Apfelbaum JL. *et al.* Practice Guidelines for Central Venous Access 2020: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. *Anesthesiology*, janeiro 2020, vol.132, 8–43. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002864>
3. Aubaniac R. L'injection intraveineuse sous-claviculaire: avantages et étcnica. *Pressione Med.* 1952; 60 (68):1456.
4. Bell J. *et al.* Taxas de complicações anatômicas específicas do local para inserções de cateter venoso central. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2018. doi: 0885066618795126.
5. Chen Q, Long Q, Liang JQ, Tang TX, Yang B. Comparative evaluation of the clinical safety and efficiency of supraclavicular and infraclavicular approaches for subclavian venous catheterization in adults: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1475-1480. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.01
6. Danski MTR, Amorim SD de, Oliveira GLRdedeet al. Complicações infecciosas associadas ao cateter venoso central totalmente implantável / Infectious complications associated with the totally implantable central venous catheter. *Rev. enferm. UFPE on line* ; 11(12): 5049-5058, dez.2017
7. Fenik Y. *et al.* Prepackaged central line kits reduce procedural mistakes during central line insertion: a randomized controlled prospective trial. *BMC Medical Education*, v. 13, p. 60, 30 abr.

2013. DOI: 10.1186/1472-6920-13-60

8. Frykholm P. et al. Clinical guidelines on central venous catheterisation. Acta Anaesthesiology Scandinavica, Singapore, 2014.
9. Franco-sadud R. et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Central and peripheral Vascular Access in Adults: A PositionStatement of the Society of Hospital Medicine. Journal of Hospital Medicine. SEPTEMBER 6, 2019.
10. Goetz AM *et al.* Risco de infecção devido a cateteres venosos centrais: efeito do local de colocação e tipo de cateter', *Infection Control & Hospital Epidemiology* , 2016, 19(11), pp. doi:10.1086/647742.
11. Graham AS. Central Venous Catheterization. N Engl J Med, 2007;356:21. doi: 10.1056/NEJMvcm055053. doi: 10.1056/NEJMvcm055053
12. Heffner ACMD, ANDROES, MP. Overview of central venous access in adults: General principles. UpToDate. Aug, 2023.
13. Hernández-Castañeda B, Peña-Pérez CA. Efecto del uso de ultrasonido en tiempo real en la inserción del catéter venoso central. Med.interna Me, v. 33, n. 3, p. 323-334, jun. 2017.
14. Lindgren, S, Gustafson, P., Hammarskjold, F. Analysis of central venous access injuries from claims to the Swedish Patient Insurance Company. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2019. doi:10.1111/aas.1343
15. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update [published correction appears in Am J KidneyDis. 2021 Apr;77(4):551]. *Am J Kidney Dis.* 2020.
16. Mickley V. Central venous catheters: many questions, few answers.Nephrology Dialysis Transplantation, v. 17, n. 8, p. 1368–1373, 1ago. 2002. doi: 10.1093/ndt/17.8.1368
17. Molina-Mazón CS. *et al.* Estudio comparativo sobre fijación de catéter venoso central mediante sutura versus dispositivo adhesivo. Enfermería Intensiva, v. 29, n. 3, p. 103–112, 1 jul. 2018. doi: 10.1016/j.enfi.2017.10.004
18. Noritomi DT. *et al.* Evaluation of cost-effectiveness from the funding body's point of view of ultrasound-guided central venous catheter insertion compared with the conventional technique. Revista

Brasileira de Terapia Intensiva, v. 28, n. 1, 2016. doi: 10.5935/0103-507X.20160014

19. Perin DC. et al. Evidências de cuidado para prevenção de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter Venoso central: revisão sistemática. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2016.
20. Schreckenbach T. et al. The Safety Level of Total Central Venous Access Port Implantation Performed by Residents. Journal of Surgical Education, v. 76, n. 1, p. 182–192, 2019. doi: 10.1016/j.jsurg.2018.07.005.
21. Silva AG da, Oliveira AC de; Impacto da implementação dos *bundles* na redução das infecções da corrente sanguínea: uma revisão integrativa. Revisão de Literatura, *Texto contexto - enferm.* 27 (1) • 2018 • <https://doi.org/10.1590/0104-07072018003540016>
22. Vannucci A. et al. Retained Guidewires After Intraoperative Placement of Central Venous Catheters. Anesthesia & Analgesia, v. 117, n. 1, p. 102– 108, jul. 2013. doi: 10.1097/01.sa.0000441899.58106.e5
23. Yeung SST, Loshak, H. Coated and Uncoated Central Venous Catheters: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Safety. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019.
24. Zerati AE. et al. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações. Jornal Vascular Brasileiro. Jornal Vascular Brasileiro, v. 16, n. 2, p. 128–139, 2017.16(2), 128–139. doi:10.1590/1677-5449.008216
25. Yevzlin AS, Song GU. Sanchez RJ, Becker YT. Fluoroscopically guided vs modified traditional placement of tunneled hemodialysis catheters: clinical outcomes and cost analysis. *Vasc Access.* 2017; 8: 245-251

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **VISÃO GERAL DA MORTE SÚBITA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS PRATICANTES DE ESPORTES DE ALTO RENDIMENTO E ESPORTES RECREACIONAIS** realizado pelo(s) aluno(s) Daniel Hatti, Gabriel Espindola de Oliveira, Matheus Akl Bampa Haddad, Paulo Oliveira Nogueira e Victor Jesus Saucedo Batista está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Carlos Gun e Coorientadora Dra Rica Buchler
Assinatura do Orientador do Trabalho

Daniel Hatti
Gabriel Espindola de Oliveira
Matheus Akl Bampa Haddad
Paulo Oliveira Nogueira
Victor Jesus Saucedo Batista

**VISÃO GERAL DA MORTE SÚBITA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS
PRATICANTES DE ESPORTES DE ALTO RENDIMENTO E
ESPORTES RECREACIONAIS**

São Paulo
2024

Daniel Hatti
Gabriel Espindola de Oliveira
Matheus Akl Bampa Haddad
Paulo Oliveira Nogueira
Victor Jesus Saucedo Batista

**VISÃO GERAL DA MORTE SÚBITA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS
PRATICANTES DE ESPORTES DE ALTO RENDIMENTO E
ESPORTES RECREACIONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Santo Amaro –
UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gun e
Coorientadora Dra Rica Buchler

São Paulo
2024

Ficha Catalográfica

I31 Visão geral da morte súbita cardíaca em indivíduos praticantes de esporte de alto rendimento e esportes recreacionais / Daniel Hatti. [et al]. – São Paulo, 2024.
27 p. : il., P&B.
Orientador: Dr. Carlos Gun.
Coorientadora: Dra Rica Buchler

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) -
Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Morte súbita cardíaca. 2. Atletas. 3. Exercício físico. I. Hatti, Daniel II. Oliveira, Gabriel Espindola de III. Haddad, Matheus Akl Bampa IV. Nogueira, Paulo Oliveira V. Batista, Victor Jesus Saucedo VI. Gun, Carlos, orient. VII. Buchler, Rica, coorient. VIII. Universidade Santo Amaro. IX. Título.

CDD 616.86

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB-8/8391

Daniel Hatti
Gabriel Espindola de Oliveira
Matheus Akl Bampa Haddad
Paulo Oliveira Nogueira
Victor Jesus Saucedo Batista

**VISÃO GERAL DA MORTE SÚBITA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS
PRATICANTES DE ESPORTES DE ALTO RENDIMENTO E
ESPORTES RECREACIONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gun

Coorientadora: Dra Rica Buchler

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Orientador

Prof. Dr. _____
Avaliador

Prof. Dr. _____
Avaliador

Conceito Final

Daniel Hatti, Gabriel Espindola de Oliveira, Matheus Akl Bampa Haddad, Paulo Oliveira Nogueira, Victor Jesus Saucedo Batista, Dr. Carlos Gun. *Visão Geral da Morte Súbita Cardíaca em Indivíduos praticantes de esportes de alto rendimento e esportes recreacionais*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A Morte Súbita Cardíaca (MSC) em atletas é um tema que gera muitas controvérsias, principalmente pelo fato de que a grande maioria da população crê que, por estarem sempre ligados ao esporte e às práticas de exercícios físicos, estes têm uma certa “imunidade” quando se trata de complicações cardíacas. Apesar dos benefícios comprovados da prática regular de atividades físicas para a saúde cardiovascular e geral, a MSC ainda é uma preocupação significativa, especialmente entre praticantes de esportes. Esses eventos, embora raros, podem ocorrer tanto em atletas de alto rendimento quanto em praticantes recreacionais, muitas vezes devido a doenças cardíacas não diagnosticadas. O trabalho enfatiza a necessidade de investigar os riscos associados ao exercício e de desenvolver estratégias de prevenção para melhorar a segurança esportiva e orientar políticas de saúde pública.

OBJETIVO: Esse estudo tem como objetivo elucidar as etiologias e fatores de risco da morte súbita cardíaca, assim como sua relação com o exercício físico, usando os atletas de todas as idades, sendo competitivos ou recreacionais como objeto de estudo.

METODOLOGIA: Revisão literária de caráter qualitativo fundamentada na base de 12 artigos qualis A diferentes, retirados do Pubmed e banco de dados do Uptodate. Utilizou-se os termos “Sudden Cardiac Death”, “Heart Disease in Athletes”, “Physical Exercise”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A morte súbita em atletas ocorre em grande parte das vezes por conta de doenças na estrutura do coração que geralmente não é detectável até apresentar um evento de arritmia. Investigadores revisaram retrospectivamente a incidência de parada súbita cardíaca (PSC) entre 2009 e 2014 em cerca de 350.000 atletas competitivos com idades entre 12 e 45 anos, na província de Ontário, Canadá. Dentre 3825 PSCs extra-hospitalares de parada cardiorrespiratória de natureza cardíaca durante os 6 anos, 74 ocorreram durante o período de uma hora de atividade física (16 durante esportes competitivos e 58 durante esportes não competitivos).

CONCLUSÃO: A principal causa de MSC em atletas jovens é a Miocardiopatia Hipertrófica, uma doença congênita, já em idosos a principal causa é infarto agudo do miocárdio em decorrência de doença coronariana. Praticantes de esportes recreacionais são os mais afetados pela MSC por conta da falta de rastreio e acompanhamento médico. Em relação aos atletas competitivos, a atividade física em alto nível atua como grande exacerbador de uma condição pré existente podendo desencadear uma possível MSC.

Palavras-chave: Morte Súbita Cardíaca. Atletas. Exercício físico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sudden Cardiac Death (SCD) in athletes is a topic that generates much controversy, mainly because the vast majority of the population believes that, due to their constant involvement in sports and physical exercise, athletes have a certain "immunity" when it comes to cardiac complications. Despite the well-documented benefits of regular physical activity for cardiovascular and overall health, SCD remains a significant concern, especially among sports practitioners. These events, though rare, can occur in both high-performance athletes and recreational participants, often due to undiagnosed heart conditions. This paper emphasizes the need to investigate the risks associated with exercise and develop prevention strategies to improve sports safety and guide public health policies. **OBJECTIVE:** The goal of this study is to elucidate the etiologies and risk factors of sudden cardiac death, as well as its relationship with physical exercise, using athletes of all ages, both competitive and recreational, as the subject of study. **METHODOLOGY:** A qualitative literature review based on 12 different A-quality articles retrieved from PubMed and the Uptodate database. The terms used were "Sudden Cardiac Death," "Heart Disease in Athletes," and "Physical Exercise." **RESULTS AND DISCUSSION:** Sudden death in athletes is largely caused by structural heart diseases that are generally undetectable until an arrhythmia event occurs. Researchers retrospectively reviewed the incidence of sudden cardiac arrest (SCA) between 2009 and 2014 in approximately 350,000 competitive athletes aged 12 to 45 years in Ontario, Canada. Of the 3,825 out-of-hospital cardiac arrest cases of cardiac nature over the six years, 74 occurred during one hour of physical activity (16 during competitive sports and 58 during non-competitive sports). **CONCLUSION:** The primary cause of SCD in young athletes is Hypertrophic Cardiomyopathy, a congenital disease, while in older individuals, the main cause is acute myocardial infarction due to coronary artery disease. Recreational athletes are the most affected by SCD due to the lack of screening and medical follow-up. For competitive athletes, high-level physical activity acts as a significant exacerbator of a pre-existing condition, potentially triggering a sudden cardiac death.

Keywords: Sudden Cardiac Death. Athletes. Physical Exercise.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA.....	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS	25

**VISÃO GERAL DA MORTE SÚBITA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS
PRATICANTES DE ESPORTES DE ALTO RENDIMENTO E ESPORTES
RECREACIONAIS**

**OVERVIEW OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN INDIVIDUALS PRACTICING
HIGH-PERFORMANCE SPORTS AND RECREATIONAL SPORTS**

HATTI, Daniel¹
OLIVEIRA, Gabriel Espindola de²
HADDAD, Matheus Akl Bampa³
NOGUEIRA, Paulo Oliveira⁴
BATISTA, Victor Jesus Saucedo⁵
GUN, Carlos⁶
BUCHLER, Rica⁷

RESUMO

A Morte Súbita Cardíaca (MSC) em atletas é um tema que gera muitas controvérsias, principalmente pelo fato de que a grande maioria da população crê que, por estarem sempre ligados ao esporte e às práticas de exercícios físicos, estes têm uma certa “imunidade” quando se trata de complicações cardíacas. Apesar dos benefícios comprovados da prática regular de atividades físicas para a saúde cardiovascular e geral, a MSC ainda é uma preocupação significativa, especialmente entre praticantes de esportes. Esses eventos, embora raros, podem ocorrer tanto em atletas de alto rendimento quanto em praticantes recreacionais, muitas vezes devido a doenças cardíacas não diagnosticadas¹. O trabalho enfatiza a necessidade de investigar os riscos associados ao exercício e de desenvolver estratégias de prevenção para melhorar a segurança esportiva e orientar políticas de saúde pública. Esse estudo tem como objetivo elucidar as etiologias e fatores de risco da morte súbita cardíaca, assim como sua relação com o exercício físico, usando os atletas de todas as idades, sendo competitivos ou recreacionais como objeto de estudo. Os métodos partiram de uma revisão literária de caráter qualitativo fundamentada na base de 12 artigos qualis A diferentes, retirados do Pubmed e banco de dados do Instituto Dante Pazzanese (Uptodate). Utilizou-se os termos “Sudden Cardiac Death”, “Heart Disease in Athletes”, “Physical Exercise”. A morte súbita em atletas ocorre em grande parte das vezes por conta de doenças na estrutura do coração que geralmente não é detectável até apresentar um evento de arritmia³. Investigadores revisaram retrospectivamente a incidência de parada súbita cardíaca (PSC) entre 2009 e 2014 em cerca de 350.000 atletas competitivos com idades entre 12 e 45 anos, na província de Ontário, Canadá ². Dentre 3825 PSCs

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. hatti.how@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Ga.esp@hotmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Mathhaddad18@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. paulinhoonog@icloud.com

⁵ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. vsaucedo028@gmail.com

⁶ Professor Orientador. Dr. Carlos Gun, Universidade Santo Amaro -SP cgun@uol.com.br

⁷ Professor (a) Orientador(a) Dra. Rica Buchler, Instituto Dante Pazzanese. jrbuchler@uol.com.br

extra-hospitalares de parada cardiorrespiratória de natureza cardíaca durante os 6 anos, 74 ocorreram durante o período de uma hora de atividade física (16 durante esportes competitivos e 58 durante esportes não competitivos). A principal causa de MSC em atletas jovens é a Miocardiopatia Hipertrófica, uma doença congênita, já em idosos a principal causa é infarto agudo do miocárdio em decorrência de doença coronariana. Praticantes de esportes recreacionais são os mais afetados pela MSC por conta da falta de rastreio e acompanhamento médico. Em relação aos atletas competitivos, a atividade física em alto nível atua como grande exacerbador de uma condição pré existente podendo desencadear uma possível MSC.

Palavras-chave: Morte Súbita Cardíaca. Atletas. Exercício físico.

ABSTRACT

Sudden Cardiac Death (SCD) in athletes is a topic that generates much controversy, mainly because the vast majority of the population believes that, due to their constant involvement in sports and physical exercise, athletes have a certain "immunity" when it comes to cardiac complications. Despite the well-documented benefits of regular physical activity for cardiovascular and overall health, SCD remains a significant concern, especially among sports practitioners. These events, though rare, can occur in both high-performance athletes and recreational participants, often due to undiagnosed heart conditions³. This paper emphasizes the need to investigate the risks associated with exercise and develop prevention strategies to improve sports safety and guide public health policies. The goal of this study is to elucidate the etiologies and risk factors of sudden cardiac death, as well as its relationship with physical exercise, using athletes of all ages, both competitive and recreational, as the subject of study. The methods consisted of a qualitative literature review based on 12 different A-quality articles retrieved from PubMed and the Dante Pazzanese Institute database (Uptodate). The terms used were "Sudden Cardiac Death," "Heart Disease in Athletes," and "Physical Exercise." Sudden death in athletes is largely caused by structural heart diseases that are generally undetectable until an arrhythmia event occurs³. Researchers retrospectively reviewed the incidence of sudden cardiac arrest (SCA) between 2009 and 2014 in approximately 350,000 competitive athletes aged 12 to 45 years in Ontario, Canada². Of the 3,825 out-of-hospital cardiac arrest cases of cardiac nature over the six years, 74 occurred during one hour of physical activity (16 during competitive sports and 58 during non-competitive sports). The primary cause of SCD in young athletes is Hypertrophic Cardiomyopathy, a congenital disease, while in older individuals, the main cause is acute myocardial infarction due to coronary artery disease. Recreational athletes are the most affected by SCD due to the lack of screening and medical follow-up. For competitive athletes, high-level physical activity acts as a significant exacerbator of a pre-existing condition, potentially triggering a sudden cardiac death.

Keywords: Sudden Cardiac Death. Athletes. Physical Exercise.

1 INTRODUÇÃO

A prática regular de atividades físicas é amplamente reconhecida como benéfica para a saúde cardiovascular e geral dos indivíduos. No entanto, entre os praticantes de esportes, sejam eles recreacionais ou de alto rendimento, a ocorrência de morte súbita cardíaca (MSC) tem sido um tema de preocupação crescente. Morte súbita cardíaca associada com atividades esportivas de alta intensidade são raras, mas um evento devastador. Muitas dessas mortes são de origem e motivos desconhecidos, podendo atingir vítimas jovens e aparentemente saudáveis ². Enquanto a incidência de MSC em atletas competitivos tem recebido considerável atenção, os riscos associados às atividades esportivas recreativas também são significativos e merecem uma investigação aprofundada⁴. Grande parte desses eventos ocorre por consequência de uma doença cardíaca prévia não diagnosticada ⁴.

É de conhecimento público que a atividade física promove a saúde porque, uma vez praticada adequadamente, traz benefícios, independentemente da idade, sexo ou etnia. Apesar disso, uma morte cardíaca rara e súbita pode ocorrer no contexto do exercício. Quando acontece com atletas famosos, atinge os holofotes jornalísticos e tende a causar clamor público, já que eles são figuras públicas e símbolos de saúde.¹³

A atividade física confere benefícios substanciais à saúde de indivíduos e pacientes saudáveis. Ocasionalmente, no entanto, o exercício pode atuar como um gatilho para a morte arritmica em atletas que abrigam um substrato patológico oculto.

Esta introdução científica visa fornecer uma visão geral abrangente sobre a MSC em atletas, tanto recreacionais quanto de alto rendimento. Exploraremos as características clínicas entre atletas de alto rendimento e praticantes recreacionais, os fatores de risco neles envolvidos, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e as estratégias de prevenção relacionadas a esse fenômeno ⁴. Compreender a natureza e as circunstâncias da MSC em atletas é fundamental não apenas para aprimorar a segurança durante a prática esportiva,

mas também para orientar intervenções preventivas e políticas de saúde pública direcionadas a essa população específica.

Diante disso, o objetivo deste estudo foi mostrar como ocorre a morte súbita cardíaca em atletas recreacionais e de alto rendimento, jovens e adultos, descobrir até que ponto prática esportiva é favorável a saúde cardíaca, analisar o mecanismo de funcionamento da morte súbita, mostrar os principais problemas cardíacos desencadeantes dessa patologia, analisar anormalidades estruturais associadas a morte súbita cardíaca e diferenciar atletas recreacionais de atletas de alto desempenho.

2 METODOLOGIA

2.1 Tipo de pesquisa

Revisão narrativa

2.2. Local de pesquisa

Banco de dados Uptodate, Pubmed, Lilacs.

2.3 Critérios de inclusão

Artigos Qualis A, em destaque no “Pubmed” e entre as datas de 2003-2023.

2.4 Critérios de exclusão

2.5 Descrição da coleta de dados

Usamos artigos nos locais de pesquisa citados anteriormente utilizando os operadores booleanos “and”(e), “or”(ou), “not”(não);

Filtros: Sexo, idade, desempenho esportivo, mortalidade, morbidade e capacidade funcional, ano 2003 até 2023

Descritores: Morte súbita, atleta, parada cardiorrespiratória.

2.6 Variáveis de estudo

As partes dos artigos que serão analisadas e levadas em consideração nesse estudo serão os títulos e resumos, que discutam a incidência e fatores desencadeantes da morte súbita cardíaca em praticantes de esportes para finalidades recreacionais e alto rendimento.

2.7 Organização do estudo

Os artigos selecionados serão organizados e analisados, permitindo-se o preenchimento de uma tabela bibliométrica, como a seguinte:

2.8 Instrumentos de coleta de dados

Utilizamos base de dados dos sites como: “Pubmed”, “lilacs”, e o banco de dados Uptodate. Analisando-os conforme seu título, resumo, autor, ano, método e local de publicação. Organizando em uma tabela mostrada anteriormente.

2.9 Análise dos dados

Análise será feita com base nos artigos previamente selecionados, utilizando o método do prisma.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Título do artigo	Autor/Ano	Conclusão
Exercise-Related Acute Cardiovascular Events and Potential Deleterious Adaptations Following Long-Term Exercise Training: Placing the Risks Into Perspective-An Update: A Scientific Statement From the American Heart Association	Franklin BA, et al (2020)	O estudo realizado faz relação entre de causa e efeito entre níveis aumentados de atividade física ou aptidão cardiorrespiratória e redução de eventos de doença coronariana. Grandes volumes de exercício e intensidades vigorosas estão ambos associados a possíveis más adaptações cardíacas, incluindo calcificação acelerada da artéria coronária, liberação de biomarcadores cardíacos induzida pelo exercício, fibrose miocárdica e fibrilação atrial. Este estudo também faz alusão aos fatores de risco cardiovasculares durante exercícios físicos e mostra quais faixas etárias são as mais atingidas.
Risk factors of sudden cardiac death in the young: multiple-year community-wide assessment	Jayaraman R, et al (2017)	O esporte foi um fator desencadeante de morte súbita cardíaca na minoria dos casos e na maioria dos pacientes, a morte súbita cardíaca ocorreu sem pré sintomas. Fatores de risco cardiovasculares padrão foram encontrados em mais da metade dos pacientes, sugerindo o papel potencial das

abordagens de saúde pública que rastreiam fatores de risco cardiovasculares em idades mais precoces. A relação entre esforço físico e morte súbita cardíaca foi estudada, tanto na população normal quanto em atletas de alto rendimento. A proporção de MSC em relação dos esforços físicos varia entre 3% e 26%, dependendo da idade, sexo e etnia/ raça da população. A porção das MSCs que ocorrem durante o exercício físico é maior no grupo de pessoas mais jovens.

Sports-related sudden death in the general population	Marijon E, et al (2011)	Nesse estudo é possível observar a rapidez das intervenções de emergência em casos de morte súbita durante a prática esportiva como fator fundamental para recuperação ou não do paciente, apesar da maioria dos casos serem testemunhados, em apenas um terço deles é realizada a intervenção com a ressuscitação cardiopulmonar, o que afeta significativamente em sua recuperação, cabendo aos atletas e locais de práticas esportivas se atentar ao suporte e estrutura disponíveis para primeiros socorros nesses casos.

Comparison of the frequency of sudden cardiovascular deaths in young competitive athletes versus nonathletes: should we really screen only athletes?	Maron BJ, et al (2016)	Nesse debate é levantado a discussão sobre a frequência da morte súbita em atletas competitivos e atletas convencionais, no estudo observado pode-se observar que a Morte Súbita é muito mais comum em atletas não competitivos do que em atletas competitivos, sendo suas principais causas a cardiomiopatia hipertrófica e a cardiomiopatia ventricular direita arritmia gênica, e mesmo assim, a triagem e exames cardíacos de rotina são realizados mais comumente em atletas competitivos, mesmo sendo nestes atletas a menor incidência da Morte Súbita, levando-nos a pensar sobre estratégias de ampliação do rastreio dessas doenças, podendo abranger à parcela mais vulnerável a possibilidade de diagnóstico precoce, possibilitando e promovendo a saúde e a prática de atividade física ideal em um maior número de pessoas.
Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic	Maron BJ, et al (2004)	No estudo é mostrado como a detecção e avaliação médica geral de um grande número de atletas pode levantar suspeitas ou detectar doenças e

**cardiovascular
diseases**

anormalidades que podem provocar a progressão de alguma doença ou morte súbita nesses jovens atletas. Apesar da pesquisa mostrar que esse método é impraticável devido ao grande número de atletas e poucos recursos, ainda mostra a importância que o rastreamento pode ter para evitar novos casos de morte súbita em atletas de alto rendimento.

Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review

Harmon KG, et al (2014)

Revisão literária com o objetivo de avaliar a incidência da morte súbita em atletas chega a conclusão que segundo estudos com maior qualidade metodológica, produziram faixas de incidência de 1:40.000 a 1:80.000, alguns subgrupos como homens, afroamericanos e jogadores de basquete parecem apresentar maior risco, conclui-se que a estimativa de MSC é maior do que estimativas tradicionais, o que pode afetar o desenvolvimento de estratégias de prevenção.

Sudden Cardiac Arrest during Participation in Competitive Sports

Cameron H, et al (2017)

A partir desse estudo é possível verificar que a incidência da Parada Cardíaca Súbita em atletas competitivos é de 0,76 a cada 100.000

atletas-anos, caracterizando um evento bastante raro, quando analisamos um espectro maior de atletas, envolvendo esportes competitivos ou não, observa-se que 58 dos 74 casos acompanhados no estudo ocorreram durante a prática de esportes não competitivos. Em atletas competitivos, a ocorrência da parada cardíaca súbita em decorrência de doença estrutural cardíaca foi incomum.

Anabolic steroid abuse and cardiac death

Kennedy MC, et al (1993)

Esse artigo estuda a relação entre o abuso do uso de anabolizante esteroidal e morte cardíaca, ele chega a conclusão que apesar de ser difícil de provar a relação entre o uso do anabolizantes e morte cardíaca é possível que os anabolizantes contribuem para o aumento da resposta a catecolaminas e causam mudanças inflamatórias, influenciando o surgimento de arritmias.

Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other	Maron BJ, et al (2015)	Nesse artigo, os autores dissertam sobre as recomendações para atletas portadores de diferentes anormalidades cardiovasculares. Fazem um breve resumo sobre as doenças, co-relacionando com o risco de morte súbita que cada uma delas carrega, desta maneira, conseguem analisar a elegibilidade desses atletas para a prática competitiva de seus esportes, além de fazerem recomendações sobre como devem se preparar, tanto durante a prática esportiva, como o uso de fármacos e suplementos.
Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies,	Pelliccia A, et al (2018)	Neste estudo é oferecido de maneira abrangente recomendações feitas para médicos cardiologistas e

myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)	médicos do esporte que cuidam de atletas com miocardiopatias, fornecendo conselhos para melhores cuidados com esses pacientes e visar uma participação segura em esportes amadores e de alto rendimento.
Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology.	Van Hare GF, et al (2015)

3.1 Definições

Para o propósito dessa discussão, as atividades esportivas recreativas são definidas em justaposição aos esportes competitivos. Embora definições variem de estudo para estudo, é importante definir o grupo populacional que estamos trabalhando, assim como o nível de competição em que cada atleta está inserido.

- Indivíduos participantes de esportes de alto rendimento - Competitivo

Um atleta competitivo é aquele que participa de uma equipe organizada ou de um esporte individual que requer treinamento sistemático e competição regular

contra outros e que valoriza muito a excelência e o desempenho atlético (6). Uma característica dos atletas competitivos é a forte inclinação para se estenderem a níveis extremamente elevados de esforço, muitas vezes excedendo os seus limites físicos nativos e, por vezes, por períodos prolongados de tempo, independentemente de outras considerações.⁵

- Indivíduos participantes de esportes não competitivos - Recreacionais

Por outro lado, os indivíduos que participam numa variedade de esportes e circunstâncias recreativas informais envolvem-se numa variedade de níveis de exercício, desde leves a vigorosos, numa base regular ou inconsistente, que não requerem treino sistemático ou a procura da excelência e não sofrem a mesma pressão. Superar os outros que caracteriza os esportes competitivos. Espera-se que a falta de condicionamento atlético sistemático na definição de esportes recreativos diminua o risco de eventos cardiovasculares.⁵

3.2 Atletas competitivos X Recreacionais

Os estudos sobre MSC durante o esforço físico estão sempre focados nos atletas competitivos e de alto rendimento. No entanto, alguns atletas recreacionais podem ser tão vigorosos quanto os de alto rendimento, sendo a limitação esportiva muito importante em pacientes com doenças cardíacas prévias. Enquanto a incidência de MSC parece ser maior em atletas de alto rendimento que em recreacionais, ela na verdade é maior em atletas recreacionais, devido ao grande número de praticantes e baixa quantidade de avaliações de saúde, acompanhamentos médicos e cuidados de extrema importância para ter controle do condicionamento físico e possíveis doenças ocultas nos respectivos indivíduos.⁴

3.3 Incidência da morte súbita cardíaca

A morte súbita é uma das principais causas de morte em atletas. A melhor evidencia atualmente mostra que a incidência é entre 1:50.000 e 1:100.000 atletas jovens anualmente. Essas informações foram baseadas em estimativas feitas por estudos observacionais e longitudinais, juntamente com um exame minucioso dos métodos de notificação para identificação de casos e definições

populacionais. A taxa de mortalidade em atletas mais velhos é notavelmente maior com cerca de 1:7000, além de atletas do sexo masculino apresentarem consistentemente maior risco e um risco desproporcionalmente maior entre os atletas afro-americanos do sexo masculino.⁷

Investigadores revisaram retrospectivamente a incidência de parada súbita cardíaca (PSC) entre 2009 e 2014 em cerca de 350.000 atletas competitivos com idades entre 12 e 45 anos, usando dados do banco de dados de paradas cardíacas do Rescue Registry, que contém dados de todas as paradas cardíacas súbitas extra-hospitalares (PSC, que inclui mortes e paradas ressuscitadas) atendidas por paramédicos na província de Ontário, Canadá.⁸ Dentre 3825 PSCs extra-hospitalares de parada cardiorrespiratória de natureza cardíaca durante os 6 anos, 74 ocorreram durante o período de uma hora de atividade física (16 durante esportes competitivos e 58 durante esportes não competitivos). Embora a taxa geral de PSC em atletas tenha sido de 0,76 por 100.000 atletas-ano, 44% sobreviveram à alta hospitalar, levando a uma taxa global de MSC de 0,42 por 100.000 atletas-ano. A taxa de incidência foi um pouco maior entre atletas de 12 a 17 anos, mas ainda inferior às estimativas anteriores do SCD de 1:50.000 atletas por ano.⁷

3.4 Etiologia da morte súbita cardíaca

A morte súbita em atletas ocorre em grande parte das vezes por conta de doenças na estrutura do coração que geralmente não é detectável até apresentar um evento de arritmia.³ Essas alterações na estrutura cardíaca podem aumentar o risco de morte súbita pelos seguintes fatores:⁹

- A taquicardia ventricular é de longe o mecanismo que mais causa arritmias
- Outro raro, mas possível mecanismo é a bradiarritmia na extensão do processo patológico nos sistemas de condução causando bloqueio completo do coração
- A síncope, junto a arritmias pode causar uma cardiomiopatia hipertrófica e estenose aórtica
- Dissecção de grandes vasos em pacientes com síndrome de Marfan

Em indivíduos com estrutura cardíaca normal, eventos de arritmia podem ocorrer precipitadamente em função de um trauma ou um evento esporádico, o commotio cordis como é nomeado esse evento ocorre quando um objeto acerta a região do precórdio como uma bola de baseball/disco de hockey (objeto pesado em alta velocidade).

3.5 Anormalidades associadas

3.5.1 Cardiomiopatia hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença que ocorre a hipertrofia da parede ventricular causando uma diminuição na área interna ventricular e consequentemente faz o volume de sangue bombeado ao corpo ser menor. Historicamente, pessoas com diagnóstico clínico dessa patologia sempre foram advertidos a não praticar esportes, exceto os que são de baixa intensidade, como realizar exercícios em academias com pouco peso, porém exercícios com isometria não são recomendados, porque causa uma possível indução da manobra de valsalva e a exacerbação do gradiente de saída do ventrículo esquerdo. Maioria dos atletas que morrem de morte súbita por conta da cardiomiopatia hipertrófica não sabiam que tinham a doença, além da idade ser um determinante sendo jovens e adolescentes o grupo de maior risco.¹⁰

3.5.2 Anormalidades congênicas das artérias coronárias

As anomalias congênicas das artérias coronárias representam uma alteração congênita que pode variar em curso vascular, tamanho ou número de vasos e podem incluir origem anômala da coronária do arco aórtico, origem anômala da coronária da artéria pulmonar e fístula coronária. Pelo fato dessa doença não causar sintomas, os pacientes com alteração congênita na coronária sofrem um grande risco de ter morte súbita, sendo a segunda maior causa de morte súbita em atletas jovens. Apesar disso o tratamento cirúrgico de correção pode fazer o atleta voltar a ativa em 3 meses se não ocorrer isquemia na recuperação.¹⁰

3.5.3 Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan é um distúrbio causado no gene que codifica a proteína fibrilina que afeta o tecido conjuntivo principalmente olhos, ossos, coração, vasos sanguíneos, pulmões e sistema nervoso central. Apesar da baixa quantidade de atletas com Marfan em esportes competitivos, exercícios de alto rendimento podem ser um risco para essas pessoas, pois a síndrome pode manifestar uma dissecção de aorta no atleta podendo evoluir futuramente para uma morte súbita.¹¹

3.6 Anormalidades estruturais na MSC

Exercícios prolongados podem induzir a adaptações na estrutura cardíaca, criando assim um gatilho para início de uma arritmia patológica. A alta demanda miocárdica de oxigênio e a sobrecarga hemodinâmica também podem causar arritmias patológicas em pessoas com problemas cardíacos prévios não diagnosticados, gerando assim, riscos para possível MSC.¹²

3.7 Fatores de risco

Existem muitos fatores e variáveis que aumentam o risco do indivíduo ser acometido pela morte súbita cardíaca, entre eles, a idade, o tipo de atividade que esse indivíduo faz prática (atletas competitivos ou recreacionais) e o tipo de doença cardíaca subjacente.

Atividades físicas vigorosas, principalmente quando praticadas por indivíduos impróprios, podem aumentar o risco de MSC e infarto agudo do miocárdio em pessoas suscetíveis.¹

3.8 Morte subita cardiaca durante o exercício físico

A relação entre esforço físico e morte súbita cardíaca foi amplamente estudada, tanto na população normal quanto em atletas de alto rendimento. A proporção de MSC em relação aos esforços físicos varia entre 3% e 26%, dependendo da idade, sexo e etnia/raça da população. A porção das MSCs que ocorrem durante o exercício físico é maior no grupo de pessoas mais jovens. Em um estudo americano recente, a parada cardíaca súbita desencadeadas durante atividades esportivas foi de 39% em indivíduos menores de 18 anos, 13% entre 19 e 25

anos e 7% entre 25 e 34 anos. A quantidade de mortes que ocorrem durante exercício físico em atletas de alto rendimento <35 anos é muito maior que em não atletas desta mesma faixa etária.²

Embora a incidência de MSC relacionadas ao esforço agudo seja maior em atletas competitivos, os números absolutos de MSC são maiores durante esportes recreativos e a maior parte dos eventos aconteceu com adultos > de 35 anos.³

Contudo, mesmo em grupos etários mais jovens, a maioria das paradas cardíacas relacionadas com o exercício ocorre naqueles que não praticam esportes competitivos organizados.⁴

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando a morte súbita esta relacionada a esforços físicos agudos e vigorosos os jovens são os mais acometidos. Dentre a faixa etária mais afetada dos <35 anos, a quantidade de mortes que ocorrem durante exercício físico é muito maior em atletas de alto rendimento do que em não atletas. Em contrapartida, o índice de morte súbita cardíaca absoluto não relacionado ao esforço físico agudo é maior durante os esportes recreativos e maior parte ocorre com adultos >35 anos. Os atletas recreacionais possuem maior incidência de mortes súbitas cardíacas pela falta de acompanhamento médico, o qual é fundamental para ter controle de possíveis patologias importantes ocultas. Fatores de risco como a idade, a quantidade de esforço físico que o individuo faz prática, anormalidades associadas e problemas cardíacos subjacentes podem ser fatores desencadeantes de uma morte súbita cardíaca. Conclue-se que, a prática dos exercícios físicos apenas evidencia cardiopatias e anormalidades associadas já existentes, exacerbando sua manifestação e desencadeando uma possível MSC independente do tipo de atleta.

REFERÊNCIAS

- 1.Exercise-Related Acute Cardiovascular Events and Potential Deleterious Adaptations Following Long-Term Exercise Training: Placing the Risks Into Perspective—An Update: A Scientific Statement From the American Heart Association .
- 2.Jayaraman R, Reinier K, Nair S, Aro AL, Uy-Evanado A, Rusinaru C, Stecker EC, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Risk factors of sudden cardiac death in the young: multiple-year community-wide assessment.Circulation. 2018; 137:1561–1570. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031262LinkGoogle Scholar
- 3.Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, Toussaint JF, Desnos M, Rieu M, Benameur N, et al. Sports-related sudden death in the general population.Circulation. 2011; 124:672–681. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979LinkGoogle Scholar
- 4.Maron BJ, Haas TS, Duncanson ER, Garberich RF, Baker AM, Mackey-Bojack S. Comparison of the frequency of sudden cardiovascular deaths in young competitive athletes versus nonathletes: should we really screen only athletes?Am J Cardiol. 2016; 117:1339–1341. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.026CrossrefMedlineGoogle Scholar
- 5.Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, Deal BJ, Driscoll DJ, Estes NA 3rd, Araújo CG, Liang DH, Mitten MJ, Myerburg RJ, Pelliccia A, Thompson PD, Towbin JA, Van Camp SP; Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. Circulation. 2004 Jun 8;109(22):2807-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000128363.85581.E1. PMID: 15184297. .

7. Harmon KG, Drezner JA, Wilson MG, Sharmas. Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. Br J Sports Med 2014; 48:1185.
8. Landry CH, Allan KS, Connelly KA, et al. Sudden Cardiac Arrest during Participation in Competitive Sports. N Engl J Med 2017; 377:1943.
9. Kennedy MC, Lawrence C. Anabolic steroid abuse and cardiac death. Med J Aust 1993; 158:346.
10. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other
11. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J 2019; 40:19.
12. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2015; 66:2372.
13. D'Silva A, Papadakis M. Sudden Cardiac Death in Athletes. Eur Cardiol. 2015 Jul;10(1):48-53. doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.48. PMID: 30310423; PMCID: PMC6159403.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de CURSO

Declaro que o trabalho intitulado **COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PESSOAS TRANSEXUAIS COM A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA HORMONIZANTE COM TESTOSTERONA E ESTRÓGENO** realizado pelo aluno **Matheus de Barros Marcondes** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas

Prof. Dra. Patrícia Colombo de Souza

Assinatura do Orientador do Trabalho

MATHEUS DE BARROS MARCONDES

**COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PESSOAS TRANSEXUAIS COM A
UTILIZAÇÃO DE TERAPIA HORMONIZANTE COM TESTOSTERONA
E ESTRÓGENO**

São Paulo

2024

COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PESSOAS TRANSEXUAIS COM A UTILIZAÇÃO DE TERAPIA HORMONIZANTE COM TESTOSTERONA E ESTRÓGENO

Trabalho de Conclusão de Curso ao curso de
Medicina da Universidade Santo Amaro -
UNISA como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Patricia Colombo de Souza

SÃO PAULO
2024

M272c

Marcondes, Matheus de Barros.

Composição corporal de pessoas transexuais com a utilização de terapia hormonizante com testosterona e estrógeno / Matheus de Barros Marcondes. – São Paulo, 2024.

29 p. : il., P&B.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Colombo de Souza.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Hormone therapy. 2. Body Composition. 3. Transgender. I. Souza, Patrícia Colombo, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 613.95

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio (CRB-8/6839)

**COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PESSOAS TRANSEXUAIS COM A
UTILIZAÇÃO DE TERAPIA HORMONIZANTE COM TESTOSTERONA E
ESTRÓGENO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro - UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Patrícia Colombo de Souza

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dra. Patrícia Colombo de Souza

Orientador

Profa. Dra. Ana Paula Ribeiro

Avaliador

Prof. Dr. Fernando Hess Câmara Melo

Avaliador

Conceito Final

— — —

Matheus de Barros Marcondes, Patrícia Colombo de Souza. **COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PESSOAS TRANSEXUAIS COM A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA HORMONIZANTE COM TESTOSTERONA E ESTRÓGENO.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: a transexualidade é conceituada sobre a não conformidade da pessoa com o sexo designado ao seu nascimento. Embora seja uma população estigmatizada, hoje em dia existem métodos usando a terapia hormonal para assemelhar o paciente ao sexo desejado utilizando os hormônios sexuais base: testosterona e estrógeno. Esse tratamento é marcado principalmente pela alteração da composição corporal pela influência desses hormônios. **OBJETIVO:** avaliar como e quanto a terapia hormonal em pessoas transexuais pode afetar a sua composição corporal, além de analisar se há a criação de fatores de risco por conta dessa composição corporal alterada. **MÉTODO:** esse trabalho é uma revisão sistemática com a população alvo sendo pessoas transexuais que já passaram ou estão passando pelo processo de transição. Foram utilizadas as bases de dado do Pubmed e Medline, com os critérios de inclusão contemplando pesquisas em inglês disponíveis gratuitamente, nos últimos 5 anos, e que apreciem a conclusão dos objetivos do trabalhos; já os de exclusão, falam daqueles que não seguiam os de inclusão e não abordassem o tema. Após análise, foram coletados 31 artigos, porém 19 foram utilizados após aplicação dos critérios. Foram usados os descritores: Body Composition; Hormone Therapy; Transgender. **RESULTADO:** Foi unânime em todos os estudos que acontecia alteração da composição corporal nas pessoas submetidas ao tratamento. Em relação à massa magra e massa gordurosa, 17 estudos mostraram que há um aumento da primeira e diminuição da segunda em homens transexuais, acontecendo o contrário com mulheres transexuais. Isso se dá porque a testosterona permite que o fluxo de oxigenação para o músculo seja maior, favorecendo a recuperação muscular; o estrógeno não possui esse efeito. 6 autores, quando foram avaliar a massa óssea, concordam que essa massa se assemelha aos parâmetros do sexo alvo do tratamento, porém não o alcança completamente. 12 dos estudos abordam a criação de problemas metabólicos a partir da alteração dessa composição corporal, sendo que esses os riscos para dislipidemia e síndrome metabólica. Isso se dá porque a testosterona permite com mais facilidade a concentração de gordura visceral; já para mulheres transexuais, esse risco é criado pelo aumento abrupto de massa gordurosa, embora não haja alterações relevantes na relação cintura-quadril. **CONCLUSÃO:** a principal alteração seria o aumento da massa magra e diminuição de massa gordurosa no uso da testosterona, acontecendo o contrário com o estrógeno. No que diz sobre massa óssea, ela é assemelhada ao sexo desejado, mas não há alterações no IMC. Foi observado também

uma pré-disposição criada a partir do tratamento para problemas metabólicos, como a dislipidemia e a síndrome metabólica.

Palavras-Chave: Body Composition; Transgender; Hormone Therapy.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the transexuality is defined by a person's nonconformity with the sex assigned to them at birth. Even though transgender people are stigmatized, nowadays there is some treatments using the sexual hormone: testosterone and estrogen. This treatment is based in changes on body composition due to the influence of these hormones.

OBJECTIVES: evaluate how the hormone therapy on transgender people can affect the body composition, and additionally analyze if there is the creation of risk factor because of this changes.

METHODS: this study is a sistematic revision with the target population being transgender people who already was submitted to the transition process. The databases used were PubMed and Medline, with the inclusion criteria being researches available for free in the last 5 years that appreciated the conclusion of this research; the exclusion criteria includes all the articles who do not follow the inclusion criteria and do not talks about the topic. After analysis, was collected 31 articles, however only 19 were used after the application of the criteria. The descriptors were: Body Composition; Hormone Therapy; Transgender.

RESULTS: all the articles said that the modification on body composition happens on every person submitted to hormone therapy. In relation to lean mass and fat mass, 17 studies showed that there is an increase on lean mass and decrease on fat mass on transgender men, and the opposite happens with transgender women. This is because of the effect of testosterone, that can allow a better flow of oxygenation on the muscle, improving the muscular regeneration. The estrogen does not have this effect. 6 authors agreed that the mass ressemble to the parameters of the target sex of the treatment, but it do not reach it completely. 12 of the researches talks about the creation of metabolic risk factors by the modification of body composition, the main diseases being dyslipidemia and metabolic syndrome. This happens because testosterone allows the creation of visceral fat; in transgender women, the risk factor is associated with the fat mass that they gain in the treatment, but there is no modification on the waist-hip relationship.

CONCLUSION: the main modification were the increase on the lean mass and the decrease of the fat mass on transgender men, with the opposite happening with transgender women. About the bone mass, it tried to reach the target sex, but do not achieve it completely, not having significantly alteration on body mass index. It is observed a creation of risk factors of metabolic problems, like dyslipidemia and metabolic syndrome.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
JUSTIFICATIVA	15
OBJETIVO	16
MÉTODO	16
RESULTADO	17
DISCUSSÃO	21
CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	25

COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PESSOAS TRANSEXUAIS COM A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA HORMONIZANTE COM TESTOSTERONA E ESTRÓGENO

BODY COMPOSITION OF TRANSGENDER PEOPLE WITH THE USE OF HORMONE THERAPY WITH TESTOSTERONE AND ESTROGEN

MARCONDES, Matheus¹

COLOMBO-SOUZA, Patrícia²

RESUMO

INTRODUÇÃO: a transexualidade é conceituada sobre a não conformidade da pessoa com o sexo designado ao seu nascimento. Embora seja uma população estigmatizada, hoje em dia existem métodos usando a terapia hormonal para assemelhar o paciente ao sexo desejado utilizando os hormônios sexuais base: testosterona e estrógeno. Esse tratamento é marcado principalmente pela alteração da composição corporal pela influência desses hormônios. **OBJETIVO:** avaliar como e quanto a terapia hormonal em pessoas transexuais pode afetar a sua composição corporal, além de analisar se há a criação de fatores de risco por conta dessa composição corporal alterada. **MÉTODO:** esse trabalho é uma revisão sistemática com a população alvo sendo pessoas transexuais que já passaram ou estão passando pelo processo de transição. Foram utilizadas as bases de dado do Pubmed e Medline, com os critérios de inclusão contemplando pesquisas em inglês disponíveis gratuitamente, nos últimos 5 anos, e que apreciem a conclusão dos objetivos do trabalhos; já os de exclusão, falam daqueles que não seguiam os de inclusão e não abordassem o tema. Após análise, foram coletados 31 artigos, porém 19 foram utilizados após aplicação dos critérios. Foram usados os descritores: Body Composition; Hormone Therapy; Transgender. **RESULTADO:** Foi unânime em todos os estudos que acontecia alteração da composição corporal nas pessoas submetidas ao tratamento. Em relação à massa magra e massa gordurosa, 17 estudos mostraram que há um aumento da primeira e diminuição da segunda em homens transexuais, acontecendo o contrário com mulheres transexuais. Isso se dá porque a testosterona permite que o fluxo de oxigenação para o músculo seja maior, favorecendo a recuperação muscular; o estrógeno não possui esse efeito. 6 autores, quando foram avaliar a massa óssea, concordam que essa massa se assemelha aos parâmetros do sexo alvo do tratamento, porém não o alcança completamente. 12 dos estudos abordam a criação de problemas metabólicos a partir da alteração dessa composição corporal, sendo que esses os riscos para dislipidemia e síndrome metabólica. Isso se dá porque a testosterona permite com mais facilidade a concentração de gordura visceral; já para mulheres transexuais, esse risco é criado pelo aumento abrupto de massa gordurosa,

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. mattt.marcondes23@gmail

² Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro. pcolombo@prof.unisa.br

embora não haja alterações relevantes na relação cintura-quadril. **CONCLUSÃO:** a principal alteração seria o aumento da massa magra e diminuição de massa gordurosa no uso da testosterona, acontecendo o contrário com o estrógeno. No que diz sobre massa óssea, ela é assemelhada ao sexo desejado, mas não há alterações no IMC. Foi observado também uma pré-disposição criada a partir do tratamento para problemas metabólicos, como a dislipidemia e a síndrome metabólica.

Palavras-Chaves: Hormone Therapy; Body Composition; Transgender.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the transexuality is defined by a person's nonconformity with the sex assigned to them at birth. Even though transgender people are stigmatized, nowadays there is some treatments using the sexual hormone: testosterone and estrogen. This treatment is based in changes on body composition due to the influence of these hormones. **OBJECTIVES:** evaluate how the hormone therapy on transgender people can affect the body composition, and additionally analyze if there is the creation of risk factor because of this changes. **METHODS:** this study is a sistematic revision with the target population being transgender people who already was submitted to the transition process. The databases used were PubMed and Medline, with the inclusion criteria being researches available for free in the last 5 years that appreciated the conclusion of this research; the exclusion criteria includes all the articles who do not follow the inclusion criteria and do not talks about the topic. After analysis, was collected 31 articles, however only 19 were used after the application of the criteria. The descriptors were: Body Composition; Hormone Therapy; Trangender. **RESULTS:** all the articles said that the modification on body composition happens on every person submitted to hormone therapy. In relation to lean mass and fat mass, 17 studies showed that there is an increase on lean mass and decrease on fat mass on transgender men, and the opposite happens with transgender women. This is because of the effect of testosterone, that can allow a better flow of oxygenation on the muscle, improving the muscular regeneration. The estrogen does not have this effect. 6 authors agreed that the mass resseemble to the parameters of the target sex of the treatment, but it do not reach it completely. 12 of the researches talks about the creation of metabolic risk factors by the modification of body composition, the main diseases being dyslipidemia and metabolic syndrome. This happens because testosterone allows the creation of visceral fat; in trangender women, the risk factor is associated with the fat mass that they gain in the treatment, but there is no modification on the waist-hip relationship. **CONCLUSION:** the main modification were the increase on the lean mass and the decrease of the fat mass on transgender men, with the opposite happening with transgender women. About the bone

mass, it tried to reach the target sex, but do not achieve it completely, not having significantly alteration on body mass index. It is observed a creation of risk factors of metabolic problems, like dyslipidemia and metabolic syndrome.

KEYWORDS: Hormone Therapy; Body Composition; Transgender

1. INTRODUÇÃO

1.1. Desafios e Perspectivas na Assistência à Saúde de Pessoas Transexuais no Brasil:

A transexualidade é definida pela OMS pela discordância do ser com o sexo atribuído a ele ao nascimento, expressado de inúmeras maneiras no que tange a identidade de gênero de cada um; temos, dessa maneira, homens e mulheres transexuais, travestis, pessoas não-binárias - que não se identificam em nenhum dos espectros masculinos e femininos -, intersexo - pessoas que nasceram com órgãos sexuais dos dois gêneros -, entre outros¹.

Contudo, segundo o ANTRA (Associação Nacional de Travestis e Transexuais), essa população é considerada como de risco, visto que o Brasil é o país que mais os mata no mundo. Esse dado fica mais alarmante quando trazemos que 42% das pessoas transexuais no país já tiveram ideação suicida ou tentaram o ato, em comparação com a população em geral, cujo dado é de 4,6%^{2, 3}; e que a expectativa de vida dessas pessoas é de 35 anos, menos da metade do que é considerado para pessoas cisgênero(pessoas que se identificam pelo sexo atribuído a eles ao nascimento): 74 anos⁴.

Tendo em vista a fragilidade que transexuais se encontram no Brasil, é de suma importância ter um serviço que atenda a suas necessidades específicas, o que já é previsto pelo Município de São Paulo e integrado no SUS através de ambulatorios especializados. No entanto, embora existam serviços de saúde especializados em atendimento dessas pessoas, é necessário que, quando tal demanda aparece para qualquer serviço de saúde, essa população seja atendida com dignidade e respeito, sendo necessário um planejamento direcionado desde os profissionais que os recebem até o médico que os examinarão³.

Primeiramente, deve-se entender aspectos psicossociais que englobam a abordagem com essas pessoas. Para se entender quando falamos de população

transexual, a identidade de gênero precisa ser colocada em pauta; é entendido pela literatura que a identidade diz sobre como a pessoa se expressa na sociedade e em seus espaços interpessoais, além de como entende as características de gênero impostas sobre ele. O termo “sexo”, utilizado como uma classificação feita pelos pediatras para caracterizar as diferenças antropométricas de recém-nascidos, de fato acompanhará essas pessoas enquanto esse registro existir, no entanto, vale ressaltar que termos como “sexo biológico” ou referências a esse registro devem ser tratadas com extremo respeito e cautela, pois pode gerar desconforto e, consequentemente, diminuir a adesão ao tratamento dessa população^{3, 4}.

Ademais, o campo que engloba o cadastramento dessas pessoas nos serviços de saúde tem algumas peculiaridades. Profissionais precisam inicialmente perguntar o nome social da pessoa atendida e, caso esse nome não esteja ainda retificado em cartório, sempre chamar o usuário do serviço pelo jeito que ele deseja ser tratado. Em segundo momento, deve ser perguntado por qual pronome a pessoa deseja ser identificada e anotar tal informação no prontuário do mesmo. Tais informações estão previstas como um direito garantido para essa população segundo a 13 conferência nacional de saúde. Portanto, campos como o “nome social” na Ficha de Cadastro de alguém no Sistema Único de Saúde (SUS) e em campos privados visam abraçar as necessidades de pessoas transexuais e dentro desses serviços³.

Além disso, outras variáveis devem ser consideradas também. É sabido que boa parte da população de mulheres transexuais tem um estilo de vida noturno³ como profissionais do sexo, dessa maneira, assim como é feito com mulheres e homens cisgênero que desejem, testes de ISTs devem ser previstos para o cuidados dos mesmos, além de oferecimento de tratamento de prevenção, como uso de PReP e PEP⁴. Do mesmo modo, homens transexuais devem ser atendidos de forma igualitária a mulheres cisgênero para o agendamento de uma consulta ginecológica, bem como devem ser respeitadas suas individualidades para uma consulta respeitosa com eles, feita por profissionais academicamente capacitados para os atender^{3, 4}.

Outrossim, o atendimento médico dessa população está previsto para quaisquer profissionais que estão nessa qualificação, tendo em vista que, em um atendimento na Atenção Primária à Saúde, geralmente um médico generalista ou um médico da família e comunidade tomarão as rédeas do tratamento; no entanto,

em âmbito ambulatorial e hospitalar, isto é, atenção secundária e terciária, outros especialistas podem atuar: endocrinologistas, cirurgiões plásticos, hebiatras, psiquiatras, mastologistas, ginecologistas, infectologistas, dermatologistas, entre outros. Ademais, é importante ressaltar que para tais pacientes é muito relevante a procura de um atendimento interdisciplinar efetivo que, além do médico, existirão enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, farmacêuticos, agentes sociais e técnicos de enfermagem dando suporte. Esse atendimento especializado acontece ao primeiro momento que o usuário do serviço deseja ser atendido, iniciando pela parte de identificação do paciente, depois triagem, consulta e conduta, acompanhamento e encaminhamento. Tal processo deve ser feito de maneira lisa e correta, respeitando a individualidade dos pacientes transexuais^{3, 4}.

Dando seguimento, a abordagem não engloba apenas o paciente, mas sim os seus parceiros e sua família, isto é, sua rede de apoio. É importante que seja entendido o meio que ele está inserido, pois é muito comum que, por exemplo, a família não apoie sua identidade ou que até não entendam esse novo processo de seu ente. Uma boa relação médico-paciente é importante, mas não exime a importância de uma rede de apoio estruturada ao redor daquela pessoa para melhor adesão ao tratamento^{3, 4}.

1.2. Transformação Hormonal e Composição Corporal

O termo “composição corporal” é entendido como a estrutura totalizada do corpo humano, compreendendo uma gama variável de aspectos que abrangem desde a genética à características fenotípicas. Justamente pelo conceito de composição corporal abranger tudo o que é entendido no organismo, a mensuração do corpo ideal não pode ser feita com exata precisão, no entanto, já é de conhecimento que alterações metabólicas e hormonais podem afetar a composição corporal de alguém, causando problemas como a osteoporose e a obesidade, ou o contrário, promovendo proteção à acometimentos cardiovasculares, por exemplo^{5, 6}.

A massa corporal pode ser mensurada pela soma da sequência de átomos, células, tecidos ou feito por setorização no corpo humano. Cada um deles considera algo diferente a ser avaliado, como a quantidade de hidrogênio, carbono e oxigênio que compõem o organismo; a massa magra e massa gordurosa do corpo, os

adipócitos (células de gordura) e a quantidade de água intra e extracelular. Além disso, há também a avaliação pelo peso dos músculos e da densidade óssea do corpo. Com base em tudo que precisa ser avaliado, métodos foram criados para especificar e caracterizar cada componente com base na necessidade⁷.

A massa corporal é a mais fácil de ser medida, feita através do IMC (índice de massa corpórea), que quantifica o peso de alguém e o classifica em: abaixo do peso; peso ideal; sobrepeso; obesidade. Embora inespecífico em algumas situações, como quando feitas em atletas de alto rendimento, tal índice, somado a um exame físico detalhado como medir a circunferência abdominal e da cintura, pode fazer um diagnóstico rápido de obesidade e/ou síndrome metabólica, melhorando o prognóstico do paciente. No entanto, o exame de bioimpedância se demonstra mais acurado na avaliação total do peso de alguém, podendo avaliar e separar o que seria músculo, o que seria gordura no corpo, massa óssea e peso de líquidos, além de trazer isso setorizado por cada parte do organismo^{7, 8, 9}.

Outras medidas podem ser feitas para avaliar o perfil antropométrico e determinar a composição corporal de alguém, como medir o peso dos ossos, podendo ser feito com qualquer osso cujo tamanho possa ser mensurado através da medida de sua área¹⁰.

Um dos principais modificadores de composição corporal se dá por influência hormonal, especialmente dos hormônios sexuais base, como a testosterona e o estrógeno¹. A testosterona é um hormônio que desempenha um papel fundamental no funcionamento base de inúmeros sistemas e órgãos. A sua insuficiência está associada com perda muscular, ganho de peso, osteoporose, problemas cardiovasculares, diabetes, dislipidemia e déficit cognitivo. Estudos apontam que a obesidade é um fator crucial na deficiência sérica de testosterona¹¹. Testosterona em níveis séricos adequados ou homens que fazem a reposição de testosterona apresentam melhora no perfil lipídico em relação aos demais, melhor controle de gordura visceral e livre e ajuda na manutenção da estrutura óssea do corpo¹².

Em mulheres cisgênero, a diferenciação do perfil metabólico de pacientes homens se dá no começo da puberdade, onde acontece a primeira menstruação e o estrógeno e a progesterona passam a ter uma relevante função no organismo do paciente. O estado nutricional e metabólico dependerão de qual fase da menstruação a paciente está organizada; na fase folicular, em que há um aumento do estrógeno e não há progesterona acontecendo, há uma baixa da oxidação de

gordura e de proteína, com um aumento da oxidação de carboidrato, ela faz menos reserva de glicogênio e aumenta a eficácia da supercompensação dele. Durante a fase lútea, em que a progesterona é aumentada, mas que o estrógeno também está agindo no corpo, há um aumento da oxidação de gordura e proteína, diminuição da oxidação de carboidrato, aumento do tempo de recuperação energética do corpo, aumento do estoque de glicogênio e sua supercompensação diminui. Portanto, a fase folicular irá promover uma melhor condição nutricional à paciente do que a fase lútea. Num geral, mulheres possuem mais massa gordurosa que os homens, embora essa gordura seja distribuída para áreas na periferia, como a cintura; há também um fator protetivo quanto à perda de densidade óssea, no entanto, não tão significativo quanto em homens por conta da testosterona, por isso a incidência de osteoporose é maior em mulheres¹³.

Pessoas transexuais experienciam disforia de gênero por conta da incongruência entre a sua identidade e o sexo que eles foram designados ao nascimento, por conta disso, o tratamento procurado por essa população é a terapia hormonal para afirmação de gênero. O objetivo desse tratamento é de alinhar as expectativas do paciente quanto ao seu corpo e o sexo que ele se identifica. Para homens transexuais, essa terapia se dá geralmente pela aplicação de testosterona intramuscular ou por algumas apresentações orais; enquanto para mulheres transexuais, essa hormonização se dá usando remédios orais ou transdérmicos com estrógeno, muitas vezes associado com hormônio liberador de gonadotropina ou por anti-androgênicos¹⁴.

2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA:

Com base nisso, há uma relação já pré-estabelecida e estudada de como a testosterona e o estrógeno podem afetar o corpo humano desde o momento que ela começa a ter uma influência significativa nele, em especial em seu desempenho metabólico e na formação de sua composição corporal. Para pacientes transexuais, em que seu objetivo é transformar o seu corpo para aquele análogo ao seu identificado, podemos assumir que mudanças serão feitas em como o seu perfil muscular e de gordura, provavelmente tendendo ao que o hormônio que está sendo colocado preconiza.

Porém, há de ser estudado a relação desse hormônio - testosterona ou estrógeno -, com aquele que já está pré-estabelecido e intimamente relacionado com a composição corporal daquele organismo até então.

3. OBJETIVOS

3.1: Objetivos Gerais:

Investigar como e quanto a terapia hormonal em pessoas transexuais pode afetar a composição corporal durante e após o processo de transição.

3.2: Objetivos específicos:

- Comparar o que muda na composição corporal de pessoas transexuais antes e depois da sua transição por conta do hormônio;
- Analisar se há a criação de fatores de risco para a saúde que envolvam a composição corporal que seja caracterizado pela inclusão de hormônios;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Esse trabalho é uma revisão sistemática com a população alvo do estudo sendo pessoas transexuais que passaram pela terapia hormonal. Os artigos científicos adquiridos para compor a pesquisa foram coletados na base de dados do PubMed e Medline.

Os critérios de inclusão contemplam pesquisas em inglês disponíveis gratuitamente nos últimos 5 anos e que contribuam para a formação do entendimento sobre o assunto e apreciem a conclusão do objetivo principal do trabalho. Os critérios de exclusão se estendem a todo material que fugisse do explicitado nos critérios de inclusão, isto é, que foram publicados para além de 5 anos e não abordassem o tema. Ao todo foram listados 31 estudos para essa pesquisa, após aplicação dos critérios de elegibilidade, feitos a partir da leitura minuciosa de cada um, foram selecionados 19 artigos para compor a amostra final desta revisão. Foram utilizadas as palavras-chave: Body Composition; Transgender; Hormone Therapy;

5. RESULTADOS:

Link	Título, Ano e Autoria	Tipo de estudo	Conclusão
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364894/	How does hormone transition in transgender women change body composition, muscle strength and hemoglobine? ; 2021; Herper J, et al	Revisão Sistemática	Mulheres transexuais, mesmo atletas, após o tratamento hormonal possuem uma redução de 6 a 8% de sua massa magra, com perda de até 11,4% da massa de seus músculos. Isso se dá pela ação do estrógeno e pela falta da testosterona, que é responsável pela recuperação muscular mais rápida.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9790536/	Characterising body composition and bone health in transgender individuals receiving gender-affirming hormone therapy; 2022; Ford K, et al	Revisão Sistemática	Foi observado uma diminuição da relação cintura-quadril, que é um preditor para síndrome metabólica em mulheres transexuais. Isso se dá pelo hormônio feminino agir distribuindo essa gordura pelo corpo, enquanto homens transexuais acontece o contrário, com aumento da relação cintura-quadril pela tendência maior que homens têm pela testosterona em criar obesidade central. Além disso, há um aumento de massa magra em homens e diminuição em mulheres. Homens transexuais são considerados como pacientes com mais sobrepeso e obesidade, isso se dá pelo seu parâmetro no IMC mudar por conta da transição.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3393752/	Body composition and Markers of Cardiometabolic Health in Transgender Youth on Gonadotropin-releasing Hormone Agonist; 2021; Nokoff NJ, et al	Estudo de Campo	Homens e mulheres transexuais apresentam aumento de marcadores de problemas metabólicos, com aumento da gordura para a sua idade, porém com IMC comparável ao normal
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32180895/	Effects of gender-affirming hormone therapy on insulin resistance and body composition in transgender individuals;	Revisão sistemática	Aumento de massa magra em homens transexuais e diminuição de massa gordurosa, em mulheres transexuais foi o contrário, porém nessas mulheres não houve acúmulo de gordura central, sem aumento da relação quadril-cintura

	2020; Spanos C, et al		
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/37450195/	Bone Health and body composition in transgender adults before gender-affirming hormonal therapy: data from the COMET study; 2024; Ceolin C, et al	Estudo de campo	Há diminuição de massa óssea em ambos os gêneros na transição, com adequação dos outros parâmetros como IMC ao sexo objetivo. Há também baixa de vitamina D nos transexuais
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/31544944/	Body Composition and markers of cardiometabolic health in transgender youth compared with cisgender youth; 2020; Nokoff NJ, et al	Estudo de campo	Homens transexuais ganham massa tecidual e massa magra, com perda de gordura. Mulheres transexuais tiveram aumento de massa de gordura e pouca massa tecidual.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/34415999/	Change in visceral fat and total body fat and the effect on cardiometabolic risk factors during transgender hormone therapy; 2022; Klaver M, et al	Estudo de campo	Não viram muita diferença na alteração da gordura visceral em pessoas transexuais após 1 ano de tratamento, mas confirmam que estradiol pode gerar mais essa patologia que a testosterona
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/38128064/	Time Course of Body Composition Changes in Transgender adolescents during puberty suppression and sex hormone treatment; 2024; Lidewij SB, et al	Estudo de campo	Nos dois casos de meninos e meninas que passaram pela transição adolescentes, ocorre uma baixa de massa magra e aumento de massa gordura, com adequação de ambos os parâmetros primeiro na terapia de meninos transexuais com testosterona, mas acontece também com as meninas até 1 ano de terapia com estradiol.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/38128064/	Effect of Cross-Sex	Estudo observacional	Aumento de gordura em todas as partes do corpo, especialmente na perna e na cintura.

v/pmc/articles/33730784/	Hormones on Body Composition, Bone Mineral and Muscle Strenght in Trans Women; 2021; Yun Y, Kim D, Lee ES.		Teve uma diminuição de massa magra. A massa óssea era menor que em homens cisgêneros, mas maior que em mulheres cisgênero.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/38948245/	Insulin sensitivi, body composition and bone mineral density after testosterone treatment in transgender youth with and without prior GnRH agonist therapy; 2024; Nokoff NJ, et al	Estudo de campo	Após 1 ano de terapia hormonal, não foi observado alteração significativa na massa gordurosa, porém aconteceu uma diminuição da porcentagem de gordura em homens e mulheres transexuais. Em comparação com cisgêneros, há um aumento na porcentagem de gordura livre em todos os grupos. Testosterona não está associada com significativas mudanças na composição óssea, há porém aumento ósseo em ambas as terapias hormonais.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/38760846/	Effects of gender-affirming hormone therapy on body fat: a retrospective case-control study in Chinese Transwomen; 2024; Pei Q, et al	Estudo de campo	Após a terapia hormonal em mulheres transexuais, há um controle da gordura visceral em até 2 anos do tratamento, com a distribuição da gordura para regiões como o quadril e as pernas. A massa magra após o tratamento diminui de forma global.
https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)01810-0/fulltext	Ovarian, breast, and metabolic changes induces by androgen treatment in transgender men; 2021; Pirtea P, Ayoubi JM, Desmedt S, T'Sjoen G	Revisão narrativa	Aumento de massa muscular pela atenuação dos níveis de creatinina pela testosterona. Esse aumento se dá sem alterar o IMC, acompanhado de perda de massa gordurosa. A não alteração da composição corporal é uma métrica para saber se o tratamento está dando certo.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/387562/	The association of gender-affirming hormone	Estudo Transversal	A composição óssea de homens e mulheres transexuais se adequa ao padrão após a terapia, porém a testosterona se mantém como um fator protetivo maior que o estrógeno. Homens

06/	therapy duration and body mass index on bone mineral density in gender diverse adults; 2024; Iwamoto SJ, et al		transexuais também podem demonstrar aumento no IMC, mas por esse método de medida avaliar apenas o peso e não a composição corporal por inteira.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743724/	The impact of Gender-Affirming Hormone Therapy on Physical Performance; 2024; Cheung AS, et al	Revisão Sistemática	Aumento da massa magra para homens transexuais no primeiro ano da terapia, com diminuição da massa magra. A área muscular também aumentaria, principalmente no primeiro ano da hormonização. Mulheres transexuais no primeiro ano da terapia possuem uma diminuição de até 5% de sua massa magra, porém possuindo um aumento de massa gordura relevante, cerca de 28%. Ele fala que alguns estudos não conversam entre a porcentagem exata de massa magra perdida para mulheres, mas que varia entre 5 a 10%.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35488754/	The daily dose of testosterone-replacement therapy dependence from the body mass index in FtM transgender Patients; 2022; Sergeeva LY, Babenko AY	Estudo de Campo	A terapia hormonal quando feita em homens transexuais precisa ser mais atenuada quando estamos diante de um paciente já obeso/sobrepeso, porque os adipócitos podem transformar a testosterona em estradiol, impedindo o objetivo de alteração de composição corporal.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33552464/	Insulin resistance in transgender individuals correlates with android fat mass; 2021; Bretherton I, et al	Estudo de campo	Na terapia hormonal de homens transexuais, eles possuem um aumento de massa magra de até 7,8kg. Outros parâmetros não tiveram mudanças significativas, no entanto houve um aumento na distribuição de gordura central. Mulheres transexuais perdem uma quantidade significativa de massa magra (6,8kg) e todos os parâmetros de gordura aumentaram consideravelmente. Mesmo com pouca quantidade de gordura central, ainda existe alta incidência de gordura na cintura.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC37485006/	Physical Fitness, hormonal profile, nutritional and psychological aspects	Estudo de coorte prospectivo	Mesmo num contexto de mulheres transexuais atletas, há um aumento do peso, da massa de gordura, da porcentagem de gordura e um declínio da massa muscular. Após terapia hormonal de 1 ano.

	assessment of transgender women volleyball players submitted to physical tests: protocol paper of a prospective cohort; 2023; Alvares LAM, et al		
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC323022/	Transwomen and bone mineral density: a cross-sectional study in Brazilian population; 2020; Chrisostomo KR, et al	Estudo de campo	Mulheres transexuais podem perder mais massa óssea após um ano em tratamento do que homens transexuais, que tendem a ganhar. Essa perda está relacionada com a perda da massa magra.
https://adventista.emnuvens.com.br/RBSF/issue/view/114	Terapia hormonal na composição corporal, perfil lipídico, função pulmonar e densidade óssea de homens transgêneros; 2020; Costa JAN, et al	Estudo de campo observacional transversal	Foi observado aumento de massa óssea pelo efeito da testosterona. É também visto uma classificação de sobrepeso após a terapia hormonal. Principais mudanças aparecem após 1 ano de terapia hormonal.

6. DISCUSSÃO:

Embora existam divergências quanto a maneira que a composição corporal muda, é unânime em todas as pesquisas que ela se altera em algum parâmetro pela influência da inclusão dos dois hormônios sexuais base.

Para estudos que observaram ambos os sexos durante a transição, Ford K et al¹, Nokoff NJ et al¹⁶, Spanos C et al¹⁷, Iwamoto SJ et al²⁶, Cheung AS et al²⁷, Costa JAN et al³² e Chrisostomo KR et al³¹ conseguem observar um aumento da massa magra em pacientes que utilizam a testosterona, enquanto há diminuição da massa gordurosa; já em mulheres transexuais em uso de estrógeno, ocorre o contrário, com diminuição de massa magra e aumento de massa gordurosa. Tal resposta é

esperada quando pensamos na adequação de gênero; a testosterona tem um fator importante na recuperação muscular porque permite que o oxigênio e o sangue possam afetar aquela região de uma maneira mais eficiente. Em detrimento disso, quanto mais o músculo cresce, mais energia o corpo demanda, permitindo a diminuição da gordura subcutânea. No caso do estrógeno, que tem o efeito de reserva de glicogênio e diminui a oxidação de gordura, ele permite aumento da massa gordurosa, enquanto perde a nutrição que antes era fornecida aos músculos pela testosterona.³⁰

No entanto, quando pensamos em distribuição de gordura, Ford K et al¹ observa que, embora exista uma diminuição de gordura sistêmica em corpos de homens transexuais, há um aumento de gordura visceral pela tendência à formação dela pela testosterona, enquanto em mulheres transexuais há a diminuição da obesidade central e a concentração dela em regiões periféricas, o que é reforçado pelo estudo de Spanos C et al¹⁷.

Yun Y et al²² fala que mulheres transexuais possuem aumento de massa gordura em todas as partes do corpo, especialmente na região da coxa e do quadril. Pei Q et al²⁴ concorda com a distribuição da gordura visceral em mulheres transexuais, mas observa que essa mudança ocorre em até 2 anos do tratamento, com a distribuição principalmente no quadril e na perna, com massa magra diminuindo globalmente. Herper J et al¹⁵, num estudo feito com mulheres transexuais atletas observa redução de massa magra, cerca de 6 a 8% dela, chegando em até 11,4%, explicando que isso se dá pela recuperação muscular aumentada que a testosterona promove; Alvares LAM et al³⁰ concorda com ele, observando o aumento do peso de massa gordurosa, da porcentagem de gordura e um declínio de massa muscular após 1 ano de terapia. Cheung AS et al²⁷ calcula, assim como Herper et al¹⁵, a porcentagem de alteração em mulheres transexuais, sendo uma diminuição de 5 a 10% de massa magra e aumento de 28% da gordura. Bretherton I et al²⁹ fala que mulheres transexuais perdem massa magra por volta de 6,8kg, com aumento de todos os parâmetros de gordura, mesmo com estabilidade da gordura visceral.

Sobre homens transexuais, Nokoff NJ et al¹⁷ fala que em comparação com homens cisgêneros, há um aumento da porcentagem de gordura. Ela fala que a testosterona não exprime um papel significativo na mudança da composição corporal em comparação com o estrógeno. Pirtea P et al²⁵ observa o contrário,

falando que há aumento da massa muscular em homens transexuais com atenuação dos níveis da creatinina, vendo também que não há um aumento no IMC com perda de massa gordurosa. Iwamoto SJ et al²⁶, no entanto, contradiz dizendo que há sim um aumento do IMC em homens transexuais, porém ressalta que esse método de avaliação não é eficaz para avaliação. Cheung AS et al²⁷ fala que existe um aumento de massa magra para homens transexuais e diminuição da massa gordurosa, também com aumento de área muscular. Ele fala que essas alterações acontecem principalmente no primeiro ano de terapia hormonal. Bretherton I et al²⁹ traz que a massa de homens transexuais aumenta em média 7,8kg, sem alteração significativa de outros parâmetros, embora haja aumento de gordura visceral. Em relação a parâmetros, homens transexuais são considerados como pacientes com tendência a estar em sobrepeso e obesidade segundo Ford K et al¹. Sergeeva LY et al²⁸ analisa que a dosagem de testosterona em homens transexuais obesos ou em sobrepeso precisa ser maior porque o acúmulo de adipócitos gera um efeito androgênico sobre a testosterona, transformando em estrógeno e impedindo o processo de transição.

Em relação à composição óssea, Norkoff NJ et al²³ disse que existe um aumento ósseo em ambas as terapias hormonais, enquanto Ceolin C et al¹⁸ diz que existe diminuição de massa óssea em ambos os sexos de transição, no entanto há adequação com o gênero alvo dos tratamentos hormonais, além de deficiência de vitamina D. Yun Y et al²² observa que há uma diminuição óssea de mulher transgênero para que fiquem entre os parâmetros de um homem cisgênero e um transsexual. Iwamoto SJ²⁶ et al traz que a composição óssea de homens e mulheres transexuais se adequa ao padrão desejado após a terapia, no entanto, a testosterona em homens em transição se demonstra como um fator protetivo ao longo do tempo. Chrisostomo KR et al³¹ traz o ponto de que mulheres transexuais podem perder mais massa óssea após 1 ano de tratamento do que os homens transexuais ganham; ele fala que essa perda está associada com o declínio da massa magra. Costa JAN et al³² observa também um aumento de massa óssea em pacientes em uso de testosterona, porém associa isso e outros fatores ao ganho da classificação de sobrepeso após a terapia hormonal de 1 ano. É importante ressaltar que os dois hormônios tem fator protetivo sobre a massa óssea, sendo que a testosterona comprovadamente cria uma resistência maior em relação ao estrógeno; dessa maneira, a alteração que se sucede na composição corporal em

ambos os gêneros apenas tenta se assemelhar ao padrão de homens e mulheres cisgêneros, deixando-os no termo médio dessa relação¹³.

Nokoff NJ et al¹⁶ fala que homens e mulheres transexuais apresentam aumento de marcadores de problemas metabólicos, como baixa de LDL e aumento do HDL, além da alteração da relação cintura-quadril; isso acontece principalmente pela nova distribuição dos adipócitos no corpo. Mulheres transexuais ganharam mais gordura, possuindo um aumento expressivo em adipócitos cutâneos na periferia, enquanto homens transexuais acumulam gordura de maneira central, se assemelhando ao quadro de síndrome metabólica. Nokoff NJ¹⁹ et al fala também que após 1 ano da terapia hormonal, não foi observado alteração significativa em ambas as massas gordurosas, o que conflita com a maioria dos outros artigos apresentados. Lidewij SB et al³³, num estudo de campo com adolescentes transexuais, descreve uma baixa de massa magra e aumento de gordura nos dois casos, porém acontece uma adequação aos parâmetros normais ao sexo desejado em até um ano de terapia hormonal, primeiro em meninos, depois em meninas.

Por fim, Pirtea P et al²⁵ fala que a alteração da composição corporal se torna uma métrica importante para saber se a hormonização está sendo eficaz, isso se dá porque naturalmente esses hormônios trarão mudanças de impacto no corpo físico do paciente. Caso essas alterações esperadas não ocorram, isto é, caso o perfil corporal não se altere de forma expressiva, o médico que está acompanhando o caso poderá adequar um tratamento especializado ao paciente e promover esse benefício para ele.

7. CONCLUSÃO:

Foi observado que a testosterona aumenta a massa magra e diminui a massa gordurosa, enquanto o estrogênio faz o contrário. Além disso, a massa óssea no uso dos dois se alteram, não havendo concordância entre os autores se aumentam ou diminuem, porém concordam que o paciente entra em uma métrica parecida ao sexo alvo da transição, mas não os alcançando completamente; há no entanto, uma discussão quanto se caso ocorra a perda, principalmente em mulheres transexuais, existe um fator de risco formado. Outrossim, a testosterona preconiza um aumento da obesidade central, o que indica um fator de risco de problemas metabólicos;

embora no uso do estrógeno essa concentração não seja visceral, esse fator de risco ainda está presente.

8. REFERÊNCIA:

1. Ford K, Huggins E, Sheean P. Characterising body composition and bone health in transgender individuals receiving gender-affirming hormone therapy. J Hum Nutr Diet. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9790536/>. Acesso em: 08 de Setembro de 2024.
2. BENEVIDES, Bruna. ANTRA. Precisamos falar sobre o Suicídio das pessoas trans. Disponível em: <https://antrabrasil.org/2018/06/29/precisamos-falar-sobre-o-suicidio-das-pessoas-trans/>. Acesso em: 17 de Agosto de 2023.
3. SÃO PAULO. Portaria Secretaria Municipal de Saúde - SMS N 540 (2023). Dispõe sobre a política pública de saúde integral da população LGBTIA+ do Município de São Paulo no âmbito da rede de atenção à saúde e dá outras providências. Disponível em: <https://api35o.ilovepdf.com/v1/download/jt41pjf2t0z7t5syy3j6mmtm78k3s07vzxkf3thyAAh6ksx9kgwwzn9fAvhv484vppcxA3r8jvmt5tsmf945l9xy1xqst5j6dvy8t3y98hhqf564f4httpsvrlks429w9Akkcw5jg5j15v0gtf8zqwtwntyq8f790sr12p626dmd8wqbdrqn1>. Acesso em: 23 de Agosto de 2023.
4. SÃO PAULO. Protocolo para o cuidado integral à saúde de pessoas trans, travestis ou com vivências de variabilidade de gênero no município de São Paulo. Disponível em: <https://api35o.ilovepdf.com/v1/download/1ylhg734z7cc4nr0ph1s4y6vx134gbh0frArp>
5. Rudnev SG, Godina EZ. Studies on human body composition in Russia: past and present. J Physiol Anthropol. 2022 Doi: 10.1186/s40101-022-00291-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9063054/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
6. Toselli S. Body Composition and Physical Health in Sports Practice: An Editorial. Int J Environ Res Public Health. 2021. doi: 10.3390/ijerph18094534. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8123149/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.

7. Campa F, Toselli S, Mazzilli M, Gobbo LA, Coratella G. Assessment of Body Composition in Athletes: A Narrative Review of Available Methods with Special Reference to Quantitative and Qualitative Bioimpedance Analysis. *Nutrients*. 2021 doi: 10.3390/nu13051620. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150618/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
8. Dalamaga M, Stratigou T, Tsilingiris D. Body composition and fat depot assessment: going supersonic to improve cardiometabolic outcomes. *Pol Arch Intern Med*. 2022; Doi: 10.20452/pamw.16362. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16362/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
9. Salmón-Gómez L, Catalán V, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023. doi: 10.1007/s11154-023-09796-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10492885/>. Acesso em 9 de setembro de 2024.
10. Bernal-Orozco MF, Posada-Falomir M, Quiñónez-Gastélum CM, Plascencia-Aguilera LP, Arana-Nuño JR, Badillo-Camacho N, Márquez-Sandoval F, Holway FE, Vizmanos-Lamotte B. Anthropometric and Body Composition Profile of Young Professional Soccer Players. *J Strength Cond Res*. 2020. doi: 10.1519/JSC.0000000000003416. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310300/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
11. Ikehata Y, Hachiya T, Kobayashi T, Ide H, Horie S. Body composition and testosterone in men: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1277393. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/38089610/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
12. Deepika F, Ballato E, Colleluori G, Aguirre L, Chen R, Qualls C, Villareal DT, Armamento-Villareal R. Baseline Testosterone Predicts Body Composition and Metabolic Response to Testosterone Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.915309. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/35898448/> Acesso em: 9 de setembro de 2024.
13. Wohlgemuth KJ, Arieta LR, Brewer GJ, Hoselton AL, Gould LM, Smith-Ryan AE. Sex differences and considerations for female specific nutritional strategies: a narrative review. *J Int Soc Sports Nutr*. 2021 doi: 10.1186/s12970-021-00422-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/33794937/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
14. Connelly PJ, Marie Freel E, Perry C, Ewan J, Touyz RM, Currie G, Delles C. Gender-Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults. Hypertension. Epub Erratum in: *Hypertension*. 2020 doi: 10.1161/HYP.0000000000000097. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/31656099/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
15. Harper J, O'Donnell E, Sorouri Khorashad B, McDermott H, Witcomb GL. How does hormone transition in transgender women change body composition, muscle strength and haemoglobin? Systematic review with a focus on the implications for sport participation. *Br J Sports Med.* 2021 doi: 10.1136/bjsports-2020-103106. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8311086/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
 16. Nokoff NJ, Scarbro SL, Moreau KL, Zeitler P, Nadeau KJ, Reirden D, Juarez-Colunga E, Kelsey MM. Body Composition and Markers of Cardiometabolic Health in Transgender Youth on Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists. *Transgend Health.* 2021 111-119. doi: 10.1089/trgh.2020.0029. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8080916/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
 17. Spanos C, Bretherton I, Zajac JD, Cheung AS. Effects of gender-affirming hormone therapy on insulin resistance and body composition in transgender individuals: A systematic review. *World J Diabetes.* 2020 66-77. doi: 10.4239/wjd.v11.i3.66. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061235/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
 18. Ceolin C, Scala A, Dall'Agnol M, Ziliotto C, Delbarba A, Facondo P, Citron A, Vescovi B, Pasqualini S, Giannini S, Camozzi V, Cappelli C, Bertocco A, De Rui M, Coin A, Sergi G, Ferlin A, Garolla A; Gender Incongruence Interdisciplinary Group (GIIG). Bone health and body composition in transgender adults before gender-affirming hormonal therapy: data from the COMET study. *J Endocrinol Invest.* 2024 401-410. doi: 10.1007/s40618-023-02156-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10859333/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
 19. Nokoff NJ, Scarbro SL, Moreau KL, Zeitler P, Nadeau KJ, Juarez-Colunga E, Kelsey MM. Body Composition and Markers of Cardiometabolic Health in Transgender Youth Compared With Cisgender Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 704–714. doi: 10.1210/clinem/dgz029. Disponível em: Acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112978/>. 9 de setembro de 2024.
 20. Klaver M, van Velzen D, de Blok C, Nota N, Wiepjes C, Defreyne J, Schreiner T, Fisher A, Twisk J, Seidell J, T'Sjoen G, den Heijer M, de Mutsert R. Change in Visceral Fat and Total Body Fat and the Effect on Cardiometabolic Risk Factors During Transgender Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 153-164. doi: 10.1210/clinem/dgab616. Acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8684493/>. 9 de setembro de 2024.

21. Boogers LS, Reijtenbagh SJP, Wiepjes CM, van Trotsenburg ASP, den Heijer M, Hannema SE. Time Course of Body Composition Changes in Transgender Adolescents During Puberty Suppression and Sex Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 e1593-e1601. doi: 10.1210/clinem/dgad750. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11244207/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
22. Yun Y, Kim D, Lee ES. Effect of Cross-Sex Hormones on Body Composition, Bone Mineral Density, and Muscle Strength in Trans Women. *J Bone Metab.* 2021 59-66. doi: 10.11005/jbm.2021.28.1.59. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7973405/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
23. Nokoff NJ, Bothwell S, Rice JD, Cree MG, Kelsey MM, Moreau KL, Zeitler P, Nadeau KJ. Insulin sensitivity, body composition and bone mineral density after testosterone treatment in transgender youth with and without prior GnRH agonist therapy. *J Clin Transl Endocrinol.* doi: 10.1016/j.jcte.2024.100356. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11214195/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
24. Pei Q, Song Y, Huang Z, Yu H, Xu H, Ye X, Gao L, Gong J, Tian X. Effects of gender-affirming hormone therapy on body fat: a retrospective case-control study in Chinese transwomen. *Lipids Health Dis.* 2024. doi: 10.1186/s12944-024-02131-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11100057/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
25. Pirtea, Paul, Ayoubi JM, Desmedt S, T'Sjoen GOvarian, breast, and metabolic changes induced by androgen treatment in transgender men. *Fertility and Sterility*, Volume 116, Issue 4, 936 - 942. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(21\)01810-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)01810-0/fulltext). Acesso em: 9 de setembro de 2024.
26. Iwamoto SJ, Rice JD, Moreau KL, Cornier MA, Wierman ME, Mancuso MP, Gebregzabheir A, Hammond DB, Rothman MS. The association of gender-affirming hormone therapy duration and body mass index on bone mineral density in gender diverse adults. *J Clin Transl Endocrinol.* 2024. doi: 10.1016/j.jcte.2024.100348. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11096741/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
27. Cheung AS, Zwickl S, Miller K, Nolan BJ, Wong AFQ, Jones P, Eynon N. The Impact of Gender-Affirming Hormone Therapy on Physical Performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 455-465. doi: 10.1210/clinem/dgad414. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10795902/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
28. Sergeeva LY, Babenko AY. [The daily dose of testosterone-replacement therapy dependence from the body mass index in FtM transgender PATIENTS]. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2022. pg 34-39. doi: 10.14341/probl12829. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/35488754/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
29. Bretherton I, Spanos C, Leemaqz SY, Premaratne G, Grossmann M, Zajac JD, Cheung AS. Insulin resistance in transgender individuals correlates with android fat mass. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021. doi: 10.1177/2042018820985681. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7841663/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
 30. Alvares LAM, Ferreira RES, Nakamoto FP, Dos Santos Quaresma MVL, Santos LM, Degani-Costa LH, Navarro LS, Navarro GS, Oliveira-Junior AA, Barbosa RCC, Lima FM. Physical fitness, hormonal profile, nutritional and psychological aspects assessment of transgender women volleyball players submitted to physical tests: protocol paper of a prospective cohort. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2023. doi: 10.1136/bmjsem-2023-001641. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10357769/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
 31. Chrisostomo KR, Skare TL, Chrisostomo HR, Barbosa E JL, Nisihara R. Transwomen and bone mineral density: a cross-sectional study in Brazilian population. *Br J Radiol.* 2020. doi: 10.1259/bjr.20190935. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336062/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
 32. Costa JAN, Silva GAS, Nunes EFC, Nobre AH. Hormone therapy in body composition, lipid profile, pulmonary function and bone density of transgender. *Revista Brasileira de Saúde Funcional.* 2020. pg49-60. doi: <https://doi.org/10.25194/rebrasf.v8i1>. Disponível em: <https://adventista.emnuvens.com.br/RBSF/issue/view/114/86>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.
 33. Boogers LS, Reijtenbagh SJP, Wiepjes CM, van Trotsenburg ASP, den Heijer M, Hannema SE. Time Course of Body Composition Changes in Transgender Adolescents During Puberty Suppression and Sex Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024. e1593-e1601. doi: 10.1210/clinem/dgad750. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11244207/>. Acesso em: 9 de setembro de 2024.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado: **Incidência de Acidente Vascular Cerebral e análise populacional: um estudo retrospectivo** realizado pelo(s) aluno(s): **Bianca Lorayne de Almeida Viana, Lara Batistoni Zati e Maria Eduarda Santos Fernandino**, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

Assinatura do Orientador do Trabalho

Bianca Lorayne de Almeida Viana

Lara Batistoni Zati

Maria Eduarda Santos Fernandino

**Incidência de Acidente Vascular Cerebral e análise
populacional: um estudo retrospectivo**

São Paulo

2024

V667I Viana, Bianca Lorayne de Almeida.
Incidência de acidente vascular cerebral e análise populacional: um estudo retrospectivo / Bianca Lorayne de Almeida Viana, Lara Batistoni Zati, Maria Eduarda Santos Fernandino. – São Paulo, 2024.
32 p. : il., color.
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz.
TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.
1. Acidente vascular cerebral. 2. Incidência. 3. Estudo transversal. I. Zati, Lara Batistoni. II. Fernandino, Maria Eduarda Santos. III. Schultz, Rodrigo Rizek, orient. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.
CDD 616.8

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

Bianca Lorayne de Almeida Viana

Lara Batistoni Zati

Maria Eduarda Santos Fernandino

**Incidência de Acidente Vascular Cerebral e análise
populacional: um estudo retrospectivo**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Rizek
Shultz

São Paulo

2024

Bianca Lorayne de Almeida Viana

Lara Batistoni Zati

Maria Eduarda Santos Fernandino

Incidência de Acidente Vascular Cerebral e análise populacional: um estudo retrospectivo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Rizek Shultz

São Paulo, 22 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Shultz

Orientador

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

Avaliador

Prof. Ma. Erika Magalhães Suzigan

Avaliador

Conceito Final

Bianca Lorayne de Almeida Viana, Lara Batistoni Zati, Maria Eduarda Santos Fernandino, Rodrigo Rizek Schultz. *Incidência de Acidente Vascular Cerebral e análise populacional: um estudo retrospectivo*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade mundial e se apresenta como uma importante ameaça à saúde pública, seja na forma isquêmica, seja na forma hemorrágica. Haja vista a etiologia multifatorial, os fatores de risco variam de acordo com as diferentes etnias e regiões do mundo e o conhecimento dessa variabilidade é benéfico para a implementação e melhora da assistência médica para a doença. Nesse sentido, o presente estudo visa avaliar a incidência de AVC em uma Rede de Atenção à Saúde na Zona Sul de São Paulo e relacionar os fatores de risco e perfis populacionais mais acometidos. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica na base de dados PubMed, para selecionar artigos disponíveis de forma íntegra online nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2018 e 2023 com a temática em foco. Em seguida, foi realizada a fase ecológica, retrospectiva e analítica do trabalho, através da coleta de dados dos prontuários entre janeiro e dezembro de 2023 dos pacientes do ambulatório de neurologia do Hospital Dia da Rede Hora Certa da Capela do Socorro, na Zona Sul de São Paulo. Por fim, a amostra obtida foi comparada aos dados coletados na revisão bibliográfica, obtendo a correlação entre as informações da literatura e da população envolvida no estudo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** 81 pacientes tinham registros consistentes e foram acompanhados no ambulatório de neurologia, após algum episódio de AVC. 58% dos pacientes eram do sexo masculino e cerca de 55,9% eram de procedência da região nordeste. 74 pacientes apresentavam algum tipo de doença crônica e 42,5% já tinham sido submetidos a algum tipo de cirurgia prévia. 35 indivíduos apresentavam familiares de primeiro grau com histórico de infarto agudo do miocárdio e/ou AVC. Em relação ao tipo de evento, 93,5% dos AVCs foram do tipo isquêmico e ao analisar a assistência dos pacientes, durante o episódio agudo em hospital de referência, dentre 33 respostas em relação a realização ou não da trombólise, apenas 10 pacientes realizaram o procedimento. Em comparação com a literatura, o presente estudo se mostrou concordante em

alguns aspectos, principalmente os fatores de risco, com antecedentes de doenças crônicas, além da etiologia da doença, sendo a maior parte AVC isquêmico. Alguns dados se mostraram relevantes, como a idade de acometimento do primeiro episódio, sendo a maioria abaixo de 70 anos, e cirurgias prévias como possível fator de risco. **CONCLUSÃO:** A população analisada apresenta características consistentes com o previsto pela literatura, porém algumas correlações interessantes propõem particularidades, como a incidência de cirurgias prévias. É essencial que os fatores de risco sejam identificados e manejados à conjuntura da população acometida, de modo que os protocolos de promoção em saúde possam ser aplicados de acordo com as particularidades dos grupos populacionais atendidos pela rede de saúde da região abordada. Ademais, vale ressaltar a importância do preenchimento dos dados em prontuários para corroborar com pesquisas epidemiológicas que visam a promoção à saúde.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral. Incidência. Estudo transversal.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cerebrovascular accident (CVA) is one of the main causes of mortality worldwide and presents an important threat to public health, whether in the ischemic or hemorrhagic form. Given the multifactorial etiology, risk factors vary according to different ethnicities and regions of the world and knowledge of this variability is beneficial for implementing and improving medical care for the disease. In this sense, the present study aims to evaluate the incidence of stroke in a Health Care Network in the South Zone of São Paulo and relate the risk factors and population profiles most affected. **METHODOLOGY:** A bibliographic review was carried out in the PubMed database, to select articles available in full online in Portuguese, English and Spanish, published between 2018 and 2023 with the topic in focus. Next, the ecological, retrospective and analytical phase of the work was carried out, by collecting data from medical records between January and December 2023 of patients at the neurology outpatient clinic of Hospital Dia da Rede Hora Certa da Capela do Socorro, in the South Zone of São Paulo. Finally, the sample obtained was compared to the data collected in the bibliographic review, obtaining a correlation between information from the literature and the population involved in the study. **RESULTS AND DISCUSSION:** 81 patients had consistent records and were followed up at the neurology outpatient clinic after an episode of stroke. 58% of patients were male and around 55.9% were from the northeast region. 74 patients had some type of chronic disease and 42.5% had already undergone some type of previous surgery. 35 individuals had first-degree relatives with a history of acute myocardial infarction and/or stroke. Regarding the type of event, 93.5% of strokes were of the ischemic type and when analyzing patient care during the acute episode in a reference hospital, among 33 responses regarding whether or not thrombolysis was performed, only 10 patients underwent the procedure. In comparison with the literature, the present study was in agreement in some aspects, mainly the risk factors, with a history of chronic diseases, in addition to the etiology of the disease, the majority of which were ischemic stroke. Some data proved to be relevant, such as the age at which the first episode occurred, the majority being under 70 years old, and previous surgeries as a possible risk factor. **CONCLUSION:** The population analyzed presents characteristics consistent with those predicted by the literature, however some interesting

correlations propose particularities, such as the incidence of previous surgeries. It is essential that risk factors are identified and managed according to the situation of the affected population, so that health promotion protocols can be applied according to the particularities of the population groups served by the health network in the region addressed. Furthermore, it is worth highlighting the importance of filling out data in medical records to corroborate epidemiological research aimed at health promotion.

Keywords: Stroke. Incidence. Cross-Sectional Studies.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 METODOLOGIA	16
2.1 Tipo de estudo	16
2.2 Risco e benefícios	16
2.3 Operacionalização da coleta de dados	16
2.4 Tratamento dos dados	17
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

**INCIDÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E ANÁLISE
POPULACIONAL: UM ESTUDO RETROSPECTIVO
STROKE INCIDENCE AND POPULATION ANALYSIS: A RESTROSPECTIVE
STUDY**

VIANA, Bianca Lorayne de Almeida¹

ZATI, Lara Batistoni²

FERNANDINO, Maria Eduarda

Santos³

SCHULTZ, Rodrigo Rizek⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade mundial e se apresenta como uma importante ameaça à saúde pública, seja na forma isquêmica, seja na forma hemorrágica. Haja vista a etiologia multifatorial, os fatores de risco variam de acordo com as diferentes etnias e regiões do mundo e o conhecimento dessa variabilidade é benéfico para a implementação e melhora da assistência médica para a doença. Nesse sentido, o presente estudo visa avaliar a incidência de AVC em uma Rede de Atenção à Saúde na Zona Sul de São Paulo e relacionar os fatores de risco e perfis populacionais mais acometidos. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica na base de dados PubMed, para selecionar artigos disponíveis de forma íntegra online nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2018 e 2023 com a temática em foco. Em seguida, foi realizada a fase ecológica, retrospectiva e analítica do trabalho, através da coleta de dados dos prontuários entre janeiro e dezembro de 2023 dos pacientes do ambulatório de neurologia do Hospital Dia da Rede Hora Certa da Capela do Socorro, na Zona Sul de São Paulo. Por fim, a amostra obtida foi comparada aos dados coletados na revisão bibliográfica, obtendo a correlação entre as informações da literatura e da população envolvida no estudo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** 81 pacientes tinham registros consistentes e foram acompanhados no ambulatório de neurologia, após algum episódio de AVC. 58%

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. biancaalmeida.viana@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. larazatiz@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. mfernandinoeduarda@gmail.com

⁴ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – rrschultz@hotmail.com

dos pacientes eram do sexo masculino e cerca de 55,9% eram de procedência da região nordeste. 74 pacientes apresentavam algum tipo de doença crônica e 42,5% já tinham sido submetidos a algum tipo de cirurgia prévia. 35 indivíduos apresentavam familiares de primeiro grau com histórico de infarto agudo do miocárdio e/ou AVC. Em relação ao tipo de evento, 93,5% dos AVCs foram do tipo isquêmico e ao analisar a assistência dos pacientes, durante o episódio agudo em hospital de referência, dentre 33 respostas em relação a realização ou não da trombólise, apenas 10 pacientes realizaram o procedimento. Em comparação com a literatura, o presente estudo se mostrou concordante em alguns aspectos, principalmente os fatores de risco, com antecedentes de doenças crônicas, além da etiologia da doença, sendo a maior parte AVC isquêmico. Alguns dados se mostraram relevantes, como a idade de acometimento do primeiro episódio, sendo a maioria abaixo de 70 anos, e cirurgias prévias como possível fator de risco. **CONCLUSÃO:** A população analisada apresenta características consistentes com o previsto pela literatura, porém algumas correlações interessantes propõem particularidades, como a incidência de cirurgias prévias. É essencial que os fatores de risco sejam identificados e manejados à conjuntura da população acometida, de modo que os protocolos de promoção em saúde possam ser aplicados de acordo com as particularidades dos grupos populacionais atendidos pela rede de saúde da região abordada. Ademais, vale ressaltar a importância do preenchimento dos dados em prontuários para corroborar com pesquisas epidemiológicas que visam a promoção à saúde.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral. Incidência. Estudo transversal.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cerebrovascular accident (CVA) is one of the main causes of mortality worldwide and presents an important threat to public health, whether in the ischemic or hemorrhagic form. Given the multifactorial etiology, risk factors vary according to different ethnicities and regions of the world and knowledge of this variability is beneficial for implementing and improving medical care for the disease. In this sense, the present study aims to evaluate the incidence of stroke in a Health Care Network in the South Zone of São Paulo and relate the risk factors and population profiles most affected. **METHODOLOGY:** A bibliographic

review was carried out in the PubMed database, to select articles available in full online in Portuguese, English and Spanish, published between 2018 and 2023 with the topic in focus. Next, the ecological, retrospective and analytical phase of the work was carried out, by collecting data from medical records between January and December 2023 of patients at the neurology outpatient clinic of Hospital Dia da Rede Hora Certa da Capela do Socorro, in the South Zone of São Paulo. Finally, the sample obtained was compared to the data collected in the bibliographic review, obtaining a correlation between information from the literature and the population involved in the study. **RESULTS AND DISCUSSION:** 81 patients had consistent records and were followed up at the neurology outpatient clinic after an episode of stroke. 58% of patients were male and around 55.9% were from the northeast region. 74 patients had some type of chronic disease and 42.5% had already undergone some type of previous surgery. 35 individuals had first-degree relatives with a history of acute myocardial infarction and/or stroke. Regarding the type of event, 93.5% of strokes were of the ischemic type and when analyzing patient care during the acute episode in a reference hospital, among 33 responses regarding whether or not thrombolysis was performed, only 10 patients underwent the procedure. In comparison with the literature, the present study was in agreement in some aspects, mainly the risk factors, with a history of chronic diseases, in addition to the etiology of the disease, the majority of which were ischemic stroke. Some data proved to be relevant, such as the age at which the first episode occurred, the majority being under 70 years old, and previous surgeries as a possible risk factor. **CONCLUSION:** The population analyzed presents characteristics consistent with those predicted by the literature, however some interesting correlations propose particularities, such as the incidence of previous surgeries. It is essential that risk factors are identified and managed according to the situation of the affected population, so that health promotion protocols can be applied according to the particularities of the population groups served by the health network in the region addressed. Furthermore, it is worth highlighting the importance of filling out data in medical records to corroborate epidemiological research aimed at health promotion.

Keywords: Stroke. Incidence. Cross-Sectional Studies.

1 INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade mundial e se apresenta como uma importante ameaça à saúde pública, resultando em muitas incapacidades apresentadas pelos indivíduos acometidos. Em geral, pode ser dividido em dois subtipos: AVC isquêmico, responsável por 80% dos casos, e AVC hemorrágico, o qual corresponde aos 20% restantes^{1,2}.

No caso do AVC isquêmico, por exemplo, a aterosclerose de grandes artérias associada à estenose intracraniana é a etiologia mais determinante em relação à incidência da doença, com causas que englobam tanto aspectos genéticos quanto ambientais. Haja vista a origem multifatorial, os fatores de risco variam de acordo com as diferentes etnias e regiões do mundo e o conhecimento dessa variabilidade é benéfico para a implementação e melhora da assistência médica para a doença^{3,4}.

Nesse sentido, a literatura aborda sobre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença, e, embora os avanços do conhecimento tenham proporcionado um maior controle dos riscos, a incidência de AVC ainda é bastante significativa na população mundial¹.

Os principais fatores de risco associados ao acidente vascular são idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão e genética, sendo esta com estudos pouco evidentes, mas com uma casuística relevante que pode ser levada em consideração na história clínica do paciente⁵. Esses fatores são costumeiramente classificados em modificáveis, como tabagismo e doenças crônicas, e não modificáveis, como idade e sexo⁶.

É possível traçar raciocínios clínicos capazes de prevenir a isquemia, visto que idosos, na faixa etária que é mais passível de encontrar quadros de fibrilação atrial, podem ter risco aumentado para mortalidade com AVC, como é visto na população asiática em que a expectativa de vida é alta⁴. Da mesma maneira, questões prévias podem ser relevantes no segmento, como malformações arteriovenosas, hiperlipidemia, pacientes com esclerose múltipla, tabagismo (não importando a carga tabágica), pois todos estudos em cima destes tópicos afirmam o aumento da incidência nos casos de isquemia cerebral^{7,8,9}.

Tendo em vista os fatores de risco não modificáveis, a literatura reporta uma maior incidência em indivíduos do sexo masculino, com idade maior do

que



70 anos. Entretanto, alguns estudos abordam sobre o aumento mundial na incidência de AVC em adultos jovens, entre 18 e 50 anos, pautando-se em diferenças étnico-raciais e regionais. Desse modo, países de baixa e média renda apresentaram maior mortalidade, em 3 meses, de pacientes mais jovens, bem como negros e asiáticos foram mais acometidos, devido à relação com outros fatores de risco, como hipertensão e diabetes^{1, 4}.

Observa-se maior incidência de AVC nas populações afro-americanas e hispano-americanas, e maior prevalência nas populações chinesas e japonesas, em comparação às populações caucasianas. A etnia é um fator que pode ser utilizado como estratégia no monitoramento da doença a fim de reduzir a mortalidade associada a ela⁶.

Em relação à genética, há estudos epidemiológicos que sugerem uma taxa de 38 a 40% de herdabilidade para todos os acidentes cerebrovasculares isquêmicos. No entanto, a literatura encontra obstáculos ao desenvolver trabalhos de associação genômica para identificar os *loci* de suscetibilidade ao AVC em diferentes populações, possivelmente pela variabilidade da arquitetura genética entre indivíduos de ascendência diversa^{10,11}.

A questão socioeconômica também é um fator relevante quando se trata da mortalidade do AVC. Há evidência^{4,12} de que em países de baixa e média renda os pacientes são mais jovens e possuem menor risco cardiovascular, mas a mortalidade em 3 meses é maior quando comparado a países desenvolvidos. Além disso, de acordo com outros estudos^{13,14} conduzidos nos Estados Unidos, pacientes afrodescendentes têm duas vezes mais chances de sofrerem um AVC e uma maior taxa de mortalidade quando comparados a populações caucasianas. Isso se deve, dentre outros fatores, ao fato de que o tempo de espera é maior e eles recebem menos encaminhamentos para centros especializados, além do acesso aos insumos específicos para o tratamento ser limitado.

O Sistema Único de Saúde (SUS), a partir do seu respaldo constitucional, pretende levar uma saúde igualitária para todos os povos. A partir disso, ocorreu a construção do Hospital Rede Hora Certa, que é administrado pela Prefeitura regional da Capela do Socorro e é composta por 684.757 habitantes (IBGE 2016)¹⁵. A organização é conveniada com a Organização de Saúde com Excelência e Cidadania (OSEC) e anexado ao

Campus I da Universidade Santo

Amaro (UNISA) que presta atendimento ao público em várias especialidades médicas, como neurologia clínica, com apoio de estudantes de graduação, pós e residência médica¹⁶.

A Capela do Socorro começou a ser povoada por índios tupis, podendo encontrar, ainda hoje, algumas aldeias indígenas em Parelheiros. O território abriga barragens que foram construídas no século XX e seus mananciais são responsáveis por abastecer de água toda a megalópole de São Paulo, como as barragens da Light no rio Guarapiranga, que regulariza a vazão do rio Tietê e garante a geração de energia na Usina Edgard de Souza em Santana do Parnaíba. A barragem do Rio Grande também está presente na região e originou a represa Billings, que abrange de São Paulo a São Bernardo do Campo¹⁷.

Além da questão manancial, é observada uma área verde adequada, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 12 m² por habitante, o que afirma a grande importância ambiental, social e econômica que existe para a maior cidade do Brasil¹⁵. Com o conhecimento histórico, é possível perceber a importância da região e da manutenção do centro de saúde com o apoio universitário.

Os esclarecimentos que o presente trabalho intende trazer são de grande valia à promoção em saúde da população atendida pela Rede de Atenção à Saúde da Zona Sul de São Paulo, tendo em vista a análise proposta a ser realizada, com pauta nas características populacionais da região e a identificação dos principais fatores de risco para incidência dos casos de AVC, preconizados na rede de saúde abordada.

O objetivo principal do presente estudo é avaliar a incidência de AVC em uma Rede de Atenção à Saúde na Zona Sul de São Paulo e relacionar os fatores de risco e perfis populacionais mais acometidos. Para atingir o principal, foi feito a documentação da incidência dos casos de AVC preconizados nos últimos seis meses, identificado as características dos perfis populacionais com maior taxa de acometimento por AVC, relacionado os principais grupos evidenciados, descrito os fatores de risco de maior prevalência nos grupos populacionais acometidos, comparado o risco de incidência de AVC na população da zona sul de São Paulo com as características intrínsecas desses grupos populacionais.

Nesse sentido, espera-se que este estudo retrospectivo elucide um

padrão no perfil da população, relacionando a gravidade e incidência da doença

nos principais grupos acometidos, fundamentando novas diretrizes de atenção à saúde bem como políticas de promoção em saúde focadas à população da zona sul de São Paulo.

2 METODOLOGIA

2.1 Tipo de estudo

Foi feito um estudo ecológico, retrospectivo e analítico de caráter quantitativo por coleta de dados dos prontuários dos pacientes acompanhados no ambulatório de neurologia do Hospital Dia da Rede Hora Certa da Capela do Socorro, na Zona Sul de São Paulo, entre janeiro e dezembro de 2023. Para seguimento da pesquisa, foi necessário a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos e Animais da Universidade Santo Amaro (CEP-UNISA). Ademais, por ser uma análise de perfil populacional retrospectivo e sem intervir no seguimento dos tratamentos dos pacientes analisados, utilizou-se o recurso de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, além do Termo de Compromisso e Confidencialidade, assinado por todos os autores envolvidos neste trabalho.

2.2 Risco e benefícios

Trata-se de um trabalho que foi submetido a risco mínimo, haja vista a natureza da metodologia concentrada em análise de prontuários.

2.3 Operacionalização da coleta de dados

Para análise e coleta dos dados, foi aplicado um formulário a cada prontuário selecionado para a amostra, contemplando as informações de nome, número do prontuário, idade, sexo biológico, estado civil, se possui ou não filhos, ocupação, procedência, etnia, escolaridade, se recebe algum benefício do governo (aposentadoria, pensão, entre outros), antecedentes pessoais (doenças basais, medicamentos em uso, cirurgias anteriores, entre outros), antecedentes familiares (parentes de primeiro grau para analisar doenças prévias, óbitos e idades das ocorrências), hábitos de vida, em quais áreas da saúde faz acompanhamento (fisioterapia, vascular, neurologista, neurocirurgião, médico da família e comunidade, entre outros) e as informações sobre cada evento de

AVC (se foi isquêmico ou hemorrágico, data, idade em anos quando ocorreu o evento, causas, artérias acometidas, queixa pela qual buscou assistência médica e eventuais sequelas). O formulário utilizado como instrumento de coleta está disponível no anexo I deste trabalho.

2.4 Tratamento dos dados

Os dados colhidos foram submetidos a uma análise comparativa entre si para categorizar os objetivos propostos. Do mesmo modo, o perfil da população que usufrui do sistema foi formado.

Os critérios de inclusão usados constituíram-se de todos os pacientes que estão em tratamento e acompanhamento após a ocorrência de um Acidente Vascular Cerebral (AVC) durante todo o período de coleta de dados da pesquisa. Os critérios de exclusão foram aplicados aos prontuários ilegíveis, aos duplicados e aos que não contemplaram os dados necessários para compor a amostra e, assim, realizar a pesquisa.

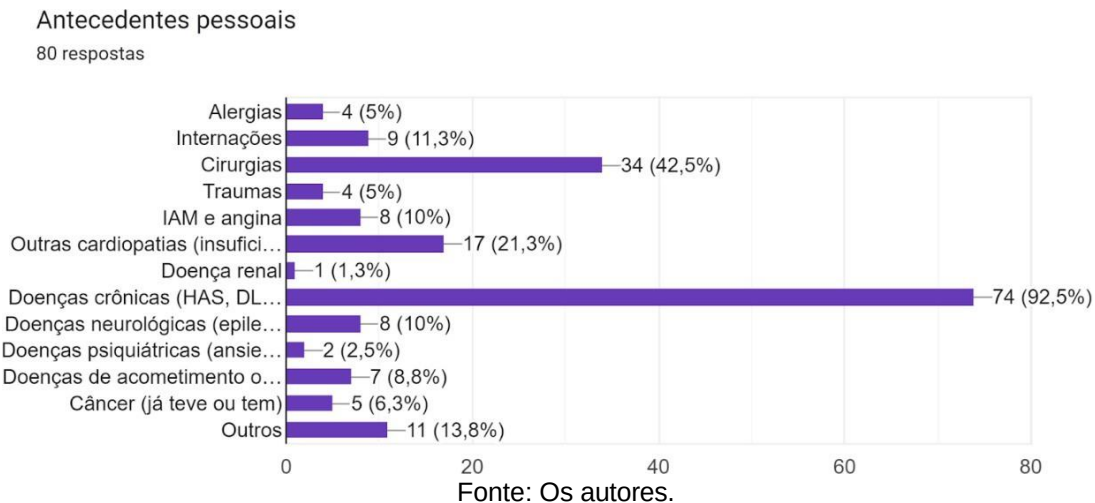
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período avaliado, 376 pacientes foram acompanhados no ambulatório de neurologia na Instituição, sendo que 22,8% (n=86) tiveram como motivo primário de atendimento o encaminhamento do serviço de referência após AVC. Desses, cinco pacientes (1,32%) possuíam registro inconsistente de informações em seus prontuários, sendo portanto excluídos da análise. Em relação à distribuição de gênero, 58% (n=47) dos pacientes eram do sexo masculino e em relação a outros dados de identificação, teve-se 68 respostas sobre a procedência dos pacientes analisados, com 55,9% (n=38) correspondendo à região nordeste do Brasil, 39,7% (n=27) da região sudeste e 4,4% (n=3) da região sul.

Em relação aos antecedentes pessoais de maneira geral, apenas 1 paciente não apresentou algum antecedente e dentre aqueles que apresentaram, 92,5% (n=74) da amostra apresentava algum tipo de doença crônica (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia) e 42,5% (n=34) já tinham sido submetidos a algum tipo de cirurgia. Além disso, a presença de cardiopatias (insuficiência cardíaca, arritmias, doença de Chagas) foi referida em 21,3% (n=17), sendo que 10% (n=8) já tiveram algum episódio de Infarto Agudo

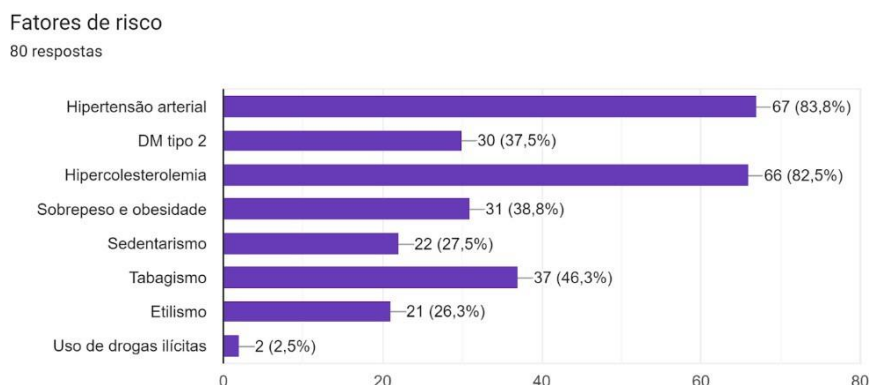
do Miocárdio (IAM) ou angina e 10% (n=8) se apresentaram com algum tipo de doença neurológica prévia (epilepsia, doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica/ELA).

Figura 1. Antecedentes pessoais



No que se refere aos fatores de risco modificáveis, 83,8% (n=67) da amostra apresentava hipertensão arterial sistêmica, 82,5% (n=66) era acometida por dislipidemia e 37,5% (n=30) era acometida por diabetes mellitus tipo 2. Além disso, 37 pacientes (46,3%) eram tabagistas e 21 (26,3%) relataram etilismo. Sobrepeso e obesidade foram apresentados por 31 pacientes (38,8%) e sedentarismo compôs 27,5% da amostra. Todos os fatores de risco analisados foram selecionados de acordo com a incidência na literatura e estão dispostos na figura 2.

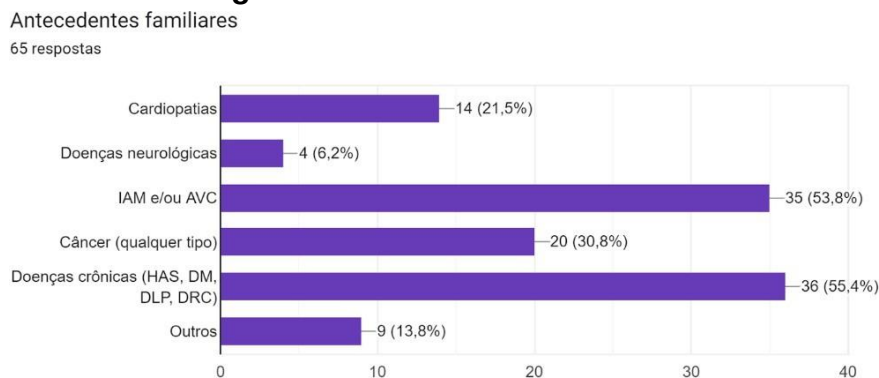
Figura 2. Fatores de risco



Fonte: Os autores.

Sobre os antecedentes familiares, obteve-se uma amostra de 65 respostas, sendo que 55,4% (n=36) dos indivíduos apresentavam familiares de primeiro grau com algum tipo de doença crônica e em 53,8% (n=35) dos pacientes, os familiares de primeiro grau possuíam histórico de infarto agudo do miocárdio e/ou AVC.

Figura 3. Antecedentes familiares

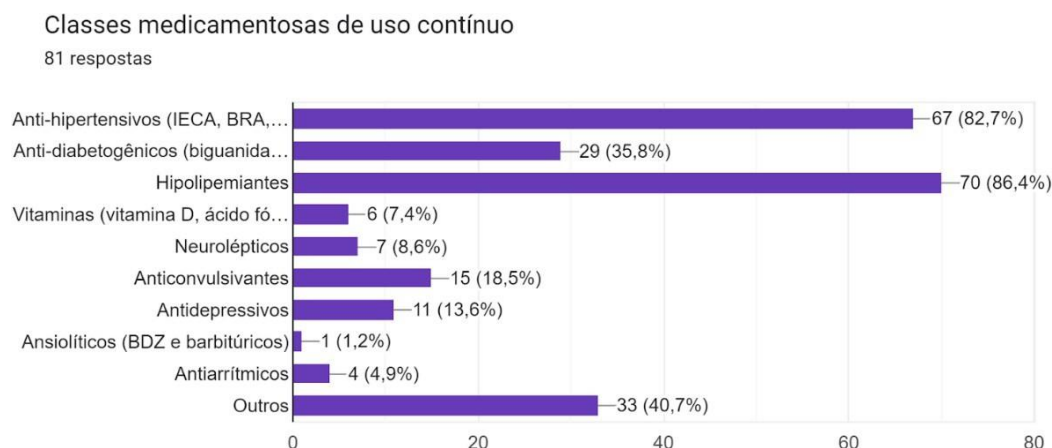


Fonte: Os autores.

Dos medicamentos de uso contínuo, o maior grupo encontrado foi o da classe de hipolipemiantes, com 86,4% (n=70), e anti-hipertensivos (IECA, BRA, BCC, DIU, beta-bloqueadores), com 82,7% (n=67). Além desses, a classe de anti-diabetogênicos (biguanidas, sulfonilureias, glifozinas e insulina) foi relatada como uso contínuo por 29 pacientes (35,8%), anticonvulsivantes 18,5% da amostra (n=15) e antidepressivos 13,6% (n=11). Outros medicamentos também foram referidos (40,7%), sendo os principais apresentados: omeprazol, alfa

bloqueadores para tratamento de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), AINES e corticoides.

Figura 4. Classes medicamentosas de uso contínuo



Fonte: Os autores.

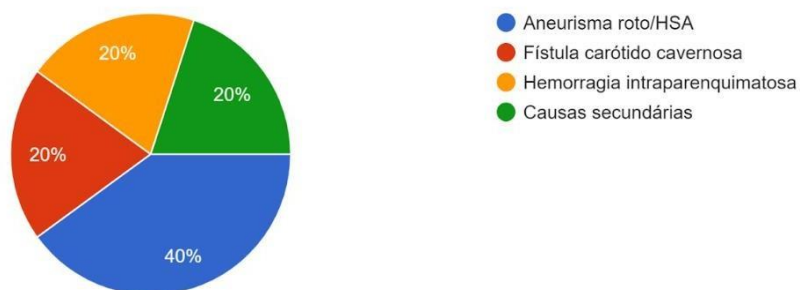
Em relação ao tipo de evento, foram encontradas 77 respostas, e dessas 93,5% (n=72) dos AVC foram do tipo isquêmico, como esquematizado pela figura

4. Entre os AVCi, obteve-se 53 respostas em relação a etiologia, sendo 69,8% (n=37) atribuídos a causa trombótica, 15 pacientes possuíam registro de etiologia embólica e 1 registro atribuindo-se a outras causas. Quanto aos casos de AVCh, todos possuíam informações sobre a etiologia, sendo que 2 casos foram de etiologia devido ruptura de aneurisma/hemorragia subaracnóidea, 1 caso de fístula carótido cavernosa, 1 caso de hemorragia intraparenquimatosa e 1 caso relacionado a causas secundárias, mais precisamente ocorrendo devido trombólise prévia após quadro de infarto agudo do miocárdio.

Figura 5. Causas do AVC hemorrágico

Causa do AVC hemorrágico

5 respostas

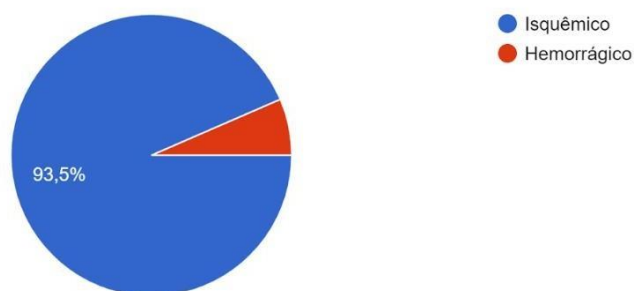


Fonte: Os autores.

Figura 6. Tipo de evento

Tipo do evento

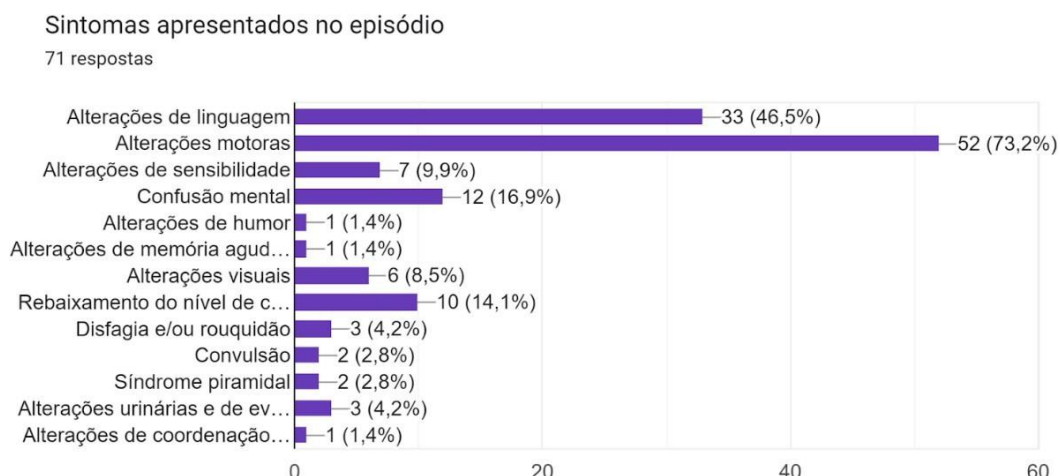
77 respostas



Fonte: Os autores.

No que tange aos sintomas apresentados no episódio, que levou os pacientes a procurarem o serviço médico, foram encontradas 71 respostas, com 73,2% (n=52) manifestando alterações motoras como hemiparesia, diminuição de força e desvio de rima. 46,5% dos pacientes (n=33) apresentaram alterações de linguagem como disartria e afasia.

Figura 7. Sintomas apresentados no episódio

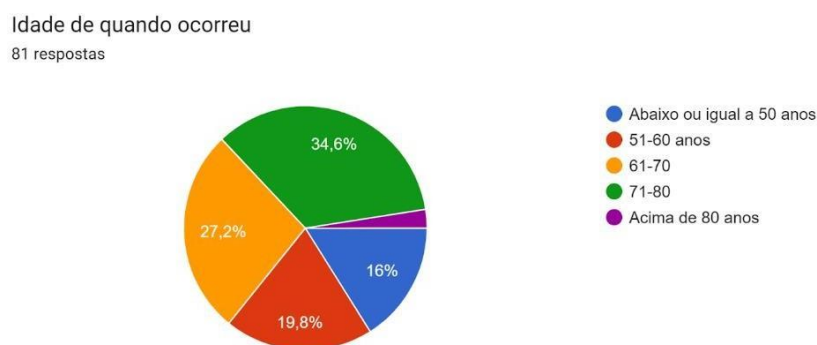


Fonte: Os autores.

Cinquenta e oito prontuários continham informações sobre a circulação cerebral acometida e 82,8% (n=48) obtiveram acometimento de artéria(s) do sistema carotídeo, referindo-se à circulação anterior e 20,7% (n=12) foi de acometimento de artéria(s) do sistema vertebrobasilar, circulação posterior, sendo que 2 pacientes apresentaram acometimento das duas circulações.

Em relação à idade apresentada no primeiro evento, 37,1% (n=30) dos pacientes relataram eventos vasculares encefálicos acima de 70 anos, o que corrobora com a literatura^{1, 4}.

Figura 8. Idade em que os AVCs ocorreram



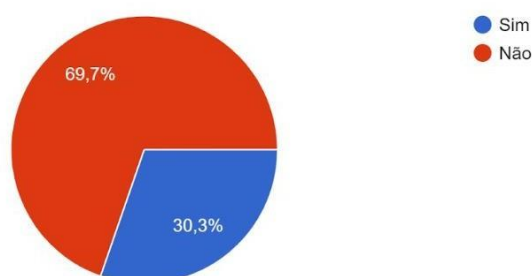
Fonte: Os autores.

Ao analisar a assistência dos pacientes, durante o episódio agudo em hospital de referência, obteve-se 33 respostas em relação a realização ou não

da trombólise, sendo que apenas 10 pacientes (30,3%) realizaram o procedimento.

Figura 9. Realização de trombólise

Realização de trombólise
33 respostas



Fonte: Os autores.

Tabela 1. Correlação entre tipo de AVC e sexo

	Isquêmico	Hemorrágico	Não identificado	TOTAL
Sexo feminino	30 (~88,2%)	3 (~8,8%)	1 (~3%)	34
Sexo masculino	42 (~89,3%)	2 (~4,2%)	3 (~6,5%)	47

Fonte: Os autores.

Tabela 2. Correlação entre tipo de AVC e histórico de tabagismo

	Isquêmico	Hemorrágico	Não identificado	TOTAL
Tabagistas/ ex-tabagistas	37	2	1	40
Não tabagistas	35	3	3	41

Fonte: Os autores.

Tabela 3. Correlação entre tipo de AVC e hipertensão arterial sistêmica (HAS)

	Isquêmico	Hemorragico
HAS	60 (~83,3%)	4 (80%)
S/ HAS	12	1
TOTAL	72	5

Fonte: Os autores.

Tabela 4. Correlação entre tipo de AVC e dislipidemia (DLP)

	Isquêmico	Hemorragico
DLP	58 (~80,5%)	4 (80%)
S/DLP	14	1
TOTAL	72	5

Fonte: Os autores.

Tabela 5. Correlação entre AF de evento cardiovascular e tipo de AVC

	Isquêmico	Hemorragico	Não identificado
AF de evento cardiovascular	43 (~62,2%)	1 (25%)	2
S/ AF de evento cardiovascular	25 (~37,8%)	3 (75%)	1
TOTAL	68	4	3

Fonte: Os autores.

Tabela 6. Correlação entre etiologia do AVCi e histórico de cirurgias

	Embólico	Trombótico	Outros	TOTAL
Cirurgia prévia (qualquer tipo)	7	13	1	21
Nunca realizou cirurgia	9	22	0	31

Fonte: Os autores.

Tabela 7. Correlação entre etiologia do AVCi e antecedentes pessoais (AP) de cardiopatias

	Embólico	Trombótico	Outros	TOTAL
AP de cardiopatias	10 (~71,4%)	3 (~21,4%)	1 (~7,2%)	14
Sem AP de cardiopatias	6 (~15,7%)	32 (~84,3%)	0	38

Fonte: Os autores.

Dentre os pacientes que tinham antecedentes pessoais de cardiopatias (n= 17), um deles foi excluído por falta de informações sobre o tipo de AVC, um deles por apresentar AVCh e um deles devido falta de informações sobre a etiologia do AVCi, obtendo-se 14 pacientes para análise da correlação.

Tabela 8. Correlação entre etiologia do AVCi e antecedentes pessoais (AP) de IAM e/ou angina

	Embólico	Trombótico	Outros	TOTAL
AP de IAM e/ou angina	4 (~%)	3 (~%)	0	7
Sem AP de IAM e angina	12 (~27,2%)	32 (~72,7%)	1 (~2,2%)	44

Fonte: Os autores

Tabela 9. Correlação entre sistema arterial acometido e tipo de AVC

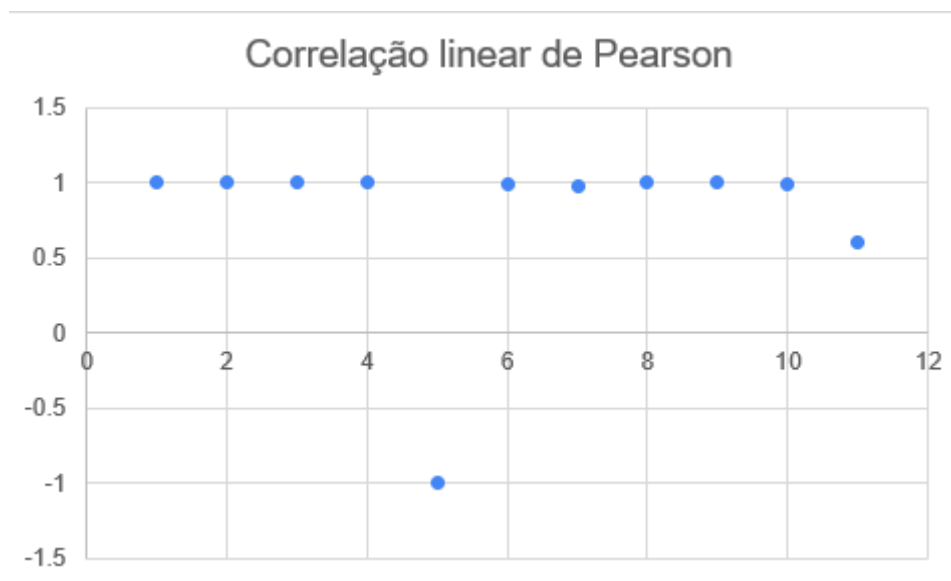
	Sistema carotídeo	Sistema vértebro-basilar	Sistema carotídeo e vértebro-basilar	TOTAL
AVCi	57 (~79%)	13 (~18%)	2 (~3%)	72
AVCh	5	0	0	5

Não identificado	4	0	0	4

Fonte: Os autores

Pela correlação linear de Pearson (figura 6), foram feitas as seguintes análises: tipo de AVC e sexo ($\sim 0,9965$); tipo de AVC e presença de tabagismo ($\sim 0,9997$); tipo de AVC e HAS ($\sim 0,9999$); tipo de AVC e ter feita cirurgia prévia ($\sim 0,9997$); tipo de AVC isquêmico e cardiopatia ($-1,0$); tipo de AVC e familiar com doença cardiovascular ($\sim 0,9954$); tipo de AVC e tronco arterial acometido ($\sim 0,9820$); tipo de AVC e já ter sofrido um IAM/angina ou não ($\sim 0,9999$); tipo de AVC e ser dislipidêmico ou não ($\sim 0,9999$); tipo de AVC isquêmico e ter feito cirurgia prévia ($\sim 0,9945$); tipo de AVC isquêmico e ter sofrido um IAM/angina ($\sim 0,5960$).

Figura 10. Correlação linear de Pearson



Fonte: Os autores.

Em comparação com a literatura, o presente estudo se mostrou concordante em alguns aspectos. Tendo em vista os fatores de risco, identificou-se a relação entre antecedentes de doenças crônicas, principalmente hipertensão arterial e dislipidemia, com a incidência de AVC, seja ele isquêmico ou hemorrágico, preconizando a influência desses fatores de risco para o desenvolvimento da doença^{5,7,8,9}. Nesse sentido, o estudo também mostrou uma maior incidência de AVC no sexo masculino e a análise sobre os antecedentes

familiares revelou que a maioria dos pacientes que tiveram o evento, possuíam histórico familiar de doenças crônicas, cardiopatias, IAM e/ou AVC, principalmente, favorável a tese de que genética pode estar associada, ponto que não pode ser confirmado nos estudos analisados^{1,10,11}. Além disso, no que se refere ao tipo do acidente cerebral, mais de 90% foi do tipo isquêmico, o que também reforça o padrão evidenciado na literatura^{1,2}.

No que tange aos aspectos que se mostraram de maneira bastante notável no estudo, pode-se destacar a idade de acometimento do primeiro episódio, sendo que 62,9% da amostra se enquadra na faixa etária menor do que 70 anos, não correspondendo aos dados incididos na maior parte encontrada na literatura^{1,4}. Outro parâmetro identificado é a relação entre cirurgia prévia e a incidência de AVC, sendo que 42,5% da amostra já tinha realizado algum tipo de cirurgia, o que evidencia, em questionamento, esse antecedente como um provável fator de risco para a doença, mesmo que ainda não esteja preconizado em literatura. Além disso, ao se observar a etiologia do AVC isquêmico, pacientes que possuíam algum tipo de cardiopatia, tiveram como principal causa do evento algum distúrbio embólico, algo que possivelmente se relaciona com a influência da doença de base para a ocorrência do evento, fato observado em países com grande população idosa⁴. Tendo em vista o sistema arterial acometido, todos os casos que possuíam acometimento do sistema vértebro-basilar, foram do tipo AVC isquêmico, sendo que os eventos hemorrágicos foram todos de acometimento do sistema carotídeo, porém não foi possível comprovar o presente achado tanto pela quantidade de casos quanto pelos estudos vistos na análise.

O presente estudo apresenta limitações inerentes a estudos retrospectivos baseados em registros de prontuários como fonte de dados, como a documentação inconsistente de informações clínicas relevantes, impossibilitando a correlação de variáveis sociodemográficas, por exemplo, dados importantes para caracterização da população de risco^{3,4,6}. Além disso, os processos burocráticos do setor administrativo se mostraram como relevante empecilho ao acesso à informação, prejudicando o cronograma de coleta de dados e limitando o tamanho da amostra incluída.

Como perspectivas futuras, espera-se a otimização do atendimento ao paciente propenso a desenvolver eventos vasculares encefálicos a partir do

conhecimento sobre o perfil de incidência na população em questão. O registro adequado por parte dos profissionais de saúde responsáveis pelo atendimento se faz necessário para minimizar a perda de informações, diminuindo os vieses de registro em estudos pósteros.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população analisada apresenta características consistentes com o previsto pela literatura, apresentando como fatores de risco sexo masculino, idade superior a 70 anos, doenças crônicas, entre outros. Algumas correlações interessantes propõem particularidades, como a incidência de cirurgias prévias.

É essencial que os fatores de risco associados à incidência de AVC sejam identificados e manejados à conjuntura da população acometida, uma vez que dessa forma os protocolos de promoção em saúde podem ser aplicados de acordo com as particularidades dos grupos populacionais atendidos pela rede de saúde da região abordada.

Ademais, vale ressaltar a importância do preenchimento dos dados em prontuários para corroborar com pesquisas epidemiológicas que visam a promoção à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan L, Hong CT, Bai CH. Coffee consumption and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Neurology*. 2021 Oct 2;21(1).
2. Wang Q, Zhao J, Chang H, Liu X, Zhu R. Association between lncRNA ANRIL genetic variants with the susceptibility to ischemic stroke. *Medicine*. 2021 Mar 19;100(11):e25113.
3. Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada K, et al. Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis. *Circulation*. 2019 Jan 8;139(2):295–8.
4. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A, et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults—A Worldwide Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Dec 14;98(6):e573–88.
5. Zou D, Liu C, Zhang Q, Li X, Qin G, Huang Q, et al. Association between polymorphisms in microRNAs and ischemic stroke in an Asian population: evidence based on 6,083 cases and 7,248 controls. *Clin Interv Aging*. 2018 Sep 12;13:1709-1726.
6. Cui Q, Naikoo NA. Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: a meta-analysis. *African Health Sciences*. 2019 Aug 21;19(2):2121.
7. Zhang J, Tang J, Cui X, Wang B, Bu M, Bai Y, et al. Indirect comparison of novel Oral anticoagulants among Asians with non-Valvular atrial fibrillation in the real world setting: a network meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Jul 31;19(1):182.
8. Hong Y, Tang HR, Ma M, Chen N, Xie X, He L. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019 Jun 24;19(1):139.
9. Zhang AJ, Dhruv P, Choi P, Bakker C, Koffel J, Anderson D, et al. A Systematic Literature Review of Patients With Carotid Web and Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):2872-2876.
10. Keene KL, Hyacinth HI, Bis JC, Kittner SJ, Mitchell BD, Cheng YC, et al. Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Stroke in 22 000

- Individuals of African Descent Identifies Novel Associations With Stroke. Stroke. 2020 Aug;51(8):2454–63.
11. Wang Q, Zhao J, Chang H, Liu X, Zhu R. Association between lncRNA ANRIL genetic variants with the susceptibility to ischemic stroke. Medicine. 2021 Mar 19;100(11):e25113.
 12. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Smoking and stroke: A mendelian randomization study. Ann Neurol. 2019 Sep;86(3):468-471.
 13. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A, et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults — A Worldwide Meta-analysis. Neurology. 2021 Dec 14;98(6):e573–88.
 14. Ikeme S, Kottenmeier E, Uzochukwu G, Brinjikji W. Evidence-Based Disparities in Stroke Care Metrics and Outcomes in the United States: A Systematic Review. Stroke. 2022 Mar;53(3):670-679.
 15. Keene KL, Hyacinth HI, Bis JC, Kittner SJ, Mitchell BD, Cheng YC, et al. Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Stroke in 22 000 Individuals of African Descent Identifies Novel Associations With Stroke. Stroke. 2020 Aug;51(8):2454-2463.
 16. Secretaria Pública da Cidade de São Paulo. Capela do Socorro, 79 anos. [publicação na web]; 2017 acesso em 14 de setembro de 2023. Disponível em https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/subprefeituras/capela_do_socorro/noticias/?p=77490.
 17. Secretaria Pública da Cidade de São Paulo. Prefeitura inaugura Hospital Dia da Rede Hora Certa Capela do Socorro. [publicação na web]; 2016 acesso em 14 de setembro de 2023. Disponível em <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/noticias/?p=224919>.

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **Autoimagem em mulheres mastectomizadas com ou sem reconstrução mamária** realizado pelo(s) aluno(s) **Sofia Dias Araujo Damin, Larissa Salomão Escobar e Melina Brito Cançado** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Daniela de Arruda Falcão Setti

Assinatura do Orientador do Trabalho

Larissa Salomão Escobar

Melina Brito Cançado

Sofia Dias Araújo Damin

**AUTOIMAGEM EM MULHERES MASTECTOMIZADAS COM OU
SEM RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA**

São Paulo

2024

AUTOIMAGEM EM MULHERES MASTECTOMIZADAS COM OU SEM RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

Projeto de Pesquisa para Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador(a) Prof. Daniela de Arruda Falcão Setti.

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

D167a Damin, Sofia Dias Araújo.
Autoimagem em mulheres mastectomizadas com ou sem
reconstrução mamária / Sofia Dias Araújo Damin, Larissa
Salomão Escobar, Melina Brito Cançado. – São Paulo, 2024.
22 p. : il., P&B.
Orientadora: Profa. Me. Daniela de Arruda Falcão Setti.
TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) –
Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.
1. Mastectomia. 2. Autoimagem. 3. Reconstrução
mamária. I. Escobar, Larissa Salomão. II. Cançado, Melina Brito.
III. Setti, Daniela de Arruda Falcão, orient. IV. Universidade Santo
Amaro. V. Título.
CDD 618.19

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio (CRB-8/6839)

AUTOIMAGEM EM MULHERES MASTECTOMIZADAS COM OU SEM RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Daniela de Arruda Falcão Setti.

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Orientador

Prof. Dr. _____
Avaliador

Prof. Dr. _____
Avaliador

Conceito Final

Sofia Dias Araujo Damin, Larissa Salomão Escobar, Melina Brito Cançado, Daniela de Arruda Falcão Setti. *Autoimagem em mulheres mastectomizadas com ou sem reconstrução mamária* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O câncer de mama é uma neoplasia maligna prevalente nas mulheres, responsável por 24.2% de novos casos a cada 100.000 mulheres no Brasil. A mastectomia, a remoção total ou parcial da mama, é um procedimento comum, porém impacta negativamente na autoestima e bem-estar das pacientes. A reconstrução mamária após a mastectomia demonstrou benefícios significativos, incluindo a restauração da aparência física, melhoria da autoestima e da vida sexual. A lei 9.797/99 assegura o direito das mulheres à cirurgia plástica reconstrutiva no SUS após a mastectomia, visando melhorar sua qualidade de vida e autoimagem. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da reconstrução mamária pós mastectomia na autoimagem feminina. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo qualitativo de avaliação da satisfação das pacientes mastectomizadas com uso de expensor mamário. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O estudo mostrou que 32% das mulheres entrevistadas não realizaram a reconstrução mamária após a mastectomia, por razões que variam desde a ausência de indicação médica até questões financeiras ou preferências pessoais. Entre as 68% que optaram pela reconstrução, 44% relataram resultados positivos, melhorando sua autoestima, enquanto 20% enfrentaram complicações, como dor e assimetria. Além disso, 60% das mulheres destacaram a importância da reconstrução para sua recuperação emocional, embora uma pequena parcela (8%) não tenha percebido essa necessidade. A experiência com a reconstrução, portanto, variou significativamente entre as pacientes. **CONCLUSÃO:** O estudo revela que a reconstrução mamária tem um impacto positivo na autoestima de muitas mulheres mastectomizadas, mas nem todas a consideram necessária. As pacientes que optaram pela reconstrução relataram melhorias na percepção corporal, embora algumas tenham enfrentado complicações, como dor e assimetria. Já aquelas que não realizaram a reconstrução, muitas vezes, se mostraram satisfeitas com suas decisões, destacando que a aceitação corporal pode ocorrer sem o procedimento. Esses achados reforçam a importância de uma abordagem personalizada, com suporte psicológico e informações completas para auxiliar as mulheres a tomarem decisões informadas sobre a reconstrução.

Palavras-chave: Mastectomia. Autoimagem. Reconstrução mamária.

ABSTRACT

BACKGROUND: Breast cancer is a prevalent malignant neoplasm in women, responsible for 24.2% of new cases per 100,000 women in Brazil. Mastectomy, the total or partial removal of the breast, is a common procedure, but negatively impacts the self-esteem and well-being of patients. Breast reconstruction after mastectomy has demonstrated significant benefits, including the restoration of physical appearance, improved self-esteem, and enhanced sexual life. Law 9.797/99 ensures women's right to reconstructive plastic surgery through the SUS (Brazilian Unified Health System) after mastectomy, aiming to improve their quality of life and self-image. **OBJECTIVE:** The aim of this study is to assess the impact of post-mastectomy breast reconstruction on women's self-image. **METHODOLOGY:** This is a qualitative study evaluating the satisfaction of mastectomized patients who used breast expanders for reconstruction. **RESULTS AND DISCUSSION:** The study showed that 32% of the interviewed women did not undergo breast reconstruction after mastectomy, for reasons ranging from lack of medical indication to financial constraints or personal preferences. Among the 68% who opted for reconstruction, 44% reported positive results, improving their self-esteem, while 20% faced complications such as pain and asymmetry. Additionally, 60% of the women emphasized the importance of reconstruction for their emotional recovery, although a small portion (8%) did not perceive this need. Thus, the experience with reconstruction varied significantly among the patients. **CONCLUSION:** The study reveals that breast reconstruction has a positive impact on the self-esteem of many mastectomized women, but not all consider it necessary. Patients who opted for reconstruction reported improvements in body perception, although some faced complications such as pain and asymmetry. On the other hand, those who did not undergo reconstruction were often satisfied with their decision, highlighting that body acceptance can occur even without the procedure. These findings reinforce the importance of a personalized approach, with psychological support and comprehensive information, to help women make informed decisions about reconstruction.

Keywords: Mastectomy. Self-image. Breast Reconstruction.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. MÉTODOS.....	14
2.1 Tipo de pesquisa.....	14
2.2 Local da pesquisa.....	14
2.3 Sujeitos da pesquisa/ amostragem.....	14
2.4 Critérios éticos.....	15
2.5 Critérios para inclusão e exclusão.....	15
2.6 Descrição da coleta de dados.....	15
2.7 Variáveis de estudo.....	15
2.8 Organização do estudo.....	16
2.9 Instrumento de coleta de dados.....	16
2.10 Análise dos dados.....	16
2.11 Análise de risco e benefícios para a população estudada.....	16
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4. CONCLUSÃO	21
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

AUTOIMAGEM EM MULHERES MASTECTOMIZADAS COM OU SEM RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

SELF-IMAGE IN MASTECTOMIZED WOMEN WITH OR WITHOUT BREAST RECONSTRUCTION

Escobar, Larissa Salomão¹

Cançado, Melina Brito²

Damin, Sofia Dias Araujo³

Setti, Daniela de Arruda Falcão⁴

RESUMO

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais prevalentes entre as mulheres, sendo responsável por 24,2% de novos casos a cada 100.000 mulheres no Brasil. A mastectomia, que pode envolver a remoção total ou parcial da mama, é um procedimento comum no tratamento do câncer de mama, mas impacta negativamente a autoestima e o bem-estar das pacientes. A reconstrução mamária pós-mastectomia, oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) pela Lei 9.797/99, visa restaurar a aparência física e melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas. Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto da reconstrução mamária na autoimagem feminina após a mastectomia. Trata-se de uma pesquisa qualitativa que investigou a satisfação de pacientes mastectomizadas que optaram pelo uso de expansores mamários para reconstrução. O estudo revelou que 32% das participantes não realizaram a reconstrução mamária, por motivos diversos, como falta de indicação médica, questões financeiras e preferências pessoais. Entre as 68% que optaram pela reconstrução, 44% relataram resultados positivos, com melhora na autoestima, enquanto 20% relataram complicações, como dor e assimetria. Além disso, 60% das mulheres destacaram a importância da reconstrução para a recuperação emocional, embora 8% não tenham percebido a necessidade do procedimento. A experiência com a reconstrução variou consideravelmente entre as participantes, com algumas enfrentando desafios pós-cirúrgicos, enquanto outras evidenciaram benefícios emocionais e estéticos significativos. As mulheres que não realizaram a reconstrução, por sua vez, frequentemente expressaram satisfação com sua decisão, indicando que a aceitação do corpo pode ocorrer mesmo sem a realização do procedimento. O estudo conclui que, embora a reconstrução mamária tenha um impacto positivo na autoestima de

¹ Larissa Salomão Escobar. u-larissa@estudante.unisa.br

² Melina Brito Cançado. jmelina@estudante.unisa.br

³ Sofia Dias Araujo Damin. asofia2@estudante.unisa.br

⁴ Professora Orientadora: Daniela de Arruda Falcão Setti, Universidade Santo Amaro-SP.
dafsetti@gmail.com

muitas mulheres, ela não é considerada essencial para todas. A percepção de corpo e a aceitação da imagem pós-mastectomia variam de acordo com a experiência individual de cada paciente. Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem personalizada na escolha pela reconstrução, levando em consideração os aspectos emocionais, financeiros e a percepção pessoal das pacientes. Além disso, destaca-se a importância do suporte psicológico e da oferta de informações completas, para que as mulheres possam tomar decisões informadas e alinhadas com suas necessidades e valores.

Palavras-chave: Câncer de mama. Mastectomia. Reconstrução mamária. Autoimagem.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most prevalent malignant neoplasms among women, accounting for 24.2% of new cases per 100,000 women in Brazil. Mastectomy, which may involve the total or partial removal of the breast, is a common procedure in breast cancer treatment, but it negatively impacts patients' self-esteem and well-being. Post-mastectomy breast reconstruction, offered by the Brazilian Unified Health System (SUS) under Law 9.797/99, aims to restore physical appearance and improve the quality of life of affected women. This study aims to assess the impact of breast reconstruction on women's self-image after mastectomy. This is a qualitative study that investigated the satisfaction of mastectomized patients who opted for the use of breast expanders for reconstruction. The study found that 32% of participants did not undergo breast reconstruction, due to various reasons, including lack of medical indication, financial issues, and personal preferences. Among the 68% who chose reconstruction, 44% reported positive results, with improvements in self-esteem, while 20% faced complications such as pain and asymmetry. Additionally, 60% of women emphasized the importance of reconstruction for emotional recovery, although 8% did not perceive the need for the procedure. The experience with reconstruction varied considerably among participants, with some facing post-surgical challenges, while others reported significant emotional and aesthetic benefits. Women who did not undergo reconstruction often expressed satisfaction with their decision, indicating that body acceptance could occur even without the procedure. The study concludes that while breast reconstruction has a positive impact on the self-esteem of many women, it is not considered essential for all. Body perception and acceptance of the post-mastectomy image vary according to each patient's individual experience. These findings highlight the need for a personalized approach to the decision of reconstruction, considering emotional, financial, and personal perceptions. Furthermore, the importance of psychological support and the provision of comprehensive information is emphasized to enable women to make informed decisions aligned with their needs and values.

Keywords: Breast cancer. Mastectomy, Breast reconstruction. Self-image.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum na população geral, sendo o mais prevalente nas mulheres. No Brasil, é a neoplasia maligna mais frequente no gênero feminino, sendo responsável por 24.2% de novos casos de câncer a cada 100.000 casos ¹. Quando diagnosticado e tratado com antecedência e corretamente, o prognóstico desse tipo de câncer é promissor. Entretanto, a mortalidade no Brasil segue alta, com 12.1 morte por 100.000 casos, visto que a maioria dos casos é diagnosticada em estágios avançados ².

A abordagem cirúrgica, de retirada do tumor e tecido adjacente, é o procedimento ouro para a maioria dos tratamentos do câncer de mama, priorizando as demandas oncológicas essenciais para a manutenção da vida. De modo geral é possível visualizar dois processos cirúrgicos importantes no tratamento e reabilitação do câncer de mama – a mastectomia e a reconstrução mamária ³.

A mastectomia é uma cirurgia que consiste na remoção total ou parcial da mama. É uma intervenção importante para pacientes com tumores grandes, localmente avançados ou em estágios iniciais. A remoção da mama afetada pode ajudar a interromper o crescimento do tumor, bem como prevenir a disseminação do câncer para outras áreas do corpo. Esse procedimento é realizado em aproximadamente 50% dos casos, sendo considerado um dos tratamentos mais devastadores, do ponto de vista psicológico, além de também afetar a autoestima e autoimagem das mulheres, podendo causar ainda mais traumas do que o próprio câncer ¹.

Durante todo o processo da doença, são vividos pela paciente e sua família, vários sentimentos intensos como sofrimento, ansiedade e, entre as mulheres portadoras do câncer de mama, é muito comum os preconceitos sociais, o medo da morte, além de pensamentos depressivos e de desvalorização ³.

Embora a mastectomia possa ter um grande impacto na qualidade de vida das mulheres, sua importância para pacientes com câncer de mama reside no fato da cirurgia ser um dos tratamentos mais eficazes para combater a progressão da doença. Com um tratamento adequado e um diagnóstico precoce, mulheres que passam por essa cirurgia, podem viver muito mais após sua realização e, em alguns casos, até se curarem por completo da neoplasia ³.

O mais frequente temor da mulher mastectomizada é o pensamento de não ser mais atraente sexualmente tendo uma limitação estética, já que a mama é o epítome da feminilidade e situações que afetem sua existência ou forma, levam as mulheres a duvidarem de seus papéis como indivíduos atraentes e femininos e mães que amamentam ⁴.

A qualidade de vida de pacientes com câncer de mama é afetada de diversas formas e fatores, cujo ocorrem principalmente após a realização da mastectomia. Dessa forma, o tratamento e diagnóstico desse câncer podem afetar diretamente a vida das mulheres, uma vez que passam por vários desafios físicos, psicológicos e emocionais como a dor, o medo, depressão, perda da autoestima e sexualidade, podendo muitas vezes comprometer seu bem-estar ⁴.

A melhora na autoimagem da mulher, pode ajudar as pacientes a encararem os desafios de forma mais eficaz, fazendo com que tenham mais controle sobre suas vidas, sensação de bem-estar, relacionamentos pessoais mais saudáveis, aumento da autoestima e principalmente da autoconfiança. Uma boa qualidade de vida também pode contribuir para a redução do risco de recidiva do câncer, bem como para a recuperação da saúde ².

Na sequência, a reconstrução mamária tem se mostrado extremamente positiva em diversos aspectos nas mulheres pós mastectomia, com diversos benefícios como a restauração da aparência física da mama, contribuindo para recuperar a autoestima da mulher que já enfrentou dificuldades com a cirurgia, melhoria da simetria corporal, redução do estresse emocional, uma vez que com a perda de uma ou ambas as mamas

pode causar uma experiência traumática para a mulher, e a melhoria da vida sexual ⁶.

Trata-se de uma cirurgia plástica reparadora que pode ser realizada após a retirada da mama com objetivo de restaurar a forma e aparência de uma ou ambas as mamas, aumentando a autoestima das mulheres. Após a mastectomia, mulheres que não se submetem à reconstrução mamária, sentem-se inferiores, visto que a mama é um órgão repleto de simbolismo feminino. Existem várias técnicas de cirurgia para essa reconstrução, e a escolha vai depender da forma, tamanho e localização da retirada do tecido. As principais são com implante de prótese de silicone, uso de expansor cutâneo e transferência de retalhos de pele. É importante ressaltar que a reconstrução não é feita em uma única etapa, precisando de mais de uma cirurgia para que a mama fique reconstruída e simetrizada ¹.

Logo, partindo do fato de um aumento considerável do número de casos de câncer de mama (24.2% casos novos a cada 100.000 mulheres), com consequente aumento na quantidade de procedimentos cirúrgicos que impactam em traumas e grandes alterações na autoimagem feminina, nesse caso, há a utilização de próteses para minimizar esses danos emocionais, físicos e funcionais da mulher. Portanto, faz-se importante o estudo da reconstrução mamária na autoestima da mulher ².

Por fim, a lei 9.797/99 garante às mulheres que sofrerem mutilação total ou parcial da mama, decorrente utilização de técnica de tratamento de câncer, tem direito à cirurgia plástica reconstrutiva no Sistema Único de Saúde (SUS). Há três leis que garantem a cirurgia plástica mamária após mastectomia: A primeira lei abrange a necessidade de realizar a reconstrução, seja ela realizada no mesmo ato cirúrgico da mastectomia ou em momento posterior. Já a segunda, quando existirem condições técnicas, a reconstrução será efetuada no mesmo tempo cirúrgico e, em casos de impossibilidade, a paciente será encaminhada para acompanhamento e terá garantida a realização da cirurgia imediatamente após alcançar as condições clínicas adequadas. Por último, a terceira lei autoriza a cirurgia plástica mamária em casos de simetrização da mama ⁸.

Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da reconstrução mamária pós mastectomia na autoimagem feminina, comparar percepção de autoimagem em mulheres mastectomizadas com ou sem reconstrução mamária e avaliar percepção da própria sexualidade em mulheres mastectomizadas com ou sem reconstrução mamária.

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo qualitativo transversal retrospectivo de avaliação da satisfação das pacientes mastectomizadas com uso de expansor mamário. O estudo foi realizado com mulheres, mastectomizadas, faixa etária 40 a 65 anos, não tabagistas e que passaram por reconstrução com expansor mamário seguido de colocação de implante; sendo aplicado uma única vez através do contato telefônico, um formulário (instrumento de coleta de dados) para obtenção das informações investigadas pelo presente estudo.

O participante respondeu o formulário só após ter conhecimento sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e ter assinado o documento.

De acordo com a natureza das variáveis, foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos fixando-se em 0,05 ou 5% a rejeição da hipótese de nulidade.

Os riscos foram mínimos pelo desconforto das pacientes ao responder o questionário. Já os benefícios para a população estudada incluem: A restauração da autoestima, melhora da qualidade de vida, recuperação da função e apoio psicológico às mulheres submetida a mastectomia.

2.1 Tipo de pesquisa

Estudo qualitativo transversal retrospectivo.

2.2 Local da pesquisa

Pacientes do Ambulatório de Especialidades (AME) Barradas em São

Paulo.

2.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem

Foram entrevistadas 25 mulheres mastectomizadas, na faixa etária 40 a 65 anos (média = 52,5 e desvio padrão = 12,5), não tabagistas e com reconstrução com expensor mamário seguido de colocação de implante.

2.4 Critérios éticos

Esta pesquisa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Amaro, sob número 6.824.949.

2.5 Critérios para inclusão e exclusão

Para a realização de seleção de artigos científicos e pacientes para posterior análise, foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

2.5.1 Critérios de Inclusão

Foram estudadas mulheres, mastectomizadas, faixa etária 40 a 65 anos, não tabagistas e reconstrução com expensor mamário seguido de colocação de implante.

2.5.2 Critérios de Exclusão

Tumores localmente avançados, infecção de sítio cirúrgico, tabagistas, pós quimioterapia neoadjuvante.

2.6 Descrição da coleta de dados

O estudo foi realizado com mulheres, mastectomizadas, faixa etária 40 a 65 anos, não tabagistas e reconstrução com expensor mamário seguido de colocação de implante; sendo aplicado uma única vez através do contato telefônico, um formulário (instrumento de coleta de dados) para obtenção das informações investigadas pelo presente estudo. O participante respondeu o

formulário só após ter conhecimento sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e assiná-lo.

2.7 Variáveis de estudo

As variáveis que serão estudadas abrangem mulheres mastectomizadas, faixa etária, fumante ou não e reconstrução com expansor mamário seguido de colocação de implante.

2.8 Organização do estudo

Análise dos dados.

2.9 Instrumento de coleta de dados

1. Idade
2. Você fuma?
3. Idade que descobriu o tumor
4. Fez reconstrução mamária? Se sim: Como? (Expansor ou Retalho):
 - a. Como a senhora se vê com a reconstrução?
 - b. Foi importante para a senhora ter realizado o procedimento?
5. Fez reconstrução? Se não:
 - a. Por que?
6. Colocou expansor?
 - a. Teve dor no local do expansor?
 - b. Teve infecção?

2.10 Análise dos dados

De acordo com a natureza das variáveis, foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos fixando-se em 0,05 ou 5% a rejeição da hipótese de nulidade.

2.11 Análise de riscos e benefícios para a população estudada

Os riscos foram mínimos pelo desconforto das pacientes ao responder o questionário. Já os benefícios para a população estudada incluem: A restauração da autoestima, melhora da qualidade de vida, recuperação da

função e apoio psicológico às mulheres submetida a mastectomia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi analisado através do formulário que de 25 mulheres entrevistadas, 8/25 (32%) não fizeram reconstrução pois: 1/8 (12,5%) relatou que não era necessário e que não queria ter complicações com o expensor; 1/8 (12,5%) não foi indicado; 1/8 (12,5%) precisava ter recurso e dinheiro para transporte e, por conta disso, não quis realizar a reconstrução; 2/8 (25%) relata não ter feito pois não se sentem mal, tristes e nem depressivas por não terem realizado e se sentem felizes com essa escolha; 2/8 (25%) não fez por conta da idade; 1/8 (12,5%) não realizou por ser portadora de diabetes mellitus; e, 1/8 (12,5%) relatou que não era necessário já que o corte seria pequeno e por isso não precisaria; Por outro lado, 17/25 (68%) fizeram mastectomia com reconstrução seguida de colocação de expensor.

Das mulheres questionadas, 12/17 (70,6%) obtiveram apenas resultados positivos com a realização da mastectomia e reconstrução mamária. 5/17 (29,4%) relataram resultados negativos com ambos os procedimentos. Destas, 1/5 afirmou que se soubesse que sentiria tamanha dor, não teria colocado o expensor e por isso, não ficou feliz com o procedimento; 1/5 sente-se bem, porém um pouco triste devido à assimetria das mamas antes e depois da cirurgia, visto que os procedimentos foram realizados em conjunto; 1/5 relatou não pensar e não dar importância para isso; 1/5 não está gostando do resultado da primeira etapa e aguarda ansiosamente a segunda etapa da reconstrução; 1/5 tenta se olhar com uma nova chance, embora haja detalhes que a incomodam, como olhar para a mama sem aréola, com tamanho menor, assimétrica e volume diferente, ela tenta evitar esses fatos para não sentir-se mutilada. Entretanto, 3/8 (37,5%) apresentaram resultados positivos mesmo sem a realização da reconstrução mamária.

No presente estudo, foram analisadas 14 mulheres submetidas à mastectomia com reconstrução mamária. Dentre essas, 3/14 (21,4%)

apresentaram infecção no pós-operatório, enquanto 11/14 (78,6%) não relataram esse tipo de complicação. Em relação à dor, 8/14 (57,1%) relataram sua presença após o procedimento, ao passo que 6/14 (42,9%) não apresentaram esse sintoma.

Das pacientes entrevistadas, 12/17 (70,5%) acharam que foi benéfico ter feito a reconstrução. Dentre elas, 1/12 (8,3%) se sente muito feliz e melhor após ter reconstruído e colocado o expensor e, gostaria que todas as mulheres pudessem ter acesso a reconstrução após uma cirurgia tão difícil para autoestima como a mastectomia; 4/12 (33,3%) relatam que se veem melhor em relação a autoestima; 1/12 (8,3%) se sente mais disposta, com uma autoestima melhor e mais feliz com o próprio corpo; 1/12 (8,3%) se sente mais confiante e mais confortável; 1/12 (8,3%) gostou do resultado e achou que ficou simétrico em relação a outra mama; 1/12 (8,3%) se sente bem por ter a mama que tinha antes de receber essa notícia difícil; 2/12 (16,6%) relatam que se sentem melhor; 1/12 (8,3%) ficou feliz porque as dores vão melhorar e dar ânimo porque sempre quis fazer uma cirurgia para redução dos seios pois a incomodavam pelo tamanho.

Quinze de vinte e cinco (60%) das pacientes entrevistadas concordam com a importância de poder realizar a reconstrução. Dentre elas, 6/15 (40%) relatam que foi importante, sem outras justificativas; 1/15 (6,6%) disse que foi importante para melhorar sua autoestima; 1/15 (6,6%) relata que foi importante para ela poder voltar a gostar do próprio corpo; 1/15 (6,6%) relata que foi importante porque se sentiu feliz com a oportunidade de realizar a cirurgia; 4/15 (26,6%) relatam que foi importante porque ter ficado apenas com uma mama traria um sentimento de choque e tristeza; 1/15 (6,6%) diz que foi importante pois a partir do momento que tira um membro do seu corpo a pessoa se sente mutilada e também ajudou na questão da estética dos seios; 1/15 (6,6%) relata que foi importante porque estava sem a mama mas está incomodada pelos seios não estarem do mesmo tamanho.

Duas de vinte e cinco (8%) das pacientes entrevistadas não concordaram que foi importante a realização da reconstrução. Dentre elas, 1/2 (50%) conta que sentiu muita dor, então não ficou feliz e 1/2 (50%) relata que apenas não foi importante e não pensa sobre o assunto.

Os resultados deste estudo corroboram achados de outras pesquisas que demonstram a importância da reconstrução mamária na recuperação da autoestima e da percepção corporal em mulheres mastectomizadas. Estudos recentes indicam que a reconstrução pode melhorar significativamente a imagem corporal e a qualidade de vida dessas pacientes. Um estudo relatou que a reconstrução mamária teve um impacto positivo na autoimagem, aumentando a autoestima e promovendo bem-estar emocional, em comparação com aquelas que optaram por não fazer o procedimento, embora também estejam associados desafios físicos e psicológicos que devem ser considerados ⁷. Da mesma forma, nosso estudo mostrou que 68% das mulheres que realizaram a reconstrução relataram resultados positivos relacionados à autoimagem, confirmando o papel crucial dessa intervenção na recuperação emocional.

No entanto, as complicações associadas à reconstrução, como dor e assimetria, podem impactar negativamente a experiência das pacientes. Estudos sobre reconstrução imediata com implante, por exemplo, mostraram que até 12,5% das pacientes enfrentam complicações, o que pode afetar negativamente sua experiência, destacando a necessidade de uma avaliação cuidadosa antes de decidir pelo procedimento ⁵. Em nosso estudo, 29,4% das mulheres relataram insatisfação devido a complicações pós-operatórias, como dor intensa ou assimetria, o que evidencia que a reconstrução nem sempre leva a resultados totalmente satisfatórios. Isso sugere que, além dos benefícios estéticos, é fundamental considerar os desafios físicos e emocionais do procedimento, como também apontado em estudos prévios.

Contudo, mulheres que optaram por não realizar a reconstrução, frequentemente relataram uma aceitação positiva de suas novas identidades corporais. Pesquisas mostram que a auto aceitação após a mastectomia pode ocorrer independentemente da reconstrução, onde algumas mulheres priorizam a funcionalidade e aceitação pessoal em vez da busca por simetria estética ⁷. Em nosso estudo de pacientes do Ambulatório de Especialidades (AME) Barradas em São Paulo, essa tendência também foi observada, com mulheres expressando felicidade com sua escolha de não reconstruir, reforçando a noção de que a autoimagem saudável pode ser alcançada de

diferentes maneiras.

Os resultados mostram que a reconstrução mamária desempenha um papel significativo na recuperação da autoestima e na percepção corporal para muitas mulheres, mas não é universalmente percebida como necessária ou desejável. Entre as mulheres que optaram pela reconstrução, uma parcela considerável relatou resultados positivos, associados à melhora da autoestima e ao sentimento de “normalidade” após a cirurgia. Entretanto, também foram relatadas complicações, como dor e assimetria, que impactaram negativamente a experiência de algumas pacientes.

Por outro lado, mulheres que não optaram pela reconstrução expressaram, em muitos casos, uma satisfação com suas decisões, demonstrando que a aceitação do próprio corpo após a mastectomia pode ocorrer independentemente da reconstrução. Fatores como idade, saúde, disponibilidade de recursos e expectativas influenciam diretamente essa escolha, reforçando a necessidade de uma abordagem personalizada no cuidado e apoio às pacientes mastectomizadas.

Os achados desta pesquisa sublinham a importância de fornecer informações completas e acessíveis às mulheres que enfrentam a mastectomia, para que possam tomar decisões informadas sobre a reconstrução. Além disso, a inclusão de apoio psicológico é fundamental para ajudar as pacientes a lidar com as mudanças em sua autoimagem e garantir que suas escolhas sejam respeitadas e apoiadas.

4. CONCLUSÃO

Após avaliação dos resultados, foi realizada uma análise abrangente da autoimagem em mulheres mastectomizadas, com ou sem reconstrução mamária, revelando a complexidade das experiências e sentimentos envolvidos nesse processo. Diante disso, verificamos a importância de devolver a dignidade à paciente com câncer de mama submetida a mastectomia.

Futuros estudos devem ser feitos para ver se os mesmos achados deste presente estudo possuem validação externa, além de explorar intervenções específicas que promovam a adaptação emocional e a auto aceitação, tanto em mulheres que optam pela reconstrução quanto naquelas que decidem não realizá-la. A pesquisa também sugere a importância de políticas públicas que garantam o acesso equitativo à reconstrução mamária para todas as mulheres que desejem realizar o procedimento, independentemente de barreiras financeiras ou geográficas.

Em suma, a reconstrução mamária é uma decisão profundamente pessoal, e o impacto dela na autoimagem varia de mulher para mulher. Portanto, é crucial uma abordagem centrada na paciente, que considere suas preferências, necessidades emocionais e físicas durante todo o processo de tratamento e recuperação.

REFERÊNCIAS

1. Archangelo SD, Sabino M, Veiga DF, Garcia EB, Ferreira LM. Sexuality, depression and body image after breast reconstruction. Clinics 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e883>
2. Alinejad Mofrad S, Fernandez R, Lord H, Alananzeh I. The impact of mastectomy on Iranian women sexuality and body image: a systematic review of qualitative studies. Supportive Care in Cancer. 2021 Mar 23;
3. Majewski JM, Lopes ADF, Davoglio T, Leite JC de C. Qualidade de vida em mulheres submetidas à mastectomia comparada com aquelas que se submeteram à cirurgia conservadora: uma revisão de literatura. Ciência & Saúde Coletiva. 2012 Mar;17(3):707–16.
4. Prates A, Freitas-Junior R, Prates M, Veloso M, Barros N. Influence of Body Image in Women Undergoing Treatment for Breast Cancer. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics. 2017 Mar 30;39(04):175–83.
5. Lubna Mushtaque Vohra, Safna Naozer Virji, Arain H, Abedin I, Zeeshan S. Early post-operative outcome of pre-pectoral implant-based immediate total breast reconstruction with Polyglactin 910 (Vicryl™) mesh – low cost solution for a low-middle income country. BMC Surgery. 2024 Aug 31;24(1).
6. Faria BM, Rodrigues IM, Marquez LV, Pires U da S, Oliveira SV de. The impact of mastectomy on body image and sexuality in women with breast cancer: a systematic review. Psicooncología [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Mar 16];18(1):91–115.
7. Yaqoub R, Abdulwahid H. Available from: <https://www.oncologyradiotherapy.com/articles/selfbody-image-and-its-a-ssociation-to-quality-of-life-among-women-undergoing-to-mastectomy.pdf>
8. Portal da Câmara dos Deputados [Internet]. Camara.leg.br. 2024. Available from: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9797-6-maio-1999-372-479-publicacaooriginal-1-pl.html>

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com transtorno bipolar: uma revisão sistemática realizado pela aluna Anna Lais Teixeira dos Santos está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Assinatura do Orientador do Trabalho



Anna Lais Teixeira dos Santos

**MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM
PESSOAS COM TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

São Paulo

2024

MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PESSOAS COM TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

São Paulo

2024

S233m

Santos, Anna Lais Teixeira dos
Mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com
transtorno bipolar: uma revisão sistemática / Anna Lais Teixeira dos
Santos. – São Paulo, 2024.

24 p. : il., P&B.
Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo
Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Bipolar. 2. Mortalidade. 3. Doenças cardiovascular. I. Neves,
Lucas Melo. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.12

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PESSOAS COM TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

São Paulo, 12 de Novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Orientador

Profa. Dr. Debora Driemeyer Wilbert

Avaliador

Prof. Esp. Décio Gilberto Natrielli Filho

Avaliador

Conceito Final

Anna Lais Teixeira dos Santos, Dr. Lucas Melo Neves. *Mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com transtorno bipolar: uma revisão sistemática*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transtorno bipolar (TB) é um transtorno crônico e complexo caracterizado por alterações de humor: episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos. A população com TB apresenta uma mortalidade de duas a três vezes maior do que a população em geral. Estudos com meta-análise mostraram que as chances de morte por doenças cardiovasculares aumentam em pacientes com TB. Contudo, os estudos não trouxeram as sub causas de morte por doença cardiovascular e quais seriam suas contribuições para a mortalidade em pacientes com TB. **OBJETIVOS:** O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura e sumirizar as diferentes sub causas de mortalidade por doenças cardiovasculares em TB. **METODOLOGIA:** Essa revisão sistemática foi formulada com base no protocolo PRISMA. Foram usadas três plataformas de busca (Web of Science, Pubmed e Embase) com os seguintes principais descritores: 'Mortality', Bipolar disorder e 'Cardiovascular' com operador booleano AND. Dois revisores independentes selecionaram os artigos pertinentes e um terceiro ficou responsável por possíveis divergências na escolha dos estudos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Um total de 21 estudos foram selecionados para compor o estudo. A maioria (n=15) abordou a doença cardiovascular de forma genérica, revelando uma taxa de mortalidade excessiva para transtornos bipolares 2,0 a 3,0 vezes maior comparado com a população geral. O restante dos estudos abordou várias doenças cardiovasculares que contribuem com valores diferentes para o excesso de mortalidade como morte cardíaca súbita (4,1 vezes), aterosclerose (2,3 vezes) e doença cardíaca isquêmica (1,7 vezes). **CONCLUSÃO:** O presente estudo reiterou o excesso de mortalidade cardiovascular em indivíduos com bipolaridade adicionando dados de doenças específicas como morte cardíaca súbita, isquemia cardíaca e aterosclerose, principais responsáveis por mortes cardiovasculares neste grupo.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, mortalidade, doença cardiovascular.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bipolar disorder (BD) is a specific and complex disorder characterized by mood changes: manic, hypomanic and depressive episodes. The population with TB has a mortality rate two to three times higher than the general population. Meta-analysis studies have shown that the chances of death from cardiovascular diseases increase in patients with TB. However, the studies did not address the sub-causes of death from cardiovascular disease and what their contributions to mortality in TB patients would be. **OBJECTIVE:** The present work aims to systematize the different sub-causes of mortality from cardiovascular diseases in TB. **METHODS:** This systematic review was formulated based on the PRISMA protocol. Three search platforms were used (Web of Science, Pubmed and Embase) with the following main descriptors: 'Mortality', Bipolar disorder and 'Cardiovascular' with Boolean operator AND. Two independent reviewers selected the relevant articles and a third was responsible for possible differences in the choice of studies. **RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 21 studies were selected to compose the study. The majority (n=15) addressed cardiovascular disease in a generic way, revealing an excess mortality rate for bipolar disorders 2.0 to 3.0 times higher compared to the general population. The remaining studies addressed several cardiovascular diseases that contribute with different values to excess mortality such as sudden cardiac death (4.1 times), atherosclerosis (2.3 times) and ischemic heart disease (1.7 times). **CONCLUSION:** The present study reiterated the excess cardiovascular mortality in individuals with bipolar disorder by adding data on specific diseases such as sudden cardiac death, cardiac ischemia and atherosclerosis, which are mainly responsible for cardiovascular deaths in this group.

KEYWORDS: Bipolar disorder, mortality, cardiovascular disease.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	2
2.1. Etapas de desenvolvimento da revisão sistemática e meta-análise.	2
2.2. Pesquisa e seleção de estudos	2
2.3. Critérios de elegibilidade.....	3
2.4. Extração dos dados.....	3
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	3
4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	9
5. REFERÊNCIAS.....	12

MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PESSOAS COM TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

SANTOS, Anna Lais¹

NEVES, Lucas Melo²

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transtorno bipolar (TB) é um transtorno crônico e complexo caracterizado por alterações de humor: episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos. A população com TB apresenta uma mortalidade de duas a três vezes maior do que a população em geral. Estudos com meta-análise mostraram que as chances de morte por doenças cardiovasculares aumentam em pacientes com TB. Contudo, os estudos não trouxeram as sub causas de morte por doença cardiovascular e quais seriam suas contribuições para a mortalidade em pacientes com TB. **OBJETIVOS:** O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura e sumirizar as diferentes sub causas de mortalidade por doenças cardiovasculares em TB. **METODOLOGIA:** Essa revisão sistemática foi formulada com base no protocolo PRISMA. Foram usadas três plataformas de busca (Web of Science, Pubmed e Embase) com os seguintes principais descritores: 'Mortality', Bipolar disorder e 'Cardiovascular' com operador booleano AND. Dois revisores independentes selecionaram os artigos pertinentes e um terceiro ficou responsável por possíveis divergências na escolha dos estudos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Um total de 21 estudos foram selecionados para compor o estudo. A maioria (n=15) abordou a doença cardiovascular de forma genérica, revelando uma taxa de mortalidade excessiva para transtornos bipolares 2,0 a 3,0 vezes maior comparado com a população geral. O restante dos estudos abordou várias doenças cardiovasculares que contribuem com valores diferentes para o excesso de mortalidade como morte cardíaca súbita (4,1 vezes), aterosclerose (2,3 vezes) e doença cardíaca isquêmica (1,7 vezes). **CONCLUSÃO:** O presente estudo reiterou o excesso de mortalidade cardiovascular em indivíduos com bipolaridade adicionando dados de doenças específicas como morte cardíaca súbita, isquemia cardíaca e aterosclerose, principais responsáveis por mortes cardiovasculares neste grupo.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, mortalidade, doença cardiovascular.

¹ Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. banna.unisa@gmail.com

² Docente curso de Medicina da Universidade Santo Amaro. lmneves@prof.unisa.br

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bipolar disorder (BD) is a specific and complex disorder characterized by mood changes: manic, hypomanic and depressive episodes. The population with TB has a mortality rate two to three times higher than the general population. Meta-analysis studies have shown that the chances of death from cardiovascular diseases increase in patients with TB. However, the studies did not address the sub-causes of death from cardiovascular disease and what their contributions to mortality in TB patients would be. **OBJECTIVE:** The present work aims to systematize the different sub-causes of mortality from cardiovascular diseases in TB. **METHODS:** This systematic review was formulated based on the PRISMA protocol. Three search platforms were used (Web of Science, Pubmed and Embase) with the following main descriptors: 'Mortality', Bipolar disorder and 'Cardiovascular' with Boolean operator AND. Two independent reviewers selected the relevant articles and a third was responsible for possible differences in the choice of studies. **RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 21 studies were selected to compose the study. The majority (n=15) addressed cardiovascular disease in a generic way, revealing an excess mortality rate for bipolar disorders 2.0 to 3.0 times higher compared to the general population. The remaining studies addressed several cardiovascular diseases that contribute with different values to excess mortality such as sudden cardiac death (4.1 times), atherosclerosis (2.3 times) and ischemic heart disease (1.7 times). **CONCLUSION:** The present study reiterated the excess cardiovascular mortality in individuals with bipolar disorder by adding data on specific diseases such as sudden cardiac death, cardiac ischemia and atherosclerosis, which are mainly responsible for cardiovascular deaths in this group.

KEYWORDS: Bipolar disorder, mortality, cardiovascular disease.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno crônico e complexo caracterizado por alterações de humor: episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos¹. Além de ser uma das principais causas de incapacidade no mundo, a população com TB apresenta prevalência para doenças cardiovasculares até 5 vezes maior do que a população geral ². Adicionalmente, as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares no TB são de duas a três vezes maiores do que na população em geral ³.

Embora muitos estudos combinem dados de mortalidade por várias doenças cardiovasculares, está bem estabelecido que as taxas de mortalidade distintas variam, como na doença cardíaca isquêmica e no acidente vascular cerebral, que foram responsáveis por mais de 9 milhões e 6 milhões de mortes, respectivamente, em 2019 ⁴. Adicionalmente, no ano de 2019 outras causas de morte por doenças cardiovasculares, como doença cardíaca hipertensiva (1 milhão de mortes), cardiomiopatia e miocardite (238.000 mortes), aneurisma da aorta (172.000 mortes), doença degenerativa da válvula mitral (34.000 mortes), endocardite (66.000 mortes) e doença arterial periférica (74.000 mortes) contribuíram de diversas maneiras para a elevada taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares ⁴.

De fato, diferentes estudos de revisão sistemática apontaram as chances aumentadas de morte por doença cardiovascular em pessoas com TB. Assim, foi evidenciado que pacientes com transtornos mentais específicos (depressão, ansiedade, esquizofrenia e TB) apresentam pior atendimento aos diferentes fatores de risco cardiovasculares, em comparação com a população sem transtorno mental, especificamente, os indivíduos com TB e depressão usam menos hipolipemiantes e anti-hipertensivos em relação à população geral ⁵. Adicionalmente, outra meta análise apontou um aumento no risco de hipertensão arterial de 27% entre pessoas com TB ⁶, além de risco aumentado de mortalidade de 26% pós síndrome coronariana aguda em pessoas com TB em relação àqueles sem transtorno mental ⁷. No ano de 2023, foi analisado a mortalidade geral e por causas específicas em doenças com TB, mostrando um aumento na mortalidade por causas cardiovasculares de 1,76 nessa população, porém não

foi especificado quais seriam as diferentes doenças que compõem o grupo das doenças cardiovasculares ¹.

Dentre as causas de morte que se destacam em indivíduos com TB em comparação à população geral estão as por causas cardiovasculares visto que há uma maior prevalência de condições e risco cardiovascular modificáveis além de uma taxa de mortalidade cardiovascular duas vezes maior nesse grupo em relação à população geral.

Apesar das evidências, são raras as pesquisas de revisão sistemática que abordam os subtipos das causas de mortalidade por doenças cardiovasculares neste grupo. Sendo assim, o presente estudo tratou-se de uma revisão sistemática sobre as diferentes causas de mortalidade por doença cardiovascular em indivíduos com TB.

2. METODOLOGIA

Esse estudo tratou-se de um estudo de revisão sistemática, e por esse motivo foi dispensado de aprovação do comitê de ética. Da mesma forma a identificação da população alvo, amostra e local de pesquisa, não cabe ao presente desenho, porém, as estratégias de buscas (plataformas, protocolo de busca, critérios, etc), são detalhadas a seguir.

2.1. Etapas de desenvolvimento da revisão sistemática e meta-análise

Esse estudo de revisão sistemática está de acordo com as diretrizes do PRISMA ⁸.

2.2. Pesquisa e seleção de estudos

Do início até agosto de 2024, as bases de dados online Embase, Web of Science, e PubMed foram utilizadas para busca de estudos que investigassem morte por doença cardiovascular em TB. A estratégia de busca utilizou os termos: (Bipolar disorder OR manic-depressive psychos OR manic depressive psychos OR manic depressive disorder OR bipolar affective psychosis OR

bipolar affective disorder OR 'manic disorder) AND (Mortality OR Death rate OR Causes of death OR Cause of death OR Death cause OR Determination of death OR Determinations of death OR fatal outcome OR premature death) AND (Cardiovascular OR Cardiovascular Diseases OR Heart OR Heart Diseases).

2.3. Critérios de elegibilidade

O presente estudo contou com dois revisores independentes (ALTS, JVG), sendo consultado um terceiro revisor (LMN), em caso de divergências no decorrer do processo de inclusão dos estudos. Os títulos e resumos foram selecionados, e os estudos incluídos se apresentassem:

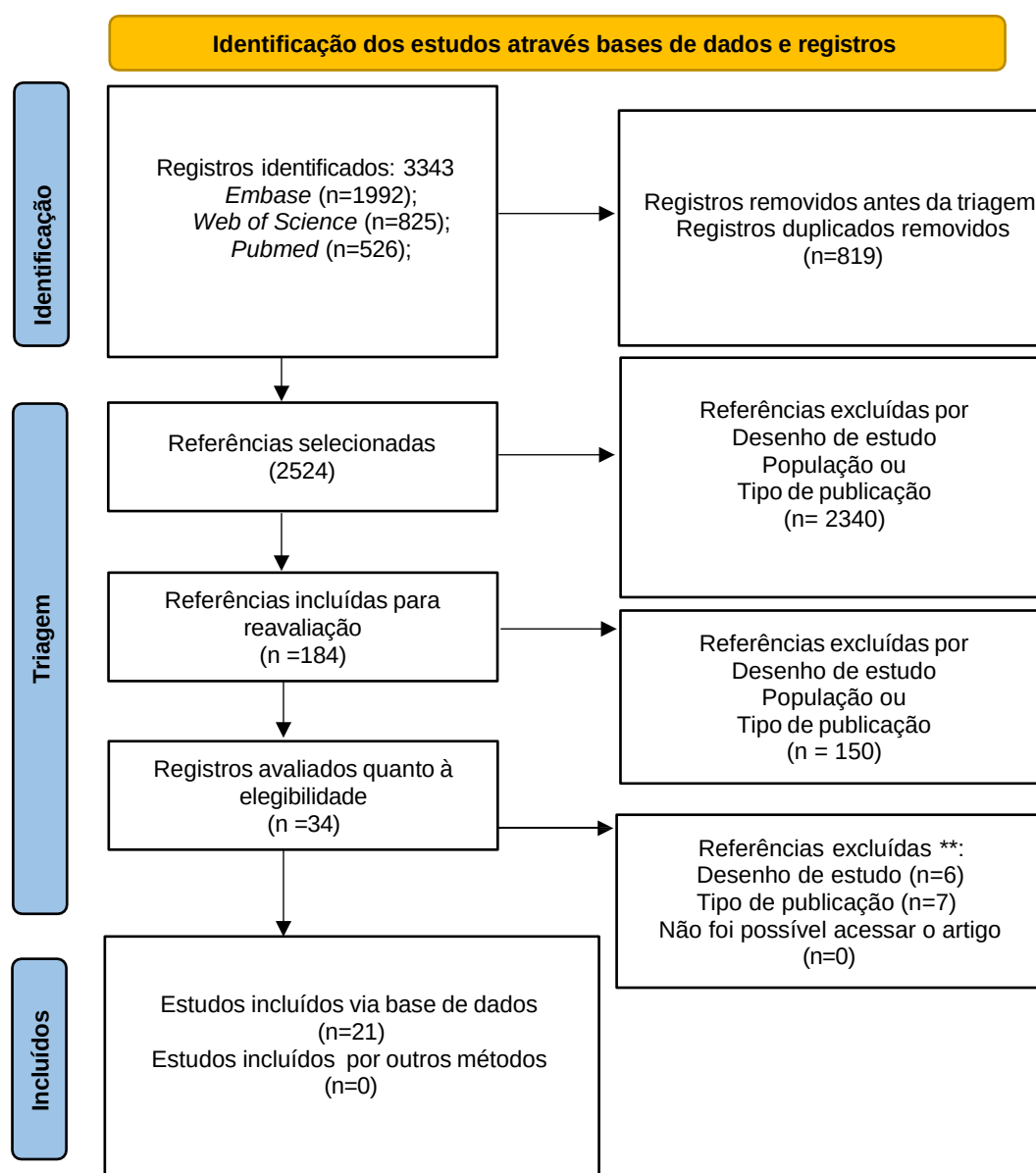
Critérios de inclusão: 1) Estudos com pessoas com diagnóstico de TB; 2) Estudos com medida de taxa de mortalidade por doença cardiovascular. Os critérios de exclusão adotados foram: 1) Estudos com modelo *in vitro* ou modelos animais; 2) Protocolo de estudo, resumo de congresso, estudo de revisão.

2.4. Extração dos dados

Dois revisores independentes (ALTS, LMN) utilizaram um formulário padronizado, criado no *Microsoft acesses/Excel* para extração dos dados. As informações coletadas consistiam em: Título do estudo, país que foi realizado, período de coleta de dados, critérios para diagnóstico de TB adotado, doença cardiovascular descrita, número de sujeitos com TB, número de mortes ou taxa de morte por doença cardiovascular de sujeitos com TB e conclusão do estudo.

3. RESULTADOS

A busca inicial identificou 3343 estudos (Embase - n=1992; Web of Science - n=825; Pubmed- n=526). Após a eliminação dos artigos duplicados (n=819), revisamos 2524 artigos por título e resumo. Mediante os critérios de inclusão e exclusão propostos inicialmente identificamos 34 artigos, os quais tiveram o seu texto completo analisado. As etapas mencionadas anteriormente foram detalhadas no fluxograma 1.



Fluxograma 1 – Flowchart seleção dos estudos.

Na Tabela 1, apresentamos detalhes dos estudos selecionados. Em resumo os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 1952 e 2016, com predominância de grupos com sujeitos entre 26 e 69 anos. Ao todo foram analisados 587.542 sujeitos, sendo que em 11 estudos houve predominância de integrantes do sexo feminino.

Os estudos foram realizados nos países Alemanha (n=2), Reino Unido (n=4), Estados Unidos da América (n=5), Dinamarca (n=2), Suécia (n=3), Brasil

(n=1), China (n=1), Escócia (n=1), Suíça (n=1) e 1 estudo que continha amostras de 3 países sendo eles: Dinamarca, Suécia e Finlândia. Ao todo 14 estudos são compostos por indivíduos europeus sendo 6 desses apenas de países nórdicos como Dinamarca, Suécia e Finlândia. As coletas ocorreram entre os anos 1952 e 2018 sendo o maior período de acompanhamento de 34 anos. Os critérios para diagnóstico de TB mais utilizado foi CID-9 e CID 10. 4 usaram os critérios CID-8 (n=2), DSM IV (n=1) e DSM III (n=1). Em relação as doenças cardiovasculares estudadas, 1 estudo mencionou aneurisma aorta, 1 estudo aterosclerose, 1 estudo dissecação da aorta, 4 estudos doença cardíaca coronária/ isquêmica; 1 estudo fibrilação ventricular, 1 estudo infarto agudo do miocárdio, 3 estudos isquemia cardiovascular, 1 estudo Morte cardíaca súbita e 15 estudos trataram a doença cardiovascular de forma genérica.

Tabela 1 - Detalhes dos estudos selecionados.

Estudo	País	Período estudo	Critérios TB	Doença cardiovascular (CID)	N casos (TAB)	N mortes	Taxa de morte	Conclusão
Angst et.al 2002	Suécia	1963 1997	CID-10	I516	220	59		Os resultados demonstram uma mortalidade aumentada para indivíduos bipolares em 58% em relação à população geral. Além dos suicídios, em bipolares, a morte por doenças cardiovasculares e todas as doenças vasculares foi significativamente elevada.
Angst et.al 2012	Suécia	1959 1963	CID-10	I516	220	66		O grupo com mania teve a maior SMR para mortes cardiovasculares.
Castagnini et.al 2013	Dinamarca	1969 1995	CID-10	I516	3200	5		Todas as categorias de causas naturais de morte aumentaram significativamente as SMRs, especialmente doenças endócrino-metabólicas, cardiovasculares, infecciosas, respiratórias e digestivas.
Callaghan et al. 2014	Suécia	1990 2005	CID-9	I714; I708; I71, I60 a I69, : I25	76.098	12.564		O estudo capturou um número substancial de mortes relacionadas ao tabaco entre indivíduos com transtorno bipolar. Os resultados mostram que houve excesso de mortalidade e que foram consideravelmente maiores no grupo de doenças respiratórias e cardiovasculares do que câncer.
Chen et al. 2020	China	2000 2016	CID-9	I461	46.490	467		O risco de morte cardíaca súbita é notavelmente alto em pacientes com transtorno bipolar ao longo da vida. Estratégias de prevenção específicas para indivíduos com transtorno bipolar são urgentemente necessárias.
Crump et al. 2013	EUA	2003 2009	CID-10	I25	6.618	1076		Neste grande estudo de coorte nacional, pacientes com transtorno bipolar morreram prematuramente de múltiplas causas, incluindo doenças cardiovasculares. No entanto, a mortalidade por doenças crônicas entre aqueles com diagnóstico médico precoce se aproximou da população em geral, sugerindo que uma melhor prestação de cuidados médicos primários pode efetivamente reduzir a mortalidade prematura entre pessoas com transtorno bipolar.
Das-Munshi et al. 2017	Reino Unido	2007 2014	CID-10	I516	5.041	409		Pessoas com doença mental grave têm mortalidade excessiva em relação à população em geral, independentemente da etnia. Entre aqueles com doença mental grave, algumas minorias étnicas têm mortalidade menor do que o grupo britânico branco, cujas razões merecem investigação mais aprofundada.

Fiedorowicz et.al 2009	EUA	1978 1981	DSM-IV	I516	435	33	Participantes com transtorno bipolar I podem enfrentar um risco maior de mortalidade cardiovascular do que aqueles com transtorno bipolar II. Essa diferença no risco de mortalidade cardiovascular pode refletir a carga de sintomas maníacos/hipomaníacos.
Fleetwood et. al 2021	Escócia	1991 2014	CID 10 e CID 9	I21	642	350	Há disparidades sustentadas em pacientes com transtornos mental grave na intervenção e prognóstico de infarto do miocárdio. Há uma necessidade urgente de entender e lidar com as razões para essas disparidades.
Hoertel et al. 2023	Alemanha	2010 2013	CID-10	I516	249	22	A esquizofrenia foi associada a uma mortalidade mais alta em comparação com TB ou TDM. As doenças cardiovasculares explicaram a maior parte desse excesso de mortalidade. As análises exploratórias sugeriram que os medicamentos psicotrópicos não influenciaram esse excesso de mortalidade, exceto os antidepressivos, que foram associados a uma diferença significativamente reduzida entre os grupos na mortalidade cardiovascular e por todas as causas.
Hayes et al. 2017	Alemanha	2000 2014	CID-10	I516	17.341	59	A lacuna de mortalidade entre indivíduos com transtornos bipolares e esquizofrenia e a população em geral está aumentando.
Hoang et al. 2011	Reino Unido	1999 2006	CID-9 e CID-10	I516	100.851	1,8	A carga total de mortes prematuras por causas naturais em pessoas com esquizofrenia ou transtorno bipolar é substancial. Há necessidade de melhor compreensão das razões para a lacuna persistente e crescente na mortalidade entre pacientes psiquiátricos que receberam alta e a população em geral, e de ação contínua para atingir os fatores de risco para causas naturais e não naturais de morte em pessoas com doença mental grave.
Jayatileke et.al 2017	Reino Unido	2007 2012	CID-10	I516	19.106	195	Causas naturais foram responsáveis por 79,2% dos anos de vida perdidos em mulheres com DMS e 78,6% em homens. Mortes por distúrbios circulatórios foram responsáveis por mais anos de vida perdidos em mulheres do que em homens (22,0% versus 17,4%, respectivamente).
Laursen et al. 2007	Dinamarca	1952 1986	CID-10	I516	11.648	1,58	Os 4 transtornos analisados comprovaram mortalidade excessiva, variando o padrão entre os transtornos. Houve excesso de mortalidade associado a transtorno mental em membro da família de primeiro grau, porém apenas parte foi explicada por esse processo.
Melo et al. 2022	Brazil	2000 2005	CID-10	I25	199.561	15.802	A mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com doença mental grave contribui para mais mortes em geral em comparação com outras causas (exceto morte por suicídio) devido à alta prevalência. A doença cardíaca isquêmica foi a de maior índice relativo para mortalidade excessiva.

Mohamed et.al 2019	EUA	2004 2014	CID-10	I516	41.362		Esquizofrenia e outras psicoses não orgânicas são os únicos subtipos de transtornos mentais graves associados a resultados clínicos adversos após infarto agudo do miocárdio. No entanto, todos os pacientes com transtornos mentais graves tiveram menos probabilidade de receber tratamento invasivo para infarto agudo do miocárdio, com o sexo feminino e o diagnóstico de esquizofrenia sendo os preditores mais fortes de tratamento conservador. Uma abordagem multidisciplinar entre psiquiatras e cardiologistas poderia melhorar os resultados dessa população de alto risco.
Nordentoft et al. 2013	Dinamarca, Finlândia e Suécia	2000 2006	CID 10 e CID 9	I516	40.138	2,7	Esses números alarmantes exigem ação para prevenir a alta mortalidade.
Piatt et al. 2010	EUA	1998 2004	CID-9 e CID-10	I516	649	198	Suicídio, câncer, acidentes, doença hepática e septicemia aumentaram a mortalidade prematura entre pessoas com doença mental grave e persistente.
Sharma et.al 1993	Reino Unido	1970 1987	DSM III	I516	472	57	Verificou-se maior mortalidade por suicídio, causas cardiovasculares e respiratórias na população com TB comparados aos controles. Morte em pessoas com TB foi associada a indivíduos: solteiros, com maior frequência e duração de admissões, um período de acompanhamento mais curto e eram menos propensos a receber tratamento com lítio.
Tsuang et.al 1980	EUA	1934 1944	CID-8	I516	100	24	Estudo prospectivo histórico que acompanhou esquizofrênicos, maníacos e depressivo. Houve um excesso significativo de mortes não naturais em todos os grupos diagnósticos em ambos os sexos, com exceção das mulheres maníacas. Este grupo, no entanto, mostrou um excesso significativo de mortes do sistema circulatório.
Westman et.al 2013	Suíça	1987 2006	CID 10 CID 9	I60-I69, I25, I490, I45-I49	17.101	2896	O número observado de mortes por doenças cardiovasculares em pacientes com transtornos bipolares foi quase duas vezes maior que o número esperado na população em geral, sugerindo que mais recursos são necessários para a prevenção dessas doenças neste grupo de pacientes.

Legenda: CIDs: Aneurisma Aorta: I714; Aterosclerose: I708; Dissecção da aorta: I71; Doença cardíaca coronária: I25; Doença cardíaca isquêmica: I25; Doença cardíaca reumática crônica: I099; Doença cerebrovascular: I60 a I69; Doença hipertensiva: I11; Doença vascular periférica: I73; Febre reumática aguda: I00-I02; Fibrilação ventricular: I490; Infarto agudo do miocárdio: I21; insuficiência cardíaca: I50; Isquemia cardiovascular: I25; Morte cardíaca súbita: I461. Doença cardiovascular não especificada: I516. Doenças do aparelho respiratório: J00-J99; Doenças vasculares: 170-179; Parada cardíaca: I46.

4. DISCUSSÃO

Muitos estudos recentes apontam a grande mortalidade por doenças cardiovasculares existente entre os indivíduos com transtorno bipolar quando comparados com a população geral. No entanto, em 1980, um estudo americano realizado com 100 bipolares já apontou uma mortalidade excessiva para doenças do sistema circulatório (infarto agudo do miocárdio, isquemia e doenças cerebrovasculares) em indivíduos com transtorno bipolar ⁹. Mais recentemente, em 2023, uma meta-análise composta por 678.353 indivíduos bipolares reafirmou essa estimativa apresentando um aumento de 1,76 vezes na mortalidade por doenças cardiovasculares neste grupo¹.

Dentro dos resultados do atual estudo, 15 estudos do total de 21 selecionados, abordaram de forma inespecífica a doença cardiovascular, os índices de excesso de mortalidade no grupo bipolar quando comparado à população geral na doença cardiovascular inespecífica variaram, em média, entre 1,5 a 2 vezes. Identificamos 6 estudos que abordam de forma específica as doenças cardiovasculares que contribuem para as taxas de mortalidade no transtorno bipolar.

Em relação à morte cardíaca súbita foi revelado uma razão de mortalidade de 4,18 entre indivíduos com transtorno bipolar (TB) e a população geral em uma coorte chinesa em 2020, se apresentando com um risco maior entre homens comparado às mulheres. Além disso, o risco de morte cardíaca súbita aumentava ao decorrer da idade em indivíduos com o transtorno bipolar ¹⁰.

Entre aneurisma/dissecção de aorta, doença isquêmica, doenças arteriais, demais doenças relacionadas ao uso de tabaco e aterosclerose, essa última se apresentou como a doença com maior razão de mortalidade entre TB e população saudável (2,3) seguido de doença cardíaca isquêmica (1,66) em uma amostra de 76.098 pacientes ¹¹.

No entanto, na doença cardíaca isquêmica, outros estudos apontaram um número ainda maior para essa diferença de mortalidade: cerca de 1,95 e 2,13 para homens e mulheres respectivamente ¹² e 1,83 para ambos os sexos em

outro estudo de 2013 ¹³, além de indiciar uma mortalidade duas vezes maior que a população geral após 5 anos de infarto agudo do miocárdio ¹⁴.

A doença coronariana aguda (1,95) e a fibrilação atrial/parada cardíaca (1,85) também revelaram uma taxa de mortalidade excessiva quando comparado com a população geral ¹³.

Ao que diz respeito ao subtipo de bipolaridade (I e II) há indícios que mostram diferenças significativas na mortalidade por doenças cardiovasculares entre os dois subgrupos. Aparentemente o subtipo I contém mais um risco mais que dobrado de morte cardiovascular quando comparado com o subtipo II claramente evidenciados em um estudo com 435 paciente bipolares entre 1978 e 1981 ¹⁵.

Há muitos fatores indicados pela literatura para explicar essas altas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares, especialmente àquelas que contribuem de forma mais ampla para tais resultados como a aterosclerose, isquemia e infarto agudo do miocárdio.

Os estudos selecionados apontaram que o transtorno bipolar pode contribuir para comportamentos pouco saudáveis ligados a dietas calóricas, tabagismo, sedentarismo e alcoolismo que juntas predispõem o indivíduo ao desenvolvimento de doenças metabólicas que, podem então, contribuir para o surgimento de doenças cardiovasculares ¹⁶.

Uma combinação de neurolépticos, usados para o tratamento de bipolaridade, pode aumentar as mortes cardiovasculares em mais de 2 vezes em indivíduos com TB ¹⁷.

Além disso, ao que diz respeito as taxas de internação hospitalar, pacientes com TB apresentaram taxas ligeiramente maiores para doenças cardiovasculares (DCV) em relação à população geral, apesar de sua mortalidade cardiovascular ser duas vezes maior, sugerindo fortemente que a DCV é subtratada em pacientes bipolares quando comparados à população em geral ¹³.

No entanto há uma fraca associação entre TB e mortalidade por doenças crônicas (como hipertensão e doença cardíaca isquêmica) quando há o diagnóstico precoce dessas condições, sugerindo que o diagnóstico e o

tratamento médico oportunos podem efetivamente reduzir a mortalidade entre pacientes com transtorno bipolar para se aproximar da população em geral ¹².

Limitações

No estudo deve ser interpretado à luz de algumas limitações. A primeira delas é em relação a base de dados disponíveis utilizadas para o estudo. Houve a concentração do estudo em apenas três plataformas de busca (Pubmed, Web of Science e Embase).

Adicionalmente, houveram estudos selecionados que não trataram os indivíduos bipolares de forma isolada, mas associados a outros distúrbios psiquiátricos como esquizofrenia e depressão não permitindo que houvesse uma avaliação detalhada, única e exclusiva do transtorno bipolar.

Em outras ocasiões nos deparamos com causas genéricas de doenças cardiovasculares sem maiores especificações sobre o subtipo da doença cardiovascular envolvida nas taxas de mortalidade o que limitou nos dizer com maior precisão a contribuição das causas de doenças cardiovasculares no TB.

No estudo desenvolvido por Lee YB em 2014, há especificações de uma ampla gama de doenças cardiovasculares, no entanto a avaliação de mortalidade não segue o padrão das especificações e se concentra apenas na mortalidade por doenças cardiovasculares de forma genérica ¹⁸.

Todavia, foi possível abordar, mesmo que de forma limitada, porém rara, algumas causas de doenças cardiovasculares que estão envolvidas nas altas taxas de mortalidade em TB e correlacionar com fatores predisponentes já anteriormente relatados pela literatura.

5. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a revisão sistemática apresentada há um excesso de mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos com transtorno bipolar. As principais doenças envolvidas são morte súbita cardíaca, aterosclerose e doença cardíaca isquêmica. No entanto, mais estudos sobre as sub causas das doenças cardiovasculares se fazem necessários para que haja afirmações estatisticamente mais confiáveis sobre o tema. Além disso, é necessário que

medidas sejam tomadas para combater os principais fatores que elevam a mortalidade cardiovascular em bipolares como o combate ao sedentarismo e tabagismo, o desenvolvimento de mais estudos sobre neurolépticos e outros fármacos que podem apresentar efeitos negativos sobre a saúde do coração, e a criação de políticas públicas voltadas para o diagnóstico e tratamento precoce das doenças cardíacas.

6. REFERÊNCIAS

1. Biazus TB, Beraldi GH, Tokeshi L, Rotenberg L de S, Dragioti E, Carvalho AF, et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Oct 28];28(6):2508–24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491460/>
2. GOLDSTEIN, B. I. et al. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disorders*, v. 11, n. 6, p. 657–662, set. 2009.
3. Vancampfort D, Firth J, Schuch F, Rosenbaum S, De Hert M, Mugisha J, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Sep;201:145–52.
4. ROTH, G. A.; MENSAH, G. A.; JOHNSON, C. O.; ADDOLORATO, G. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*, 76, n. 25, p. 2982-3021, Dec 22 2020.
5. AYERBE, L.; FORGNONE, I.; ADDO, J.; SIGUERO, A. *et al.* Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 225, p. 665-670, Jan 1 2018
6. AYERBE, L.; FORGNONE, I.; FOGUET-BOREU, Q.; GONZALEZ, E. *et al.* Disparities in the management of cardiovascular risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 48, n. 16, p. 2693-2701, Dec 2018.
7. Chan JKN, Tong CHY, Wong CSM, Chen EYH, Chang WC. Life expectancy and years of potential life lost in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2022 Feb 21;1–10.
8. M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *bmj*, 372.
9. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Causas de morte na esquizofrenia e na maníaco-depressão. *Jornal Britânico de Psiquiatria*. Março de 1980;136(3):239–42.

10. Chen PH, Tsai SY, Pan CH, Chang HM, Chen YL, Su SS, et al. Incidência e fatores de risco de morte súbita cardíaca no transtorno bipolar ao longo da vida. *Jornal de Transtornos Afetivos* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado em 6 de junho de 2022];274:210–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032720301269>
11. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Padrões de mortalidade relacionada ao tabaco entre indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia, transtorno bipolar ou depressão. *Jornal de Pesquisa Psiquiátrica*. Janeiro de 2014;48(1):102–10.
12. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidades e Mortalidade no Transtorno Bipolar. *Psiquiatria JAMA*. 1 de setembro de 2013;70(9):931.
13. Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Ösby U. Mortalidade cardiovascular no transtorno bipolar: um estudo de coorte de base populacional na Suécia. *BMJ aberto*. 2013;3(4):e002373.
14. Fleetwood K, Wild SH, Smith DJ, Mercer SW, Licença K, Sudlow CLM, et al. Doença mental grave e mortalidade e revascularização coronária após infarto do miocárdio: um estudo de coorte retrospectivo. *Medicina BMC*. 2021 22 de março;19(1).
15. Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J, Leon AC, Li C, Rice JP, et al. Carga de sintomas maníacos/hipomaníacos e mortalidade cardiovascular no transtorno bipolar. *Medicina Psicossomática*. Julho de 2009;71(6):598–606.
16. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Aumento da mortalidade entre pacientes internados com transtornos psiquiátricos graves. *O Jornal de Psiquiatria Clínica*. 15 de junho de 2007;68(06):899–907.
17. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortalidade de pacientes com transtornos de humor: acompanhamento ao longo de 34–38 anos. *Jornal de Transtornos Afetivos*. abril de 2002;68(2-3):167–81
18. Lee YB, Kim H, Lee J, Kang D, Kim G, Jin SM, et al. Transtorno bipolar e o risco de doenças cardiometabólicas, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas: um estudo de coorte correspondente de base populacional na Coreia do Sul. *Relatórios científicos* [Internet]. Verão de 2024;14(1):1932. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38253603/>
19. Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A. Excesso de mortalidade de transtornos psicóticos agudos e transitórios: comparação com transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia. *Acta Psiquiátrica Escandinavica*. 20 de janeiro de 2013;128(5):370–5.
20. Das-Munshi J, Chang CK, Dutta R, Morgan C, Nazroo J, Stewart R, et al. Etnia e excesso de mortalidade em doenças mentais graves: um estudo de coorte. *A Psiquiatria Lancet*. Maio de 2017;4(5):389–99.
21. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Sandra Abou Kassm, Bami B, Olfson M, Rezaei K, et al. Excesso de mortalidade e suas causas entre idosos com esquizofrenia versus aqueles com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior: um estudo multicêntrico prospectivo de 5 anos. *Arquivos Europeus de Psiquiatria e Neurociência Clínica*. 31 de janeiro de 2024;

22. Hayes JF, Marston L, Walters K, King MB, Osborn DPJ. Lacuna de mortalidade para pessoas com transtorno bipolar e esquizofrenia: estudo de coorte baseado no Reino Unido 2000–2014. *Jornal Britânico de Psiquiatria* [Internet]. Setembro de 2017;211(3):175–81. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/mortality-gap-for-people-with-bipolar-disorder-and-schizophrenia-ukbased-cohort-study-20002014/2A65056E571CD8F1E66249DF01BFAF5A>
23. Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortalidade após alta hospitalar para pessoas com esquizofrenia ou transtorno bipolar: estudo retrospectivo de estatísticas de episódios hospitalares ingleses, 1999-2006. *BMJ* [Internet]. 13 de setembro de 2011 [citado em 19 de dezembro de 2019];343(13 de setembro):d5422–2. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5422>
24. Jayatilleke N, Hayes RD, Dutta R, Shetty H, Hotopf M, Chang CK., et al. Contribuições de causas específicas de morte para a perda de esperança de vida em doenças mentais graves. *Psiquiatria Europeia*. Junho de 2017;43:109–15.
25. 1.Melo APS, Dippenaar IN, Johnson SC, Weaver ND, Acurcio F de A, Malta DC, et al. Mortalidade por todas as causas e por causas específicas entre pessoas com doença mental grave no sistema público de saúde do Brasil, 2000–15: um estudo retrospectivo. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 1º de outubro de 2022;9(10):771–81. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(22\)00237-1/fulltext#back-bib28](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(22)00237-1/fulltext#back-bib28)
26. Mohamed MO, Rashid M, Farooq S, Siddiqui N, Parwani P, Shiers D, et al. Infarto agudo do miocárdio em doenças mentais graves: prevalência, resultados clínicos e processo de atendimento em hospitalizações nos EUA. *Jornal Canadense de Cardiologia*. Julho de 2019;35(7):821–30.
27. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Excesso de mortalidade, causas de morte e expectativa de vida em 270.770 pacientes com início recente de transtornos mentais na Dinamarca, Finlândia e Suécia. Burne T, editor. *PLoS UM*. 25 de janeiro de 2013;8(1):e55176.
28. Piatt EE, Munetz MR, Ritter C. Um exame de mortalidade prematura entre falecidos com doenças mentais graves e na população em geral. *Serviços Psiquiátricos*. Julho de 2010;61(7):663–8.
29. Sharma R, Markar HR. Mortalidade em transtorno afetivo. *Jornal de Transtornos Afetivos* [Internet]. junho de 1994 [citado em 6 de novembro de 2019];31(2):91–6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165032794901120>

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado APENDICITE AGUDA DURANTE O TERCEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ: COMPLICAÇÕES E MANEJO CLÍNICO realizado pelo(s) aluno(s) Mel Boldrim Zimmer, Roberta Leiva Simone e Sofia de Andrade está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Claudio Zambotti

Mel Boldrim Zimmer
Roberta Leiva Simone
Sofia de Andrade

**APENDICITE AGUDA DURANTE O TERCEIRO TRIMESTRE DA
GRAVIDEZ: COMPLICAÇÕES E MANEJO CLÍNICO**

São Paulo

2024

APENDICITE AGUDA DURANTE O TERCEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ: COMPLICAÇÕES E MANEJO CLÍNICO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Zambotti

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

Z66a	Zimmer, Mel Boldrim Apendicite aguda durante o terceiro trimestre da gravidez: complicações e manejo clínico / Mel Boldrim Zimmer, Roberta Leiva Simone, Sofia de Andrade. - 2024. 18 p. : il., P&B. Orientador: Prof. Dr. Claudio Zambotti. TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024. Bibliografia incluída. 1. Apendicite. 2. Gestação. 3. Terceiro trimestre da gravidez. I. Simone, Roberta Leiva. II. Andrade, Sofia de. III. Zambotti, Claudio. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título. CDD 616.34

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Mel Boldrim Zimmer

Roberta Leiva Simone

Sofia de Andrade

APENDICITE AGUDA DURANTE O TERCEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ: COMPLICAÇÕES E MANEJO CLÍNICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Zambotti

São Paulo, 22 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Claudio Zambotti

Orientador

Prof. Dr. Maria Clara Rodrigues

Avaliador

Prof. Dr. Igor Renato Louro Bruno de Abreu

Avaliador

Conceito Final

Mel Boldrim Zimmer, Roberta Leiva Simone, Sofia de Andrade, Claudio Zambotti. *APENDICITE AGUDA DURANTE O TERCEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ: COMPLICAÇÕES E MANEJO CLÍNICO*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A apendicite é uma das emergências cirúrgicas não obstétricas mais comuns durante a gravidez, com uma incidência de aproximadamente 1 em cada 1500 gestantes. Essa condição é mais prevalente durante os dois primeiros trimestres, com a perfuração apendicular sendo a complicação mais comum, presente em 55% dos casos em gestantes e aumentando conforme a idade gestacional. Os sintomas apresentados pelas pacientes grávidas são variados. No primeiro e segundo trimestres, eles são semelhantes aos apresentados por não gestantes. No entanto, durante o terceiro trimestre, podem ocorrer sintomas atípicos devido ao grande crescimento uterino e à alteração da anatomia abdominal. Assim, quanto maior a idade gestacional, mais difícil é o diagnóstico de apendicite aguda, o que leva a um atraso diagnóstico e a maiores complicações materno-fetais.

METODOLOGIA: Revisão bibliográfica, utilizando artigos das bases de dados PubMed e Scielo. A população de interesse são gestantes diagnosticadas com apendicite aguda, com foco no terceiro trimestre gestacional. A pesquisa abrangeu o período de 2011 a setembro de 2023, utilizando os descritores "Apendicite", "Gestação" e "Terceiro trimestre da gravidez" em português, inglês e espanhol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: O melhor método diagnóstico para a apendicite durante a gestação é a Ressonância Magnética devido a sua alta especificidade e nula exposição à radiação ionizante. Durante a gravidez, a ultrassonografia se torna inviável devido às altas chances de não visualizar o apêndice. O tratamento padrão da apendicite aguda é a apendicectomia, que pode ser realizada tanto por via laparoscópica quanto aberta. Durante o terceiro trimestre, ainda há dúvidas de qual técnica é preferível. A laparoscopia, apesar de ter diversas vantagens, pode apresentar algumas complicações durante a gravidez, como danos ao útero gravídico e intolerância fetal ao pneumoperitônio, o que pode levar a acidose fetal e diminuição do retorno venoso materno, com consequente redução do fluxo sanguíneo fetal. Para diminuir os desfechos adversos laparoscópicos, é aconselhável iniciar a apendicectomia com a técnica de entrada aberta de Hasson, com a pressão pneumoperitoneal não excedendo 10-12mm e com o tempo cirúrgico máximo de 60 minutos, além da mesa cirúrgica posicionada entre 15-30 graus. As principais complicações da apendicite durante a gestação são o rompimento do apêndice, morte fetal, abortamento, parto prematuro e peritonite. Em quadros de peritonite e abscesso peritoneal, a incidência de perda fetal e de trabalho de parto prematuro aumentam. Além disso, abscessos e formação de aderências consequentes pela ruptura do órgão podem dificultar o desenvolvimento de gestações futuras.

CONCLUSÃO: Em suma, conclui-se que o terceiro trimestre gestacional apresenta uma maior incidência de emergência cirúrgica devido a alterações anatômicas abdominais significativas, que dificultam e atrasam o diagnóstico clínico, resultando em uma taxa mais elevada de complicações. Os melhores métodos diagnósticos são a ressonância magnética e a laparoscopia diagnóstica. Quanto à técnica operatória, é essencial a realização de novos ensaios prospectivos

randomizados para determinar a melhor opção cirúrgica para gestantes, especialmente durante o terceiro trimestre.

Palavras-chave: Apendicite. Gestação. Terceiro trimestre da gravidez

ABSTRACT

BACKGROUND: Appendicitis is one of the most common non-obstetric surgical emergencies during pregnancy, with an incidence of approximately 1 in every 1500 pregnant women. This condition is more prevalent during the first two trimesters, with appendiceal perforation being the most common complication, present in 55% of cases in pregnant women and increasing with gestational age. The symptoms presented by pregnant patients are varied. In the first and second trimesters, they are similar to those presented by non-pregnant women. However, during the third trimester, atypical symptoms may occur due to significant uterine growth and changes in abdominal anatomy. Thus, the greater the gestational age, the more difficult it is to diagnose acute appendicitis, leading to diagnostic delays and increased maternal-fetal complications.

METHODOLOGY: Literature review, using articles from the PubMed and Scielo databases. The population of interest is pregnant women diagnosed with acute appendicitis, focusing on the third trimester of pregnancy. The research covered the period from 2011 to September 2023, using the descriptors "Appendicitis," "Pregnancy," and "Third trimester of pregnancy" in Portuguese, English, and Spanish.

RESULTS AND DISCUSSION: The best diagnostic method for appendicitis during pregnancy is Magnetic Resonance Imaging (MRI) due to its high specificity and zero exposure to ionizing radiation. During pregnancy, ultrasound becomes unfeasible due to the high chances of not visualizing the appendix. The standard treatment for acute appendicitis is appendectomy, which can be performed either laparoscopically or through an open approach. During the third trimester, there is still uncertainty about which technique is preferable. Although laparoscopy has several advantages, it can present some complications during pregnancy, such as damage to the gravid uterus and fetal intolerance to pneumoperitoneum, which can lead to fetal acidosis and decreased maternal venous return, consequently reducing fetal blood flow. To minimize adverse laparoscopic outcomes, it is recommended to start the appendectomy with the open Hasson entry technique, with pneumoperitoneal pressure not exceeding 10-12mm and a maximum surgical time of 60 minutes, in addition to positioning the surgical table between 15-30 degrees. The main complications of appendicitis during pregnancy include appendix rupture, fetal death, miscarriage, preterm labor, and peritonitis. In cases of peritonitis and peritoneal abscess, the incidence of fetal loss and preterm labor increases. Furthermore, abscesses and adhesions resulting from organ rupture may complicate the development of future pregnancies.

CONCLUSION: In summary, it is concluded that the third trimester of pregnancy presents a higher incidence of surgical emergencies due to significant abdominal anatomical changes, which hinder and delay clinical diagnosis, resulting in a higher rate of complications. The best diagnostic methods are Magnetic Resonance Imaging (MRI) and diagnostic laparoscopy. Regarding the surgical technique, it is essential to conduct new randomized prospective trials to determine the best surgical option for pregnant women, especially during the third trimester.

Keywords: Appendicitis. Pregnancy. Pregnancy trimester, third

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 METODOLOGIA	16
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	22

MODELO PARA ELABORAÇÃO E FORMATAÇÃO DE ARTIGOS MODEL FOR PREPARATION AND FORMAT OF SCIENTIFIC PAPERS

ZIMMER, Mel Boldrim¹

SIMONE, Roberta Leiva²

DE ANDRADE, Sofia³

ZAMBOTTI, Claudio⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: A apendicite é uma das emergências cirúrgicas não obstétricas mais comuns durante a gravidez, com uma incidência de aproximadamente 1 em cada 1500 gestantes. Essa condição é mais prevalente durante os dois primeiros trimestres, com a perfuração apendicular sendo a complicação mais comum, presente em 55% dos casos em gestantes e aumentando conforme a idade gestacional. Os sintomas apresentados pelas pacientes grávidas são variados. No primeiro e segundo trimestres, eles são semelhantes aos apresentados por não gestantes. No entanto, durante o terceiro trimestre, podem ocorrer sintomas atípicos devido ao grande crescimento uterino e à alteração da anatomia abdominal. Assim, quanto maior a idade gestacional, mais difícil é o diagnóstico de apendicite aguda, o que leva a um atraso diagnóstico e a maiores complicações materno-fetais.

METODOLOGIA: Revisão bibliográfica, utilizando artigos das bases de dados PubMed e Scielo. A população de interesse são gestantes diagnosticadas com apendicite aguda, com foco no terceiro trimestre gestacional. A pesquisa abrangeu o período de 2011 a setembro de 2023, utilizando os descritores "Apendicite", "Gestação" e "Terceiro trimestre da gravidez" em português, inglês e espanhol. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O melhor método diagnóstico para a apendicite durante a gestação é a Ressonância Magnética devido a sua alta especificidade e nula exposição à radiação ionizante. Durante a gravidez, a ultrassonografia se torna inviável devido às altas chances de não visualizar o apêndice. O tratamento padrão da apendicite aguda é a apendicectomia, que pode ser realizada tanto por via laparoscópica quanto aberta. Durante o terceiro trimestre, ainda há dúvidas de qual técnica é preferível. A laparoscopia, apesar de ter diversas vantagens, pode apresentar algumas complicações durante a gravidez, como danos ao útero gravídico e intolerância fetal ao pneumoperitônio, o que pode levar a acidose fetal e diminuição do retorno venoso materno, com consequente redução do fluxo sanguíneo fetal. Para diminuir os desfechos adversos laparoscópicos, é aconselhável iniciar a apendicectomia com a técnica de entrada aberta de Hasson, com a pressão pneumoperitoneal não excedendo 10-12mm e com o

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. zmel@estudante.unisa.br

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. jroberta2@estudante.unisa.br

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. msofia@estudante.unisa.br

⁴ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – czambotti@gmail.com

tempo cirúrgico máximo de 60 minutos, além da mesa cirúrgica posicionada entre 15-30 graus. As principais complicações da apendicite durante a gestação são o rompimento do apêndice, morte fetal, abortamento, parto prematuro e peritonite. Em quadros de peritonite e abscesso peritoneal, a incidência de perda fetal e de trabalho de parto prematuro aumentam. Além disso, abscessos e formação de aderências consequentes pela ruptura do órgão podem dificultar o desenvolvimento de gestações futuras. **CONCLUSÃO:** Em suma, conclui-se que o terceiro trimestre gestacional apresenta uma maior incidência de emergência cirúrgica devido a alterações anatômicas abdominais significativas, que dificultam e atrasam o diagnóstico clínico, resultando em uma taxa mais elevada de complicações. Os melhores métodos diagnósticos são a ressonância magnética e a laparoscopia diagnóstica. Quanto à técnica operatória, é essencial a realização de novos ensaios prospectivos randomizados para determinar a melhor opção cirúrgica para gestantes, especialmente durante o terceiro trimestre.

Palavras-chave: Apendicite. Gestação. Terceiro trimestre da gravidez

ABSTRACT

BACKGROUND: Appendicitis is one of the most common non-obstetric surgical emergencies during pregnancy, with an incidence of approximately 1 in every 1500 pregnant women. This condition is more prevalent during the first two trimesters, with appendiceal perforation being the most common complication, present in 55% of cases in pregnant women and increasing with gestational age. The symptoms presented by pregnant patients are varied. In the first and second trimesters, they are similar to those presented by non-pregnant women. However, during the third trimester, atypical symptoms may occur due to significant uterine growth and changes in abdominal anatomy. Thus, the greater the gestational age, the more difficult it is to diagnose acute appendicitis, leading to diagnostic delays and increased maternal-fetal complications.

METHODOLOGY: Literature review, using articles from the PubMed and Scielo databases. The population of interest is pregnant women diagnosed with acute appendicitis, focusing on the third trimester of pregnancy. The research covered the period from 2011 to September 2023, using the descriptors "Appendicitis," "Pregnancy," and "Third trimester of pregnancy" in Portuguese, English, and Spanish.

RESULTS AND DISCUSSION: The best diagnostic method for appendicitis during pregnancy is Magnetic Resonance Imaging (MRI) due to its high specificity and zero exposure to ionizing radiation. During pregnancy, ultrasound becomes unfeasible due to the high chances of not visualizing the appendix. The standard treatment for acute appendicitis is appendectomy, which can be performed either laparoscopically or through an open approach. During the third trimester, there is still uncertainty about which technique is preferable. Although laparoscopy has several advantages, it can present some complications during pregnancy, such as damage to the gravid uterus and fetal intolerance to pneumoperitoneum, which can lead to fetal acidosis and decreased maternal venous return, consequently reducing fetal blood flow. To minimize adverse laparoscopic outcomes, it is recommended to start the

appendectomy with the open Hasson entry technique, with pneumoperitoneal pressure not exceeding 10-12mm and a maximum surgical time of 60 minutes, in addition to positioning the surgical table between 15-30 degrees. The main complications of appendicitis during pregnancy include appendix rupture, fetal death, miscarriage, preterm labor, and peritonitis. In cases of peritonitis and peritoneal abscess, the incidence of fetal loss and preterm labor increases. Furthermore, abscesses and adhesions resulting from organ rupture may complicate the development of future pregnancies. **CONCLUSION:** In summary, it is concluded that the third trimester of pregnancy presents a higher incidence of surgical emergencies due to significant abdominal anatomical changes, which hinder and delay clinical diagnosis, resulting in a higher rate of complications. The best diagnostic methods are Magnetic Resonance Imaging (MRI) and diagnostic laparoscopy. Regarding the surgical technique, it is essential to conduct new randomized prospective trials to determine the best surgical option for pregnant women, especially during the third trimester.

Keywords: Appendicitis. Pregnancy. Pregnancy trimester, third

1 INTRODUÇÃO

O apêndice vermiforme corresponde a um divertículo intestinal que nasce do ceco, tendo sua origem no ponto de encontro das tênias do cólon. É considerado um segmento do intestino grosso que possui uma variação de comprimento em cada indivíduo e que em sua maioria, se encontra localizado intraperitonealmente no quadrante inferior direito do abdômen^{1, 2}. Já a apendicite é a inflamação dessa projeção tubular, sendo uma causa muito comum de dor abdominal aguda, com incidência de 7% ao longo da vida, sendo discretamente mais elevada em homens³.

Foram registradas cerca de 326.000 apendicectomias nos Estados Unidos da América em 2007, até 235.000 apendicectomias no Reino Unido entre os anos de 2007 a 2012 e por volta de 135.000 apendicectomias anuais na Alemanha¹. A etiologia da apendicite é incerta, porém a principal hipótese é que ela é formada devido à obstrução da luz apendicular cecal. A obstrução pode ter diversas causas, incluindo hiperplasia linfoide (relacionado à infecções e inflamações, como na Doença Inflamatória Intestinal e na Doença de Crohn), fecálitos, corpos estranhos e processos neoplásicos. Dessa maneira, a obstrução faz com que o muco produzido pelas células caliciformes da região seja incapaz de ser liberado, aumentando a pressão intraluminal, além de favorecer o crescimento bacteriano no local^{3, 1}.

Em suma, a apendicite aguda é uma das emergências cirúrgicas não-obstétricas mais comuns durante a gravidez, sendo consequentemente o motivo mais frequente para intervenção de emergência. A incidência relatada é de aproximadamente 1:1500 gestantes^{4, 5, 2}, representando uma incidência global de 0,05 a 0,2%⁶. A média de idade de mulheres grávidas com apendicite aguda diagnosticada foi de 20-30 anos. Ainda assim, também foi evidenciado uma incidência relevante entre mulheres acima dos 30 anos de idade, provavelmente devido ao aumento do número de casamentos tardios e de gestações em mulheres mais velhas⁷. Achados na literatura sugerem que a prevalência da apendicite em mulheres grávidas e não grávidas seja a mesma, apesar de haver um estudo que relacione as alterações fisiológicas e imunológicas da gravidez como um fator protetor no desenvolvimento dessa patologia, principalmente durante o terceiro trimestre gestacional, pois

mulheres nesse período apresentam fatores protetores como uma diminuição na inflamação crônica mediada pelas células T-helper tipo 1/ TH1. Ademais, a presença de hormônios sexuais femininos também se mostrou inversamente proporcional aos casos de apendicite apesar de sua comprovação como efeito protetor não ser totalmente evidente⁸.

A apendicite aguda na gravidez é mais prevalente durante os dois primeiros trimestres, sendo a incidência no primeiro trimestre de até 36%, no segundo de até 60% e no terceiro trimestre de até 33%. A perfuração apendicular é a complicação mais comum de apendicite e está presente em até 55% dos casos em gestantes, aumentando conforme a idade gestacional, em comparação a taxa de 18% em mulheres não gestantes^{4, 9}. Esse quadro pode trazer complicações maternas e fetais graves, sendo o risco de complicações proporcional ao atraso no diagnóstico, o que é comum devido ao quadro atípico dessa patologia em mulheres grávidas^{7, 10}.

Os sintomas apresentados pelas pacientes grávidas com apendicite aguda dependem da idade gestacional. Durante o primeiro e segundo trimestre, o quadro clínico pode se assemelhar ao esperado em pacientes não-gestantes, o qual é caracterizado por dor abdominal aguda iniciada no epigástrio ou região periumbilical/ mesogástrio que se irradia para a fossa ilíaca direita, além de febre, vômitos e náuseas¹¹. Entretanto, o diagnóstico da apendicite pode permanecer ofuscado por esses sintomas, uma vez que estes já ocorrem de forma isolada e frequente durante a gestação em si. Nesse sentido, é de suma importância realizar além da descompressão brusca no ponto de McBurney, o sinal de Alder para diferenciar a dor uterina de uma dor extrauterina¹². Dessa forma, palpa-se o local da dor em decúbito dorsal e posteriormente em decúbito lateral esquerdo, se houver deslocamento, é possível que o quadro esteja mais relacionado com o processo uterino, já se a dor permanecer em local fixo, é mais indicativo de apendicite.

Além disso, o crescimento uterino ao decorrer da gestação, principalmente no terceiro trimestre, altera a anatomia abdominal e dessa forma, modifica a localização normal do apêndice, o qual pode estar em até 80% dos casos, situado na região subcostal direita¹¹. Portanto, nesse período, devido às variações anatômicas que implicam em diferentes formas de

evolução da apendicite¹³, os sintomas são atípicos e a dor abdominal pode apresentar-se de forma generalizada com sinais de reação peritoneal, sendo eles o sinal de Blumberg 53,8%, Rovsing 46,2% e Giordano 7,7%¹⁴.

Já a leucocitose, visualizada através do hemograma completo, só possui valor diagnóstico quando acompanhada de desvio à esquerda, diminuição ou ausência de eosinófilos e presença de granulações tóxicas, pois a contagem de leucócitos também está mais aumentada durante o terceiro trimestre, chegando até 16.900 células/ mL^{14,12}.

Sendo assim, é de se esperar que a partir do sétimo mês, o diagnóstico clínico da apendicite aguda seja mais difícil e devido ao seu atraso, cause mais complicações materno-fetais. Nesse sentido, a contínua inflamação pode levar a casos graves de apendicite perfurada. Essa intercorrência é considerada a mais frequente na gestante e gera contaminação da cavidade peritoneal com pus e/ou fezes, podendo causar um quadro de peritonite, infecção generalizada e até mesmo óbito materno¹. Grandes pesquisas realizadas nos Estados Unidos da América e no Reino Unido evidenciaram que a apendicite complicada representa até 24,4% das cirurgias gerais realizadas em 2007. Além disso, as principais complicações fetais relacionadas ao processo inflamatório intenso são o índice elevado de parto pré-termo e o aborto espontâneo^{15, 12}.

O objetivo geral deste estudo é de buscar compreender o manejo clínico e as principais complicações da apendicite aguda durante a gravidez, principalmente no terceiro trimestre gestacional. Além disso, os objetivos específicos são debater sobre a dificuldade diagnóstica da gestante com apendicite aguda, verificando os principais pontos de vantagem e desvantagem dos métodos atuais, avaliar as opções de tratamento durante o terceiro trimestre gestacional e a sua aplicabilidade para cada caso e identificar as consequências da apendicite tanto para a mãe quanto para o feto, explorando os riscos e possíveis prognósticos.

2 METODOLOGIA

Revisão bibliográfica, na qual foram usados como fontes de pesquisa artigos vindos da base de dados PubMed e Scielo. A população de interesse são gestantes diagnosticadas com apendicite aguda, com foco especial no terceiro trimestre gestacional. O espaço temporal da pesquisa foi entre 2011 e setembro de 2023, quando a busca foi realizada. A seleção foi restrita pelos descritores "Apendicite", "Gestação" e "Terceiro trimestre da gravidez", nos idiomas português, inglês e espanhol.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tratando do diagnóstico, foi apresentado a dificuldade clínica durante a gestação, uma vez que os sintomas e a anatomia de uma gestante se tornam discrepantes do quadro conhecido da apendicite aguda. Além disso, foi notado que a abordagem cirúrgica após confirmação de diagnóstico apenas clínico apresentou uma incidência de apendicectomias negativas alta de 23-37% dos casos, tendo um maior prejuízo a gestante e o feto¹⁶. Apesar do elemento de dificuldade durante o diagnóstico clínico no quadro da apendicite em gestantes, o uso de escores como o de Ohmann ainda se faz presente na avaliação diagnóstica tanto de gestantes como na população geral apesar de sinais como o de Rovsing e Psoas serem ineficazes em gestantes. Estatisticamente o aparecimento do quadro clínico típico em gestantes é de 50 a 60% dos casos¹⁰.

O surgimento de novas modalidades diagnósticas para o quadro sugerem que o uso de tomografias computadorizadas (TC), ressonâncias magnéticas (MRI) e laparoscopias diagnósticas, são possíveis aliados para a investigação do quadro apesar dos poucos dados disponíveis a respeito da preocupação em relação à radiação ou segurança destes métodos para o feto e a gestante além da dificuldade de disponibilidade destes equipamentos em hospitais menores e regionais, levando a necessidade, em muitos casos, de transferência e adiamento do diagnóstico.

Outra forma diagnóstica muito utilizada principalmente nos EUA como ferramenta inicial de pronta entrega disponível é a ultrassonografia, apesar disso seus dados são geralmente inconclusivos por fatores como a habilidade do operador, resolução intrínseca e o físico do paciente principalmente nas últimas semanas de gestação¹⁷. Ainda tratando de sinais diagnósticos da apendicite gestacional temos o exemplo do aparecimento de piúria em 10 a 20% dos casos podendo ser contaminante com bacteriúria sintomática ou assintomática, a presença da leucocitose (apesar de não ser uma métrica totalmente confiável devido seus níveis fisiológicos da gestação) e a elevação da proteína C-reativa (CRP), estes exames caracterizariam a tríade de fechamento diagnóstico dos exames laboratoriais em pessoas não gestantes,

entretanto no caso de pacientes grávidas estas métricas podem se tornar pouco específicas ao diagnóstico do caso, sendo deste modo pouco efetivas.

Recentemente também foi estudado o diagnóstico preciso por meio do aparecimento da neutrofilia nos exames de gestantes com suspeita de AA (apendicite aguda) sendo a contagem de neutrófilos maior que 70% um indicativo para valor preditivo de 100% negativo para apendicite¹⁸.

Pôde-se concluir que o diagnóstico da AA na gestação apesar de dificultado por características fisiológicas e anatômicas, pode ser feito principalmente por exames de imagem como a Ressonância Magnética devido seu maior nível de especificidade (97,9%) e nula exposição a radiação ionizada pela mãe e feto, a ultrassonografia apesar de ser a primeira escolha de exame de imagem por sua rapidez e facilidade acaba se torna inviável devido a probabilidade de 97% de não visualizar o apêndice em mulheres gestantes¹⁶, exames laboratoriais e exames físicos que apesar de pouco específicos para o caso podem ajudar no descarte de diagnósticos diferenciais do paciente.

O tratamento padrão da apendicite aguda tanto em gestantes como em não gestantes é a apendicectomia. Esse procedimento deve ser realizado de maneira mais precoce possível, através de laparotomia ou laparoscopia. Nos dois primeiros trimestres gestacionais é recomendado a realização da cirurgia a partir de videolaparoscopia, uma vez que o útero gravídico se estende apenas até a região umbilical e ainda não há tantas dificuldades técnicas. Já durante o terceiro trimestre da gravidez, ainda não há evidências claras de qual técnica operatória é preferível, tendo em vista a extensa variação anatômica abdominal que ocorre durante esse período¹⁹.

A apendicectomia laparoscópica é uma ótima opção diante a um quadro de apendicite aguda durante a gestação, já que leva a uma recuperação pós operatória mais rápida e com menos dor, além de ser uma opção menos propícia a infecções externas. A laparoscopia favorece a rápida retomada do trânsito intestinal, a mobilização precoce (o que diminui os riscos tromboembólicos) e a redução de complicações relacionadas a ferida incisional (hematomas, seromas e deiscências), como é o caso da cirurgia aberta¹⁰. A laparoscopia também é menos irritativa ao útero, uma vez que ela expõe o

órgão a menos manipulação que a laparotomia. Em alguns casos, devido às alterações anatômicas gestacionais, a incisão realizada no ponto de Mcburney pela laparotomia pode não ser bem localizada e insuficiente para alcançar o apêndice, o que leva o cirurgião a prolongar a incisão, causando feridas, evento que não é comum nos procedimentos laparoscópicos, uma vez que novos pontos incisionais podem ser feitos sem grandes complicações, caso sejam necessários¹⁵.

Além disso, a técnica laparoscópica pode ser utilizada para método diagnóstico em caso de exames de imagens inconclusivos, realizando a apendicectomia após a confirmação. Quando a apendicite não é confirmada pela laparoscopia diagnóstica, a mesma pode ser utilizada para visualizar a cavidade abdominal ao redor e procurar por outras causas, que podem ou não já serem manipuladas no mesmo momento.

Por outro lado, há alguns contrapontos a respeito da apendicectomia laparoscópica durante o terceiro trimestre gestacional que devem ser mencionados. Alguns cirurgiões ainda se sentem inseguros de realizar a laparoscopia para apendicite durante a gravidez, especialmente durante o terceiro trimestre, devido ao alto índice de conversão para laparotomia (com tempo operatório prolongado), danos ao útero gravídico como hemorragias, feridas uterinas durante a passagem dos trocateres e intolerância fetal ao pneumoperitônio¹⁰. A maioria dos desfechos fetais adversos são resultados da acidose fetal causada pelo CO₂ utilizado no pneumoperitônio, e do aumento da pressão abdominal, que pode causar diminuição do retorno venoso materno e, consequentemente, redução do fluxo sanguíneo fetal. Estudos recentes associaram a laparoscopia a uma maior taxa de perda fetal, no entanto, não é possível interpretar a veracidade dessas informações, tendo em vista que todos são estudos retrospectivos não randomizados e de baixa qualidade. Dessa forma, é essencial que novos ensaios prospectivos randomizados sejam realizados para determinarmos qual técnica cirúrgica é realmente a melhor opção para gestantes, principalmente durante o terceiro trimestre, período em que se encontra a maior incerteza operatória²⁰.

Tendo em vista os contrapontos da abordagem laparoscópica para manejo da apendicite durante a gestação, algumas técnicas cirúrgicas devem

ser seguidas, a fim de reduzir os desfechos adversos operatórios. O monitoramento fetal é essencial no pré e no pós operatório. É aconselhável iniciar a apendicectomia laparoscópica com a técnica de entrada aberta de Hasson, com o propósito de reduzir os danos da agulha de Veress ao intestino, aorta e útero. A pressão pneumoperitoneal não deve exceder 10 a 12 mmHg e o tempo cirúrgico operatório deve ser inferior a 60 minutos, sendo essas ações de extrema importância para reduzir significativamente o risco de acidose fetal. A mesa cirúrgica deve ser ajustada para que a paciente esteja posicionada em decúbito lateral esquerdo, entre 15 e 30 graus, o que irá reduzir a compressão da veia cava e da artéria aorta pelo útero gravídico e, juntamente a pressão pneumoperitoneal adequada, será essencial para minimizar a redução do suprimento sanguíneo ao útero, o que evitará hipóxia fetal e parto prematuro¹⁹, 15, 21. O CO₂ materno expirado deve ser monitorado por capnografia, com a finalidade de acompanhar complicações hipoxêmicas, o que deverá ser corrigido pela hiperventilação¹⁵. Também é essencial o uso de dispositivos de compressão intra e pós operatório nas pernas, levando em consideração os riscos tromboembólicos cirúrgicos e gestacionais. O uso da terapia tocolítica ainda é algo controverso, porém, a princípio, a tocólise não deve ser realizada de maneira profilática, apenas se houver sinais de trabalho de parto prematuro²¹.

Quanto ao que se trata das complicações da apendicite aguda durante a gestação podemos observar casos como de rompimento do apêndice, morte fetal, abortamento espontâneo, parto prematuro e peritonite com morbidades associadas principalmente. Entretanto as complicações podem variar dependendo do manejo escolhido como tratamento da paciente, podendo variar entre complicações cirúrgicas e complicações devido ao progresso natural da doença. A cirurgia laparoscópica é a mais aderida como tratamento para casos como este, seu feito de maneira equivocada pode repercutir em danos a integridade e saúde da gestante e do feto, como por exemplo o resultado do gás CO₂ usado para pneumoperitônio pode ocasionar acidose fetal e o aumento da pressão abdominal durante a laparoscopia, causando assim uma diminuição do retorno venoso materno e deste modo diminuindo o fluxo sanguíneo fetal²².

Outras complicações devido a falta de tratamento adequado da apendicite aguda pode ser devido a infecção do apêndice levando a ruptura do órgão, resultando na peritonite, uma infecção grave no abdômen que pode se espalhar rapidamente e colocar a vida da mãe e feto em risco devido a disseminação de material purulento e féculente na cavidade peritoneal. O risco de perda fetal pela apendicectomia não é considerado alto (2%), contudo pela presença da peritonite generalizada e abscesso peritoneal, a perda fetal aumenta para 6%, já em casos de perfuração livre do órgão estes números podem aumentar para perda fetal de 36%; a incidência de trabalho de parto prematuro como consequência da evolução da doença também aumenta proporcionalmente sua incidência na presença de peritonite, rompimento de apêndice e abscesso peritoneal². Os abscessos intra-abdominais e formação de aderências consequentes pela ruptura do órgão também podem prejudicar a saúde materna, dificultando a realização de futuras gestações^{2,23}. Além disso o parto prematuro também pode ser desencadeado pela infecção do abdômen levando a contrações prematuras, independente da presença de rompimento ou abscesso, o risco de um parto prematuro pode ocasionar ao feto problemas respiratórios, infecções e desenvolvimento inadequado dos órgãos; já para a gestante o parto prematuro pela apendicite aguda oferece risco de complicações como hemorragia pós parto e infecções uterinas^{2,16}.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa demonstrou que a apendicite aguda representa uma emergência clínica significativa durante a gestação, especialmente no terceiro trimestre. As alterações anatômicas e fisiológicas que ocorrem nessa fase dificultam o diagnóstico precoce e mais preciso, resultando em um aumento na taxa de complicações materno-fetais, inclusive a morte fetal e a peritonite generalizada. O perfil sintomático das gestantes frequentemente não corresponde ao quadro clássico da apendicite, o que contribui para atrasos no tratamento e exacerba as complicações, como a perfuração do apêndice.

A ultrassonografia do abdômen total desponta como um exame útil, por oferecer uma boa relação entre especificidade e sensibilidade, além de minimizar a exposição à radiação, o que é crucial para a segurança do feto. Entretanto, a sua eficácia pode ser limitada pela habilidade do operador e pela complexidade dos casos que envolvem a anatomia gestacional alterada. Deste modo o exame mais eficaz para o diagnóstico da apendicite aguda em gestantes é a ressonância magnética (RM), que possui uma especificidade de 97,9% e não envolve exposição à radiação ionizada, o que a torna segura tanto para a mãe quanto para o feto.

O tratamento ideal permanece sendo a apendicectomia, porém, ainda não há claras evidências de qual técnica é preferível entre abordagem aberta ou laparoscópica. Dessa maneira, é essencial que novas buscas prospectivas randomizadas sejam realizadas para que seja possível definir qual é a melhor técnica durante a gestação, principalmente durante o terceiro trimestre, período que apresenta as maiores incertezas operatórias.

Em síntese, o manejo da apendicite aguda na gestação exige um alto grau de conscientização e uma abordagem clínica que busque não apenas tratar a condição, mas também salvaguardar o bem-estar da mãe e do bebê. O reconhecimento precoce dos sinais de alerta e uma estratégia de intervenção eficaz são essenciais para a redução da mortalidade e morbidade associadas à apendicite nesse contexto.

REFERÊNCIAS

1. D'SOUZA, Mr. Nigel. Appendicitis. BMJ Clinical Evidence. 2014;2014:0408.
2. DUQUE, Gad Aptilon. Appendicitis in Pregnancy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
3. HARDIN, D. Mike. Acute Appendicitis: Review and Update. American Family Physician. 1999;60(7):2027-2034.
4. PASTORE, Patricia A. Appendicitis in Pregnancy. The Journal of the American Board of Family Medicine. 19 (6) 621-626. doi: <https://doi.org/10.3122/jabfm.19.6.621>.
5. KOZAN, Ramazan. Acute Appendicitis in Pregnancy: How to Manage?. The Medical Bulletin of Sisli Hospital. 2020;54(4):457–462. doi: 10.14744/SEMB.2020.85453.
6. EL GHALI, Mohamed Amine. Acute appendicitis complicating pregnancy: a 33 case series, diagnosis and management features, maternal and neonatal outcomes. Pan African Medical Journal. 2018;30:212. doi: 10.11604/pamj.2018.30.212.14515
7. JUNG, Soo Jung. Appendicitis during Pregnancy: The Clinical Experience of a Secondary Hospital. Journal of the Korean Society of Coloproctology, 2012;28(3):152–159. doi: 10.3393/jksc.2012.28.3.152.
8. ANDERSSON, Roland. Incidence of appendicitis during pregnancy. International Journal of Epidemiology. 2001;30(6):1281-1285. doi: 10.1093/ije/30.6.1281.
9. SURG, Ann. Appendectomy: a contemporary appraisal. ANNALS OF SURGERY. 1997;225(3):252–261. doi: 10.1097/00000658-199703000-00003.
10. MILOUDI, N. Acute appendicitis in pregnancy: Specific features of diagnosis and treatment. Journal of Visceral Surgery. 2012;149(4):e275-e279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2012.06.003>.
11. RESTREPO-CASTRO, Olga. DIAGNÓSTICO DE APENDICITIS EN EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2018;69(2):124-131. doi: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3042>.
12. BARBOSA, Gustavo. Apendicite aguda em paciente gestante: relato de caso. Arch Health Invest. 2020.

13. BURCU, Busra. Acute appendicitis in pregnancy: case series and review. Northern Clinics of Istanbul. 2015;3(1):60–63. doi: 10.14744/nci.2015.96530.
14. GURGEL, Expedito. Apendicite Aguda no Ciclo Gravídico-Puerperal: Um Estudo de 13 Casos. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 1998;20(4). doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-72031998000400003>
15. DONKERVOORT, S.C. Suspicion of Acute Appendicitis in the Third Trimester of Pregnancy: Pros and Cons of a Laparoscopic Procedure. Journal of The Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons. 2011 julho-set;15(3):379–383. doi: 10.4293/108680811X13125733356837.
16. AGGENBACH, L. Impact of appendicitis during pregnancy: No delay in accurate diagnosis and treatment. International Journal of Surgery. 2015; 15:84-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.01.025>
17. LOTFIPOUR, Shahram. Latest Considerations in Diagnosis and Treatment of Appendicitis During Pregnancy. Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine. 2018;2(2):112–115. doi: 10.5811/cpcem.2018.1.36218.
18. GENTLES, J. Quinn. Is neutrophilia the key to diagnosing appendicitis in pregnancy?. The American Journal of Medicine. 2022;219(5):855-859. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.03.018>.
19. SEKAR, Hashviniya. Should the laparoscopic approach be the norm for appendectomy in the third trimester of pregnancy?. BMJ Case Reports. 2019;12(4):e228192. doi: 10.1136/bcr-2018-228192.
20. FROUNTZAS, M. Is the laparoscopic approach a safe choice for the management of acute appendicitis in pregnant women? A meta-analysis of observational studies. The Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2019;101(4):235–248. doi: 10.1308/rcsann.2019.0011.
21. HOLZER, Thomas. Appendectomy during the third trimester of pregnancy in a 27-year old patient: case report of a “near miss” complication. Patient Safety in Surgery. 2011;5:11. doi: 10.1186/1754-9493-5-11
22. PARK, Joun. Safety of laparoscopic appendectomy for the management of acute appendicitis during pregnancy. Journal of Minimally Invasive Surgery. 2021;24(2):64–65. doi: 10.7602/jmis.2021.24.2.64.
23. OKCU, Nefise Tanridan. Acute appendicitis in pregnancy: 50 cases series, maternal and neonatal outcomes. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2021;27(2):255-259 doi: 10.14744/tjtes.2020.24747.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado IMPACTOS DO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS NO SURGIMENTO E AGRAVAMENTO DE LESÕES CANCERÍGENAS realizado pelas alunas Carina Abdalla Ognibene, Marcela Manna Rigoni Kwong e Maria Eduarda Brito Almeida está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior

Assinatura do Orientador do Trabalho.



Handwritten signature of Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior.

Carina Abdalla Ognibene
Marcela Manna Rigoni Kwong
Maria Eduarda Brito Almeida

**IMPACTOS DO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS NO
SURGIMENTO E AGRAVAMENTO DE LESÕES CANCERÍGENAS**

São Paulo
2024

IMPACTOS DO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS NO SURGIMENTO E AGRAVAMENTO DE LESÕES CANCERÍGENAS

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hézio Jadir
Fernandes Junior.

São Paulo

2024

O29i Ognibene, Carina Abdalla
Impactos do uso de cigarros eletrônicos no surgimento e agravamento de lesões cancerígenas / Carina Abdalla Ognibene, Marcela Manna Rigoni Kwong, Maria Eduarda Brito Almeida. - 2024.

26 p. : il., color.

Orientador: Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Cigarros eletrônicos. 2. Carcinógeno. 3. Carcinogênese. I. Kwong, Marcela Manna Rigoni. II. Almeida, Maria Eduarda Brito. III. Fernandes Junior, Hézio Jadir. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 616.865

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

IMPACTOS DO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS NO SURGIMENTO E AGRAVAMENTO DE LESÕES CANCERÍGENAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior.

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior
Orientador

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert
Avaliador

Prof. Me. Henrique Mantoan
Avaliador

Conceito Final

Carina Abdalla Ognibene, Marcela Manna Rigoni Kwong, Maria Eduarda Brito Almeida e Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior. *impactos do uso de cigarros eletrônicos no surgimento e agravamento de lesões cancerígenas*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O consumo de cigarros eletrônicos tem crescido de forma exponencial em todo o mundo, especialmente entre jovens e adultos. Acredita-se que este crescimento se deve a uma falsa percepção da população desses dispositivos como uma alternativa menos prejudicial, em relação ao tabaco convencional. Isso se dá pelo desconhecimento de seus malefícios, ausência de cheiro e gosto fortes característicos do cigarro tradicional. No entanto, persistem as dúvidas quanto aos seus efeitos a longo prazo na saúde, especificamente no desenvolvimento de cânceres e tumores. Este estudo busca reunir dados científicos para esclarecer os impactos dos Dispositivos Eletrônicos de Fumar (DEFs) na saúde pública, com foco na relação entre seu uso e o desenvolvimento de doenças cancerígenas. A revisão de literatura pretende analisar o perfil dos usuários, os efeitos das substâncias vaporizadas, a incidência de lesões cancerígenas e os sintomas respiratórios associados, além de destacar a importância de políticas públicas para regulamentar esses dispositivos. **METODOLOGIA:** Baseia-se na revisão de literaturas de artigos em inglês selecionados da plataforma *PubMed* que tratam da relação entre o uso de cigarros eletrônicos e o surgimento ou o agravamento de lesões cancerígenas, publicados a partir de 1 de Janeiro de 2012. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O debate sobre os impactos dos cigarros eletrônicos no surgimento de lesões pré-cancerígenas e no desenvolvimento do câncer é complexo e ainda está em evolução. Estudos indicam que a popularidade desses dispositivos, especialmente entre adolescentes e jovens adultos, é impulsionada por fatores como a variedade de sabores, a falsa percepção de menor risco em comparação com os cigarros convencionais e a influência social. No entanto, estes dispositivos contêm substâncias potencialmente carcinogênicas, como formaldeído e acetaldeído, formadas durante o processo de vaporização, que podem causar danos celulares e ao DNA, além de aumentar os riscos de doenças respiratórias e cardiovasculares. **CONCLUSÃO:** As mutações e alterações no DNA relacionadas ao uso de cigarros eletrônicos sugerem um risco elevado ao desenvolvimento de mutações cancerígenas. Embora os estudos atuais indiquem essas repercussões, há escassez de evidências diretas destes efeitos em humanos. Assim, torna-se essencial a realização de pesquisas longitudinais e epidemiológicas para melhor compreender as implicações do uso desses dispositivos. Também há necessidade de regulamentação e melhor conscientização sobre os prováveis danos associados, com o fim de minimizar os efeitos adversos à saúde pública.

Palavras-chave: “Cigarros Eletrônicos”. Carcinógeno”. “Carcinogênese”

ABSTRACT

BACKGROUND: The use of electronic cigarettes has grown exponentially around the world, especially among adolescents and adults. It is believed that this growth is due to the population's false perception of these devices as a less harmful alternative to conventional tobacco. This is due to a lack of awareness of their harmful effects and the absence of the strong smell and taste characteristic of traditional cigarettes. However, doubts persist as to their long-term effects on health, specifically on the development of cancer. This study's goal is to investigate the impact of electronic cigarettes on the appearance and/or aggravation of tumors and cancerous lesions in users. **METHODOLOGY:** This is a literature review of articles in English selected from PubMed platform that portrait the relationship between vaping and the onset or aggravation of cancerous lesions, published from January 1, 2012. **RESULTS AND DISCUSSION:** The debate on the impact of electronic cigarettes on the appearance of precancerous lesions and the development of cancer is complex and still evolving. Studies indicate that the popularity of these devices, especially among teenagers and young adults, is driven by factors such as the variety of flavors, the false perception of lower risk compared to conventional cigarettes, and social influence. However, these devices contain potentially carcinogenic substances, such as formaldehyde and acetaldehyde, formed during the vaporization process, which can cause cell and DNA damage, as well as increasing the risk of respiratory and cardiovascular diseases. **CONCLUSION:** The mutations and alterations in DNA related to the use of electronic cigarettes suggest an increased risk of developing cancerous lesions. Although current studies indicate these repercussions, there is a lack of direct evidence of these effects in humans. It is therefore essential to carry out longitudinal and epidemiological research to better understand the implications of using these devices. There is also a need for regulation and for spreading awareness of the likely associated harms, in order to minimize effects on public health

Keywords: "Electronic Cigarette". "Carcinogen". "Carcinogenesis".

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA.....	11
2.1 Delineamento de estudo	11
2.2 Critérios éticos.....	11
2.3 Critérios para inclusão e exclusão.....	11
2.3.1 Critérios de Inclusão	11
2.3.2 Critérios de Exclusão	12
2.4 Descrição da coleta de dados	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	23

IMPACTOS DO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS NO SURGIMENTO E AGRAVAMENTO DE LESÕES CANCERÍGENAS

IMPACTS OF ELECTRONIC CIGARETTE USE ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CANCEROUS LESIONS

OGNIBENE, Carina Abdalla¹

KWONG, Marcela Manna Rigoni²

ALMEIDA, Maria Eduarda Brito³

JUNIOR, Hézio Jadir Fernandes⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: O consumo de cigarros eletrônicos tem crescido de forma exponencial em todo o mundo, especialmente entre jovens e adultos. Acredita-se que este crescimento se deve a uma falsa percepção da população desses dispositivos como uma alternativa menos prejudicial, em relação ao tabaco convencional. Isso se dá pelo desconhecimento de seus malefícios, ausência de cheiro e gosto fortes característicos do cigarro tradicional. No entanto, persistem as dúvidas quanto aos seus efeitos a longo prazo na saúde, especificamente no desenvolvimento de cânceres e tumores. Este estudo busca reunir dados científicos para esclarecer os impactos dos Dispositivos Eletrônicos de Fumar (DEFs) na saúde pública, com foco na relação entre seu uso e o desenvolvimento de doenças cancerígenas. A revisão de literatura pretende analisar o perfil dos usuários, os efeitos das substâncias vaporizadas, a incidência de lesões cancerígenas e os sintomas respiratórios associados, além de destacar a importância de políticas públicas para regulamentar esses dispositivos. **METODOLOGIA:** Baseia-se na revisão de literaturas de artigos em inglês selecionados da plataforma *PubMed* que tratam da relação entre o uso de cigarros eletrônicos e o surgimento ou o agravamento de lesões cancerígenas, publicados a partir de 1 de Janeiro de 2012. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O debate sobre os impactos dos cigarros eletrônicos no surgimento de lesões pré-cancerígenas e no desenvolvimento do câncer é complexo e ainda está em evolução. Estudos indicam que a popularidade desses dispositivos, especialmente entre adolescentes e jovens adultos, é impulsionada por fatores como a variedade de sabores, a falsa percepção de menor risco em comparação com os cigarros convencionais e a influência social. No entanto, estes dispositivos contêm substâncias potencialmente carcinogênicas, como formaldeído e acetaldeído, formadas durante o processo de vaporização, que podem causar danos celulares e ao DNA, além de aumentar os riscos de doenças respiratórias e cardiovasculares. **CONCLUSÃO:** As mutações e alterações no DNA relacionadas ao uso de cigarros eletrônicos sugerem um risco elevado ao desenvolvimento de mutações cancerígenas. Embora os estudos atuais indiquem essas repercussões, há escassez de evidências diretas destes efeitos em humanos. Assim, torna-se essencial a realização de pesquisas longitudinais e epidemiológicas para melhor compreender as implicações do uso desses dispositivos.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. abdallacarina@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. marcelamannakwong@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. mariaeduardabritoalmeida01@gmail.com

⁴ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – heziojfj@gmail.com

Também há necessidade de regulamentação e melhor conscientização sobre os prováveis danos associados, com o fim de minimizar os efeitos adversos à saúde pública.

Palavras-chave: “Cigarros Eletrônicos”. Carcinógeno”. “Carcinogênese”

ABSTRACT

BACKGROUND: The use of electronic cigarettes has grown exponentially around the world, especially among adolescents and adults. It is believed that this growth is due to the population's false perception of these devices as a less harmful alternative to conventional tobacco. This is due to a lack of awareness of their harmful effects and the absence of the strong smell and taste characteristic of traditional cigarettes. However, doubts persist as to their long-term effects on health, specifically on the development of cancer. This study's goal is to investigate the impact of electronic cigarettes on the appearance and/or aggravation of tumors and cancerous lesions in users. **METHODOLOGY:** This is a literature review of articles in English selected from PubMed platform that portrait the relationship between vaping and the onset or aggravation of cancerous lesions, published from January 1, 2012. **RESULTS AND DISCUSSION:** The debate on the impact of electronic cigarettes on the appearance of precancerous lesions and the development of cancer is complex and still evolving. Studies indicate that the popularity of these devices, especially among teenagers and young adults, is driven by factors such as the variety of flavors, the false perception of lower risk compared to conventional cigarettes, and social influence. However, these devices contain potentially carcinogenic substances, such as formaldehyde and acetaldehyde, formed during the vaporization process, which can cause cell and DNA damage, as well as increasing the risk of respiratory and cardiovascular diseases. **CONCLUSION:** The mutations and alterations in DNA related to the use of electronic cigarettes suggest an increased risk of developing cancerous lesions. Although current studies indicate these repercussions, there is a lack of direct evidence of these effects in humans. It is therefore essential to carry out longitudinal and epidemiological research to better understand the implications of using these devices. There is also a need for regulation and for spreading awareness of the likely associated harms, in order to minimize effects on public health

Keywords: “Electronic Cigarette”. “Carcinogen”. “Carcinogenesis”.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o tabagismo emergiu como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com estatísticas alarmantes revelando mais de 43 trilhões de cigarros consumidos e 50 milhões de mortes associadas a doenças tabaco-relacionadas¹. Diante deste cenário, várias iniciativas de saúde pública foram implementadas para combater o tabagismo, incluindo campanhas de conscientização, ambientes livres de fumo e estratégias de cessação tabágica, resultando em uma redução no consumo de cigarros convencionais.

Em contrapartida, a ascensão dos cigarros eletrônicos como uma alternativa popular ao tabagismo convencional, somada à promessa de uma opção menos prejudicial à saúde, tem desafiado os avanços na redução do tabagismo em geral. Apesar de inicialmente considerados uma alternativa "mais segura" ao fumo do tabaco, estudos sobre os riscos do uso de cigarros eletrônicos revelaram seus potenciais danos à saúde. Esses dispositivos, primeiramente comercializados como uma ferramenta de redução de danos para fumantes que procuram abandonar o hábito, atraíram o público jovem, gerando grande preocupação entre os profissionais de saúde, devido aos surtos de doenças pulmonares relacionadas aos vaporizadores.²

Um estudo realizado na Polônia entre 2010 e 2011 revelou que pessoas do sexo masculino estavam mais propensas a experimentar cigarros eletrônicos em relação às do sexo feminino; além disso, o estudo apontou que na faixa etária de 15 a 19 anos e de 20 a 24 anos, 23,5% e 19% respectivamente, já haviam experimentado cigarros eletrônicos.³ Conforme sua vasta popularização, esses números crescem exponencialmente, atuando também como porta de entrada para o uso de outros produtos derivados do tabaco, como por exemplo o cigarro convencional, charuto e narguilé.⁴

Entre as preocupações mais eminentes está a possível relação entre o uso de cigarros eletrônicos e a carcinogênese. Os líquidos utilizados nos cigarros eletrônicos contêm uma variedade de compostos químicos, incluindo substâncias potencialmente carcinogênicas, como formaldeído, acroleína e nitrosaminas.⁵ Além disso, a vaporização dos líquidos pode resultar na formação de produtos de decomposição tóxicos, que têm o potencial de causar danos às células pulmonares e tecidos do trato respiratório.⁶

Uma pesquisa publicada na revista “*Chemical Research in Toxicology*” em 2015⁴ analisou o vapor dos cigarros eletrônicos em células humanas do trato respiratório, constatando um aumento na expressão de genes associados ao câncer e à inflamação pulmonar, além da presença de substâncias químicas nocivas como formaldeído e acroleína. Outro estudo, divulgado na revista “*JAMA Oncology*”⁴ em 2019, investigou a relação entre o uso de cigarros eletrônicos e o desenvolvimento de câncer de pulmão, encontrando níveis mais elevados de mediadores inflamatórios no sangue de usuários de cigarros eletrônicos, o que aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão e outras doenças respiratórias.

A relação entre o uso de cigarros eletrônicos e o câncer é complexa e multifacetada. Enquanto alguns estudos sugerem que o vapor dos cigarros eletrônicos contém substâncias cancerígenas em concentrações menores do que os encontrados na fumaça do tabaco convencional, outros levantam preocupações sobre o potencial carcinogênico dos ingredientes e subprodutos dos vapores produzidos por esses dispositivos. Ademais, observou-se que a capacidade dos cigarros eletrônicos de fornecer nicotina é um fator contribuinte para o desenvolvimento de cânceres, como câncer de pulmão e bexiga.⁶

Essas descobertas têm levantado preocupações adicionais sobre o potencial surgimento e agravamento de lesões pré-cancerígenas causadas pelo tabagismo eletrônico. Estudos acerca dos efeitos a longo prazo dessa prática tornam necessária a implementação de políticas públicas e a formulação de estratégias de prevenção eficazes. Somada às políticas de saúde, a regulamentação do uso desses dispositivos tem como objetivo proteger a saúde pública e prevenir futuras epidemias de câncer relacionadas ao tabagismo eletrônico. Tais medidas disseminam o conhecimento e conscientizam a população sobre os riscos trazidos pelo uso dos “vapes”.

A abordagem desse estudo, decorre da necessidade de reunir e interpretar dados científicos que contribuam para uma maior clareza sobre os impactos dos dispositivos eletrônicos de fumar (DEFs), mitigando potenciais prejuízos à saúde pública. Diante dessas preocupações e da necessidade de regulamentar esses dispositivos, torna-se imperativo explorar e compreender o papel dos cigarros eletrônicos no desenvolvimento e na progressão das doenças cancerígenas.

Nesta revisão de literatura, busca-se traçar o perfil epidemiológico dos usuários desses dispositivos, analisar a composição e os efeitos das substâncias presentes

nos líquidos vaporizados, quantificar a incidência e os tipos de lesões cancerígenas nos usuários, identificar sinais e sintomas respiratórios associados ao uso e destacar a importância de políticas públicas que regulamentem o acesso e o consumo de cigarros eletrônicos. Dessa forma, o estudo pretende examinar o estado atual da pesquisa sobre o impacto do uso de cigarros eletrônicos no surgimento e no agravamento de lesões cancerígenas, destacando as principais descobertas, lacunas de conhecimento e implicações para a saúde pública.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento de estudo

Foi realizada uma revisão de literatura, a partir da busca das bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *Google Scholar*, utilizando como amostra artigos científicos indexados. A coleta de dados foi feita a partir de uma análise com base nos artigos selecionados, conforme pesquisadores, título e resumo, que foram reunidos em uma tabela.

2.2 Critérios éticos

Essa pesquisa dispensa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto no Comitês de Ética e Pesquisa (CEP), bem como o uso de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.3 Critérios para inclusão e exclusão

2.3.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão conferem os fundamentos para a elegibilidade de materiais a serem analisados. Para isto, foram considerados apenas artigos em inglês que tratam da relação entre o uso de cigarros eletrônicos e o surgimento ou o agravamento de lesões cancerígenas, publicados a partir de 1 de Janeiro de 2014.

2.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os artigos que tratam somente do uso de cigarros eletrônicos, sem o relacionar com o surgimento e/ou agravamento de lesões cancerígenas e vice-versa. Também foram excluídos artigos que não possuem a combinação de palavras “*e-cigarettes and cancer*” e “*electronic cigarettes and cancer*”, “*vaping*” e “*vaping and cancer*”.

2.4 Descrição da coleta de dados

A coleta de dados para esta revisão foi realizada nas plataformas *PubMed*, *SciELO* e *Google Scholar*, com a seleção de artigos usando os descritores “*e-cigarettes and cancer*”, “*electronic cigarettes and cancer*”, “*vaping*” e “*vaping and cancer*”. Foram analisados os títulos e resumos que abordavam o impacto dos cigarros eletrônicos no desenvolvimento ou agravamento de lesões cancerígenas. Os artigos selecionados foram organizados em uma tabela, dispostos em ordem crescente de ano de publicação, incluindo título, autor/ano e conclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1 - Organização dos artigos coletados: Título, Autor/ ano e Conclusão

Título do Artigo	Autor/ano	Conclusão
<i>E-cigarettes and cancer patients</i>	Cummings, K. M. et al. (2014)	Parar de fumar é crucial para melhorar os resultados do tratamento do câncer, mas os métodos atuais de cessação do tabagismo têm eficácia limitada. Embora muitos fumantes recorram aos cigarros eletrônicos na tentativa de parar de fumar, sua eficácia e segurança ainda não estão totalmente compreendidas. Não há diretrizes clínicas que recomendem o uso de cigarros eletrônicos para a cessação do tabagismo, e a recomendação atual é contra o seu uso, com a necessidade de mais pesquisas para avaliar seu potencial como tratamento de cessação em pacientes com câncer. ⁷
<i>Lung cancer specialist physicians' attitudes towards e-cigarettes: A nationwide survey</i>	Shin Wook (2017)	O estudo revela uma pesquisa feita com médicos membros da Associação Coreana de Câncer de Pulmão que descreve as atitudes dos especialistas em relação aos cigarros eletrônicos e sua regulamentação. Os médicos, em sua maioria, duvidam da segurança do cigarro eletrônico e de seu uso como tratamento para cessar o tabagismo e apoiaram uma regulamentação rigorosa. ⁸

Título do Artigo	Autor/ ano	Conclusão
<i>E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk</i>	Canistro, D. et al. (2017)	Os cigarros eletrônicos são promovidos como alternativas mais seguras aos cigarros convencionais, mas sua segurança ainda não é comprovada. Um estudo recente investigou os efeitos do vapor de e-cigs em ratos, encontrando aumento de enzimas associadas ao câncer nos pulmões, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e danos ao DNA. Esses resultados sugerem riscos à saúde associados ao uso de e-cigs, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre seus impactos. ⁹
<i>Regulation of Sox2 and stemness by nicotine and electronic-cigarettes in non-small cell lung cancer</i>	Schaal, C. M. et al. (2018)	O artigo aborda a regulação do fator de transcrição, Sox2, pela nicotina e cigarros eletrônicos no câncer de pulmão de células não pequenas por meio de análises químicas. O mesmo investigou se os extratos de cigarros eletrônicos podem aumentar as propriedades de promoção de tumores semelhantes aos da nicotina e descobriram que eles podem induzir a expressão de Sox2, bem como de marcadores mesenquimais. ¹⁰
<i>Electronic nicotine delivery systems: oral health implications and oral cancer risk</i>	Sultan, A. S. et al. (2018)	O estudo enfatiza que ainda não existem evidências que ligam diretamente o uso de cigarros eletrônicos ao desenvolvimento de doenças malignas e câncer da cavidade oral. No entanto, foi comprovado que o vapor emitido pelos vapes é capaz de causar dano ao DNA humano, o que pode levar a danos cromossômicos e, conseqüentemente, à carcinogênese. O câncer, por sua vez, é entendido como doença multifatorial, portanto, apesar de não haver ligação direta comprovada entre seu desenvolvimento e o uso de cigarros eletrônicos, esses podem ser interpretados como um dos fatores contribuintes. ¹¹
<i>E-Cigarettes: Unstandardized, Under-Regulated, Understudied, and Unknown Health and Cancer Risks</i>	Hawk, E. T. et al. (2019)	O estudo realizado aborda a substituição dos cigarros convencionais pelos cigarros eletrônicos, e como acreditava-se que esses seriam menos prejudiciais à saúde humana. No entanto, esses dispositivos não foram estudados o suficiente e estão em constante evolução. Apesar de substâncias tóxicas e cancerígenas estarem comprovadamente presentes nos cigarros eletrônicos, não existem evidências suficientes para determinar seu potencial cancerígeno. ¹²
<i>Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice</i>	Tang, M. et al. (2019)	O estudo expôs ratos à fumaça produzida por cigarros eletrônicos, dividindo-os em grupos dos que seriam expostos por mais ou por menos tempo. A curto prazo foi observado significativo dano no DNA em células de tecidos pulmonares, cardíacos e uroteliais. Além de impedir o reparo do DNA em células pulmonares. Por sua vez, a nicotina e a NNK (nitrosamina cetona) causam os mesmos danos apresentados nos ratos, no epitélio pulmonar e nas células uroteliais da bexiga em humanos. Em ratos expostos a longo prazo, foi observado o surgimento de adenocarcinoma pulmonar e hiperplasia urotelial de bexiga. Portanto, apesar de ainda não ser possível medir os danos do uso de cigarros eletrônicos, é evidente que o uso desses causa câncer em ratos e dano indefinido à saúde humana. ¹³

Título do Artigo	Autor/ ano	Conclusão
<i>Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury</i>	Rice, S. J. et al. (2020)	No verão de 2019, houve um aumento significativo de casos de Lesão Pulmonar Associada ao Uso de Cigarros Eletrônicos ou “Vaping” (EVALI) nos Estados Unidos, principalmente entre adolescentes e adultos jovens. Os sintomas comuns incluem dispneia, febre, náusea e tosse, associados ao uso de cigarros eletrônicos ou “vaping” nos 90 dias anteriores. Até fevereiro de 2020, foram relatados 2.807 casos e 68 mortes nos EUA, com a maioria dos pacientes usando “vapes” contendo THC. O acetato de vitamina E foi identificado como um possível agente causador. A regulação e o monitoramento rigorosos desses produtos são essenciais para prevenir surtos futuros. O diagnóstico de EVALI é de exclusão e o tratamento envolve cuidados hospitalares, incluindo oxigenoterapia, ventilação mecânica e corticosteroides. ²
<i>Nicotine in E-cigarette smoke: cancer culprit?</i>	Saji, S. et al. (2020)	O artigo investiga os efeitos nocivos da fumaça do cigarro eletrônico por meio de ensaios de síntese de reparo dependente de danos no DNA in vitro com tecidos de pulmão, coração e bexiga de camundongo. Assim, descobriram que a fumaça do cigarro eletrônico não apenas induz danos ao DNA, mas também reduz a atividade de reparo do DNA através das vias BER e NER. ¹⁴
<i>Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations</i>	Bracken-Clarke, D. et al. (2020)	De acordo com os resultados do estudo, pode-se afirmar que os cigarros eletrônicos possuem uma série de substâncias oncogênicas e potencialmente oncogênicas, como os derivados da nicotina (como a nitrosonornicotina e a nitrosamina cetona), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, metais pesados, aldeídos entre outros. Estas substâncias estão presentes no “e-líquido”, e também no resultado das pirólises e reações orgânicas complexas que ocorrem dentro do dispositivo (incluindo carcinógenos inequívocos como o formaldeído). ¹⁵
<i>Differential diagnoses of acute ground-glass opacity in chest computed tomography: pictorial essay.</i>	Matos, M. J. S. et al. (2021)	O estudo revela a opacidade em vidro fosco como uma alteração muito frequente e pouco específica na tomografia de tórax. Ele admite muitos diagnósticos diferenciais e por isso, deve-se correlacionar o quadro clínico aos exames laboratoriais. Dentre esses diagnósticos, os cigarros eletrônicos revelam ser grandes causadores de diversos padrões de injúria pulmonar como opacidades em vidro fosco, lesão pulmonar aguda, pavimentação e consolidações em mosaico ou distribuição periférica, perilobular ou médios e superiores, podendo também apresentar sinal do halo invertido. ¹⁶
<i>Vaping the Venom: oral Cavity Cancer in a Young Adult With Extensive Electronic Cigarette Use</i>	Klawinski, D. et al. (2021)	O artigo descreve o caso de um jovem de 19 anos previamente saudável com um extenso histórico de uso de sistemas de entrega de nicotina que foi diagnosticado com carcinoma de células escamosas HPV-negativo rapidamente progressivo e fatal. ¹⁷
<i>Electronic cigarettes, vaping-related lung injury and lung cancer: where do we stand?</i>	Francesco Petrella (2021)	Desde o surgimento dos cigarros eletrônicos, seus usuários apresentaram quadros clínicos graves, como pneumonia lipóide exógena e hemorragia alveolar difusa com lesão, além de bronquiolite obliterante associada ao ato da vaporização. As lesões causadas pelo uso dos cigarros eletrônicos ainda não são completamente compreendidas, no entanto, com o que se conhece até hoje, é possível afirmar que possuem potencial fatal. ¹⁸

Título do Artigo	Autor/ ano	Conclusão
<i>Cardiopulmonary impact of Electronic Cigarettes and Vaping Product: A Scientific Statement From the American Heart Association</i>	Rose, J. J. et al. (2023)	Evidências moleculares e clínicas coletadas, indicam que os cigarros eletrônicos geram diversos efeitos fisiológicos agudos sistêmicos. Dentre todos esses efeitos, os principais efeitos respiratórios incluem estado asmático e pneumotórax. Clinicamente, há o desenvolvimento de hipoxemia e sinais de inflamação sistêmica. Essas lesões e reações causadas pelo uso de cigarros eletrônicos, estão principalmente associadas ao “e-líquido” e sua combustão. O níquel, por sua vez, é um dos compostos liberados nesse processo, sendo um carcinogênico que é encontrado em maior quantidade nos vapes, do que nos cigarros convencionais. ¹⁹
<i>Clinical impact of vaping on cardiopulmonary function and lung cancer development: an update</i>	Petrella, F. et al. (2023)	Desde o “e-líquido” até os compostos produzidos na vaporização, estão uma série de substâncias e moléculas com potencial para alterar processos fisiológicos. Por sua vez, os derivados da pirólise e da combustão do “e-líquido”, são capazes de alterar diversos mecanismos moleculares. Dentre eles estão: fragmentação e quebra de DNA, alterações na transição epitelial-mesenquimal, geração de toxicidade mitocondrial entre outros. ²⁰
<i>Initial Insights on vaping-associated illnesses in Colombia: evidence for action.</i>	Malagón-Rojas, J. et. al. (2023)	O estudo observou 245 casos de doenças relacionadas ao “vaping” com mais de 80% dos casos sendo revelados em homens com idade superior a 45 anos, a mortalidade ocorreu principalmente entre homens com mais de 60 anos. Ainda assim, foi constatado que adultos jovens têm as maiores taxas de experimentação de cigarros eletrônicos. No presente estudo também, os departamentos com maior consumo de tabaco coincidiram com aqueles com as maiores taxas de casos de doenças relacionadas ao “vaping”. ²¹
<i>E-Cigarettes and Associated Health Risks: An Update on Cancer Potential</i>	Sahu, R. et al. (2023)	O risco potencial de câncer associado ao uso de cigarros eletrônicos é objeto de debate contínuo, apesar de serem considerados uma alternativa menos danosa aos produtos de tabaco convencionais. Estudos investigaram a possível ligação entre o uso desses dispositivos e o câncer, mas evidências conclusivas ainda não foram estabelecidas. No entanto, há preocupações de que os cigarros eletrônicos possam conter substâncias químicas que danificam o DNA e aumentam o risco de desenvolver câncer, especialmente de pulmão e bexiga. ⁶

O debate em torno do efeito dos cigarros eletrônicos no desenvolvimento de lesões pré cancerígenas e do câncer propriamente dito é complexo e em constante evolução. A partir da revisão de literatura realizada, é possível destacar diversos aspectos relevantes que contribuem para uma compreensão mais abrangente dessa questão iminente.

O entendimento do perfil epidemiológico do usuário de cigarros eletrônicos visa compreender quem está utilizando esses dispositivos e os possíveis impactos na saúde pública. Por conseguinte, a partir da compreensão desse perfil, é possível desenvolver estratégias mais eficazes para prevenir e alertar sobre o uso entre grupos vulneráveis, a fim de reduzir os danos à saúde associados. Essa avaliação envolve a

análise de diversos fatores, como características demográficas (idade, sexo e etnia), histórico de tabagismo e motivação para começar a fumar. A principal faixa etária consumidora desses dispositivos é a dos adolescentes e adultos jovens, sendo principalmente aqueles que estão inseridos em ambientes em que o cigarro convencional é menos socialmente aceitável. Essa faixa etária está mais suscetível ao uso devido a diversos fatores, incluindo a curiosidade, influência de outros usuários, pressão social, facilidade de acesso e busca por alternativas ao tabagismo convencional. Contudo, aqueles que já eram usuários de cigarros convencionais também apresentaram maior prevalência do que aqueles que não possuíam histórico de tabagismo. É possível também atribuir o perfil mais evidenciado em pesquisas recentes à grande variedade de sabores⁵ e aromatizantes disponíveis, somado ao odor da fumaça menos irritante e menos incômodo ao contorno.

A crença equivocada de que os cigarros eletrônicos são menos prejudiciais à saúde do que os convencionais também é um fator contribuinte para o surgimento de novos usuários. No entanto, uma gama de compostos presentes nos cigarros convencionais também está presente nos dispositivos eletrônicos. Diferentemente dos cigarros convencionais, os conhecidos “vapes” possuem uma solução líquida, vaporizada no ato de tragar, que é composta por diversas substâncias potencialmente nocivas ao usuário. Assim, visto que a duração média de uma tragada no cigarro eletrônico é de 4 segundos e no cigarro convencional é de 2 segundos, a exposição às substâncias presentes nos dispositivos eletrônicos é significativamente maior do que nos cigarros convencionais, um fator que aumenta a preocupação em relação à composição dos líquidos vaporizados.^{5,22,23}

Quando os usuários dos DEFs (Dispositivos Eletrônicos para Fumar) inalam a fumaça, eles absorvem os vapores produzidos a partir de líquidos eletrônicos conhecidos como *e-liquids*, que contém solventes, diferentes concentrações de nicotina, água, aromatizantes e diversos outros aditivos que na maioria das vezes são desconhecidos pelo usuário. Os solventes mais comuns utilizados nos *e-liquids* são a glicerina e propilenoglicol. Um estudo alemão analisou 28 amostras de cartucho DEF e obteve resultados que todas as amostras continham glicerol e propilenoglicol, sendo que 13 delas continham também o etilenoglicol. Em relação ao glicerol, quando exposto a baixas temperaturas resulta na formação da acroleína, e em altas temperaturas, o glicerol dá origem ao acetaldeído. A temperatura de vaporização pode

chegar a até 350 graus Celsius e tanto os solventes à base de glicerina quanto os à base de propilenoglicol se mostraram decompor a altas temperaturas, produzindo compostos de baixo peso molecular, como formaldeído, acetaldeído, acroleína e acetona, que conseguem chegar até as áreas mais distais das vias aéreas. Essas substâncias são altamente citotóxicas, carcinogênicas e irritantes.⁵

O propilenoglicol pode aumentar o risco de asma e até afetar o sistema nervoso central, causando alterações comportamentais. Além disso, essa substância quando aquecida e vaporizada, pode formar o óxido de propileno, que apresenta ação possivelmente carcinogênica, segundo a IARC (*International Agency for Research of Câncer*). Quanto à glicerina, foi relatado um caso de pneumonia lipóide causada pelo óleo à base de glicerina vaporizado. O caso apresenta uma relação clara com os DEF, uma vez que, ao cessar o uso do dispositivo, a paciente teve remissão dos sintomas. O etilenoglicol, por sua vez, é um forte irritante que pode levar a náuseas, cefaleia, convulsões e até coma. Já o formaldeído apresenta efeitos agudos que podem ocorrer imediatamente após o contato, como irritação pulmonar que se manifesta por tosse ou dispnéia até a emergência médica causada por ele: o edema agudo de pulmão. Essa respectiva substância é classificada pela IARC como carcinogênica para humanos (grupo 1), assim, não há níveis seguros de exposição ao formaldeído. Compostos derivados do glicerol também devem ser citados: “Respirar grandes quantidades de acroleína causa danos ao epitélio pulmonar e pode levar à morte”⁵ Em ratos, a exposição a acroleína desencadeou metaplasia escamosa e infiltração neutrofílica no epitélio nasal. Já o acetaldeído, que está classificado pela IARC no grupo 2B (possivelmente carcinogênico), quando exposto cronicamente em animais, esses desenvolveram cânceres de laringe e nasal. A curta exposição ocasiona vertigem, síncope, tosse, além de dispnéia severa e edema de pulmão.

A presença de substâncias oncogênicas e potencialmente oncogênicas nestes líquidos, incluindo: derivados da nicotina (como a nitrosomonocotina e a nitrosamina cetona), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, metais pesados, aldeídos entre outros estão presentes no “e-líquido”, e também no resultado das reações orgânicas complexas que ocorrem dentro do dispositivo (incluindo carcinógenos inequívocos como o formaldeído)¹⁵ têm o potencial de afetar negativamente processos fisiológicos e causar danos ao DNA. No estudo “Cigarros eletrônicos: o que sabemos?”⁵ identificou-se os compostos presentes nos “e-líquidos” que causam ou possuem

potencial dano e associou-os às consequências que trazem à saúde, organizando-os na tabela a seguir:

Tabela 1 - Elementos presentes no vapor dos cigarros eletrônicos e no cigarro regular e efeitos relacionados à saúde

Elemento	Vapor µg/10 tragadas	Fumaca, µg/cig. (10 tragadas)	Efeitos à saúde
Sódio	4,18	1,3 ¹⁰⁷	Inalação pode causar irritação pulmonar, falta de ar, bronquite ¹⁰⁸
Boro	3,83		Inalação por exposição: efeito respiratório agudo e irritação ocular ¹⁰⁹
Silício	2,24		Irritação das vias respiratórias superiores, tosse, falta de respiração, bronquite ¹¹⁰
Cálcio	1,03		Irritação nasal, garganta, tosse e chiado ¹¹¹
Ferro	0,52	0,042 ¹⁰⁷	Irritação das vias respiratórias, febre dos fumos metálicos, siderose, fibrose ¹¹² , câncer de pulmão ⁸³
Alumínio	0,394	0,22 ¹⁰⁷	Redução da função pulmonar, asma e fibrose pulmonar ¹¹³ , câncer de bexiga e do trato urinário ⁸³
Potássio	0,292	70 ¹⁰⁷	Possível origem de grânulos de silicato com sódio, cálcio e magnésio
Enxofre	0,221		Irritação nasal e da garganta, irritação pulmonar, tosse, falta de respiração e bronquite ¹¹⁴
Cobre	0,203	0,19 ¹⁰⁷	Irritação das vias respiratórias, tosse, espirros, dor torácica, coriza e irritação de pulmão pelos pulverizadores de vinhedo ¹¹⁵
Magnésio	0,066	0,070 ¹⁰⁷	Febre dos fumos metálicos, irritação das vias respiratórias, opressão torácica, dificuldade respiratória ¹¹⁶
Zinco	0,058	0,12 - 1,21 ¹⁰⁷ 11,9 ¹¹⁷	Febre dos fumos metálicos, prejuízo na função pulmonar, dor no peito, tosse, dispneia, respiração curta ¹¹⁷
Estanho	0,037		Estanho na forma inorgânica: pneumoconiose (estranose) e inflamação ¹¹⁸
Chumbo	0,017	0,017 - 0,98 ¹⁰⁷ 0,072 ¹⁰⁷ 0,14 ¹⁰⁷	Possível dano no SNC e nos rins ¹⁰⁷ Carcinógeno, tóxico para os sistemas respiratório e reprodutivo e para o desenvolvimento ¹¹⁹
Bário	0,012		Pneumoconiose benigna ¹²⁰
Zircônio	0,007		Irritação respiratória ¹²¹
Cromo	0,007	0,0004 - 0,069 ¹⁰⁷ 0,0002 - 0,5 ¹²² 0,0006 - 0,0025 ¹²³	Possível irritação das vias respiratórias pela inalação Carcinógeno para pulmão ^{83,124,125} tóxico para os sistemas respiratório e reprodutivo e para o desenvolvimento ¹¹⁹
Estrôncio	0,006		Estável; não há efeitos nocivos em níveis normalmente encontrados em ambiente; pode causar reação alérgica Radioativo: leucemia, substância cancerígena ¹²⁶
Níquel	0,005	0,000073 ¹¹⁷ 0,0014 - 0,003 ¹²³	Bronquite crônica, redução da função pulmonar, inflamação do pulmão, cânceres de pulmão, de cavidade nasal e dos seios paranasais ⁸³ , fibrose pulmonar ¹²⁷ . Tóxico para o sistema reprodutivo ¹¹⁹
Magnésio	0,002	0,003 ¹⁰⁷	Irritação pulmonar, tosse, bronquite, pneumonite, redução da função pulmonar e pneumonia ¹²⁸
Titânio	0,002		Irritação nasal, pulmonar e da garganta, tosse, respiração curta e bronquite ¹²⁹
Lítio	0,008		Irritação nasal, pulmonar e da garganta, tosse, respiração curta e bronquite ¹³⁰

Fonte: (INCA, 2016)⁵

A partir do apresentado, é possível identificar diversas substâncias, o que evidencia o potencial destes dispositivos para a indução da carcinogênese.

Além do apresentado pela tabela, deve-se ressaltar que, embora a quantidade total de formaldeído proveniente do uso de cigarros eletrônicos possa ser consideravelmente menor do que a dos cigarros convencionais, é importante notar que esses contêm pelo menos 72 “possíveis” carcinógenos, entre os quais a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer classifica 16 como cancerígenos para os seres humanos.¹¹

Os estudos analisados por essa revisão, indicaram uma associação entre o uso de cigarros eletrônicos e danos ao DNA, bem como um aumento no risco de desenvolvimento de cânceres, especialmente de pulmão, cavidade oral e bexiga. Os

componentes do “e-líquido” e o ato da vaporização do mesmo são os principais precursores dessas alterações, de forma que, essas substâncias podem danificar o DNA e aumentar o risco de câncer⁶.

Esse dano, tanto pode estar diretamente associado ao DNA, como também reduzindo a atividade de seu reparo, implicando em diversas outras complicações. Um estudo realizado em camundongos frisa que o cigarro eletrônico induz a segregação de certos compostos responsáveis por inibir o reparo de DNA no tecido pulmonar, processo também comprovadamente inibido por compostos como a nicotina e a NNK (Nitrosamina derivada da nicotina). Em adição, os dois últimos são responsáveis por tornar células humanas de pulmão e bexiga mais suscetíveis às transformações mutacionais e tumorais. Como é citado em: “Nitrosaminas e metabólitos derivados da nicotina encontrados no ECS, colocam os fumantes de cigarros eletrônicos em maior risco de desenvolver câncer de pulmão ou bexiga ou doenças cardíacas do que seus homólogos não fumantes.”¹⁴

O tamanho das partículas de aerossol emitidas pela vaporização é outro fator que contribui para os agravos gerados pelo uso de cigarros eletrônicos à saúde. Em função de seu reduzido tamanho, o processo de penetração de tais partículas nos tecidos é facilitado, causando danos em escala molecular, podendo assim, modificar as propriedades do DNA celular. “É provável que o tamanho reduzido do aerossol do cigarro eletrônico permita que a nicotina da ECS (*cigarette-electronic system*) penetre profundamente nos tecidos pulmonares, induzindo danos ao DNA nas células bronquíolo alveolares (...).”¹³

Outro estudo realizado em 2016 investigou os efeitos citotóxicos e genotóxicos da exposição ao vapor de duas marcas populares de cigarros eletrônicos. O estudo constatou que as células epiteliais normais de glândulas, órgãos e cavidades em todo o corpo, incluindo a boca e os pulmões, expostas ao extrato do vapor, sofreram diversos tipos de danos. Estes danos incluíam um aumento na quebra das cadeias de DNA, o que compromete o processo de reparo celular, representando um risco para o desenvolvimento do câncer. Além disso, as células expostas ao vapor mostraram uma maior propensão à apoptose e necrose, levando à morte celular, independentemente da presença de nicotina nesses dispositivos.³

O Estresse Oxidativo Mitocondrial (EOM) também foi identificado como uma das consequências do uso dos cigarros eletrônicos, impactando também na

integridade do DNA celular. O EOM é caracterizado pelo desequilíbrio entre fatores pró-oxidantes e antioxidantes, conhecidos como espécies oxidativas, sendo nesse caso provocado pelo acúmulo de metais no organismo. As alterações de aumento da produção de radicais livres de oxigênio e da oxidação do DNA, repercutem não somente em níveis cromossômicos no sangue periférico, como também em quebras de fita em leucócitos, até o nível gênico, sendo responsáveis por transformações mutacionais dentro dessas células⁹. “Cigarros eletrônicos e as nanopartículas de cobre associadas também mostraram induzir estresse oxidativo mitocondrial e promover fragmentação de DNA em fibroblastos pulmonares humanos.”¹¹

Além das substâncias conhecidas por compor os “e-líquidos”, foi comprovado que os cigarros eletrônicos contêm e liberam várias outras substâncias potencialmente prejudiciais. Essas, por sua vez, são contaminantes introduzidos durante o processo de fabricação ou surgem como resultado do processo de vaporização em si.⁶ Neste, ocorre a geração de novos compostos através das reações químicas provocadas pelo aquecimento do “e-líquido”, portanto, aumentando os riscos de proliferação celular descontrolada e indução da formação de tumores em

Imagem 1 - Lesão ulcerativa na lateral esquerda da língua



tecidos específicos. Bem como foi descrito no artigo *“Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in a Young Adult With Extensive Electronic Cigarette Use”*, em que é exposto o caso de um jovem de 19 anos, com extensa história de uso de tabaco e cigarros eletrônicos, que desenvolveu um carcinoma de células escamosas da cavidade oral.

(Imagem 1)

Outro mecanismo a ser comentado é o Sox2, uma proteína que atua como um fator de transcrição, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento embrionário e na manutenção de células-tronco. Ele regula a expressão de genes envolvidos na auto-renovação e na diferenciação celular, possuindo a capacidade de aumentar o crescimento e processo metastático de células cancerígenas. Como citado em: “A superexpressão de SOX2 ocorre nas células tumorais para garantir sua proliferação e metástase.”²⁴ Esse mecanismo também (KLAWINSKI et al., 2021)¹⁷

está associado a maus prognósticos e baixa taxa de sobrevivência entre pacientes oncológicos.

No estudo *“Regulation of Sox2 and stemness by nicotine and electronic-cigarettes in non-small cell lung cancer”*, é ressaltado que o Sox2 pode ter sua expressão induzida pela nicotina.

Alterações na expressão de Sox2 podem resultar em disfunção celular, afetando processos como a auto-renovação, diferenciação e proliferação celular. Isso, por sua vez, pode levar a uma diferenciação celular anormal, contribuindo para o desenvolvimento irregular de tecidos e órgãos. Além disso, a desregulação de Sox2 pela nicotina pode potencialmente contribuir para processos carcinogênicos, dado o papel associado de Sox2 em diversos tipos de câncer. Por sua vez, as consequências trazidas pela expressão anormal do Sox2 são extensas e dependem de fatores como o tipo de células afetadas e a extensão da exposição à nicotina.¹⁰

Por fim, é válido ressaltar que as consequências do tabagismo eletrônico vão além do diagnóstico de câncer, podendo também agravar lesões pré-existentes e afetar o manejo da doença. Como observado por: “O tabagismo contínuo aumenta o risco de complicações relacionadas ao tratamento, recorrência, desenvolvimento de um segundo câncer primário e mortalidade tanto por causas relacionadas ao câncer quanto não relacionadas ao câncer”.⁷ Outra pesquisa, realizada por MRAVEC, B. et al., reforça a ideia de que o uso de cigarros eletrônicos pode aumentar não apenas o risco de câncer, mas também o de outras doenças, como as cardiovasculares e respiratórias. Isso se deve ao potencial dos produtos químicos e dos aromatizantes presentes no aerossol²⁵. Portanto, pode-se inferir que os danos identificados até o momento, envolvendo disfunções celulares, não são capazes de definir completamente a extensão total dos prejuízos do uso dos cigarros eletrônicos.

Enquanto os cigarros convencionais contêm uma vasta gama de substâncias químicas tóxicas e carcinogênicas provenientes da combustão do tabaco, os cigarros eletrônicos geralmente produzem uma aerossolização de líquidos contendo nicotina, aromatizantes e outros aditivos. Estudos preliminares sugerem que esse aerossol pode conter substâncias potencialmente carcinogênicas e tóxicas, embora em níveis geralmente menores do que os encontrados na fumaça do tabaco convencional. Ainda assim, a exposição a essas substâncias, mesmo em quantidades reduzidas, pode ter impactos significativos na saúde a longo prazo. Desse modo, uma análise abrangente

e comparativa dos efeitos do uso de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais, vide tabela 2, na incidência e no desenvolvimento de lesões cancerígenas é essencial para compreendermos de forma completa os riscos associados a esses produtos e para orientar políticas de saúde pública e estratégias de prevenção eficazes.

A regulamentação dos cigarros eletrônicos e a percepção pública sobre esses dispositivos desempenham um papel crucial na redução dos potenciais riscos à saúde. Estudos revelaram uma crescente preocupação entre os profissionais da saúde em relação à segurança desses dispositivos. Os mesmos apoiariam implementação de regulamentações mais rigorosas. No entanto, a percepção de que os cigarros eletrônicos são uma alternativa menos prejudicial aos cigarros convencionais persiste em muitos segmentos da sociedade, o que destaca a necessidade de educação pública e divulgação baseada em evidências mais sólidas.

Em 1999, surgiu a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), integrada ao Ministério da Saúde e ao Sistema Único de Saúde (SUS), com a finalidade de regular os produtos e serviços que pudessem impactar negativamente a saúde da população brasileira, incluindo todos os produtos fumígenos, sejam derivados ou não do tabaco. Em 2009, a Anvisa proibiu a comercialização, importação e publicidade dos dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), tanto como substitutos de cigarros, cigarrilhas, charutos e cachimbos, quanto como opção para o tratamento da cessação do tabagismo, devido à falta de estudos toxicológicos e científicos específicos que validem tais proposições.⁵

Contudo, o declínio do tabagismo relacionado aos cigarros convencionais tem sido acompanhado por uma migração significativa dos consumidores para os DEF, uma tendência que tem suscitado uma ampla comercialização ilícita desses produtos. Esta comercialização, entretanto, carece de uma regulamentação adequada, representando um desafio considerável para a proteção da saúde pública. Diante desse cenário, é de suma importância que os países latino-americanos estabeleçam uma estrutura regulatória robusta que permita a avaliação detalhada da oferta de dispositivos eletrônicos de fumar disponíveis no mercado. Essa regulamentação deve incluir medidas para determinar o conteúdo de substâncias químicas presentes nesses dispositivos, a fim de identificar aquelas que possam representar riscos à saúde humana. Em conjunto, considerando o potencial atrativo desses produtos para

os jovens, é fundamental proibir a incorporação de sabores e odores que possam incentivar o seu uso por menores de idade.²¹

Esta discussão visa fornecer uma análise crítica dos resultados apresentados na revisão de literatura, contextualizando-os dentro do cenário atual de pesquisa sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos no câncer.

4 CONCLUSÃO

Em síntese, as mutações e modificações no DNA destacadas ao longo deste trabalho oferecem uma base sólida para os pesquisadores estabelecerem o elo entre o uso de cigarros eletrônicos e o risco aumentado de desenvolvimento de mutações carcinogênicas. A análise das evidências disponíveis sugere que os usuários desses dispositivos enfrentam um risco mais elevado em comparação com os não usuários. No entanto, é fundamental reconhecer as limitações dos estudos existentes, que frequentemente se baseiam em estudos realizados em animais ou in vitro, além da escassez de evidências diretas em humanos. Considerando também a natureza em constante evolução dos cigarros eletrônicos, é crucial promover mais pesquisas longitudinais e estudos epidemiológicos para uma compreensão mais abrangente e precisa dos potenciais riscos à saúde associados a esses dispositivos. Esta abordagem direcionada a uma base de evidências mais sólida é essencial para a elaboração de políticas de saúde pública e para o desenvolvimento de ações preventivas e regulamentadoras eficazes para proteger a saúde da população

REFERÊNCIAS

1. Wipfli H. The Tobacco Atlas, Fourth Edition. Am J Epidemiol. 15 de dezembro de 2012;176(12):1193–1193.
2. Rice SJ, Hyland V, Behera M, Ramalingam SS, Bunn P, Belani CP. Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury. J Thorac Oncol. novembro de 2020;15(11):1727–37.
3. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, Xuan Y, Zou AE, Krishnan AR, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. Oral Oncol. janeiro de 2016;52:58–65.

4. Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Riggs NR, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. JAMA. 18 de agosto de 2015;314(7):700–7.
5. INCA. Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2016.
6. Sahu R, Shah K, Malviya R, Paliwal D, Sagar S, Singh S, et al. E-Cigarettes and Associated Health Risks: An Update on Cancer Potential. Adv Respir Med. 14 de novembro de 2023;91(6):516–31.
7. Cummings KM, Dresler CM, Field JK, Fox J, Gritz ER, Hanna NH, et al. E-cigarettes and cancer patients. J Thorac Oncol. abril de 2014;9(4):438–41.
8. Shin DW, Kim Y II, Kim SJ, Kim JS, Chong S, Park YS, et al. Lung cancer specialist physicians' attitudes towards e-cigarettes: A nationwide survey. PLoS One. 2017;12(2):e0172568.
9. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Babot Marquillas C, Buschini A, Lazzaretti M, et al. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk. Sci Rep. 17 de maio de 2017;7(1):2028.
10. Schaal CM, Bora-Singhal N, Kumar DM, Chellappan SP. Regulation of Sox2 and stemness by nicotine and electronic-cigarettes in non-small cell lung cancer. Mol Cancer. 15 de outubro de 2018;17(1):149.
11. Sultan AS, Jessri M, Farah CS. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. J Oral Pathol Med. março de 2021;50(3):316–22.
12. Hawk ET, Colbert Maresso K. E-Cigarettes: Unstandardized, Under-Regulated, Understudied, and Unknown Health and Cancer Risks. Cancer Res. 15 de dezembro de 2019;79(24):6079–83.
13. Tang MS, Wu XR, Lee HW, Xia Y, Deng FM, Moreira AL, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 22 de outubro de 2019;116(43):21727–31.
14. Saji S, Patil SS, Alleyn M, Lockey R, Kolliputi N. Nicotine in E-cigarette smoke: cancer culprit? J Cell Commun Signal. março de 2020;14(1):127–8.
15. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, et al. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations. Lung Cancer. março de 2021;153:11–20.
16. Matos MJR de, Rosa MEE, Brito VM, Amaral LTW, Beraldo GL, Fonseca EKUN, et al. Differential diagnoses of acute ground-glass opacity in chest computed tomography: pictorial essay. Einstein (São Paulo). 5 de março de 2021;19.

17. Klawinski D, Hanna I, Breslin NK, Katzenstein HM, Indelicato DJ. Vaping the Venom: Oral Cavity Cancer in a Young Adult With Extensive Electronic Cigarette Use. *Pediatrics*. maio de 2021;147(5).
18. Petrella F. Electronic cigarettes, vaping-related lung injury and lung cancer: where do we stand? *Eur J Cancer Prev*. 1º de julho de 2021;30(4):293–6.
19. Rose JJ, Krishnan-Sarin S, Exil VJ, Hamburg NM, Fetterman JL, Ichinose F, et al. Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 22 de agosto de 2023;148(8):703–28.
20. Petrella F, Rizzo S, Masiero M, Marzorati C, Casiraghi M, Bertolaccini L, et al. Clinical impact of vaping on cardiopulmonary function and lung cancer development: an update. *Eur J Cancer Prev*. 1º de novembro de 2023;32(6):584–9.
21. Malagón-Rojas J, Toloza Y, Idrovo AJ, Niederbacher-Velazquez J. Initial insights on vaping-associated illnesses in Colombia: evidence for action. *J Bras Pneumol*. 17 de novembro de 2023;49(5):e20230130.
22. Zhang Y, Sumner W, Chen DR. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. *Nicotine Tob Res*. fevereiro de 2013;15(2):501–8.
23. Hua M, Yip H, Talbot P. Mining data on usage of electronic nicotine delivery systems (ENDS) from YouTube videos. *Tob Control*. março de 2013;22(2):103–6.
24. Mirzaei S, Paskeh MDA, Entezari M, Mirmazloomi SR, Hassanpoor A, Aboutalebi M, et al. SOX2 function in cancers: Association with growth, invasion, stemness and therapy response. *Biomed Pharmacother*. dezembro de 2022;156:113860.
25. Mravec B, Tibensky M, Horvathova L, Babal P. E-Cigarettes and Cancer Risk. *Cancer Prev Res (Phila)*. fevereiro de 2020;13(2):137–44.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **Transmissão Vertical da Hepatite B: Uma Revisão Literária** realizado pelo(s) aluno(s) **Camila Dalla Martha Satriano, Carolina Trabasso Ferraz de Oliveira e Poliana Alba Leoncio** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Jorge Senise e Profa. Ma. Cintia Leci Rodrigues

Assinatura dos Orientadores do Trabalho

Camila Dalla Martha Satriano
Carolina Trabasso Ferraz de Oliveira
Poliana Alba Leoncio

**TRANSMISSÃO VERTICAL DA HEPATITE B: UMA REVISÃO
LITERÁRIA**

São Paulo

2024

TRANSMISSÃO VERTICAL DA HEPATITE B: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientadores: Prof. Dr. Jorge Senise e
Profa. Ma. Cintia Leci Rodrigues

São Paulo

2024

TRANSMISSÃO VERTICAL DA HEPATITE B: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadores: Prof. Dr. Jorge Senise e Profa. Ma. Cintia Leci Rodrigues

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Jorge Senise e Profa. Ma. Cintia Leci Rodrigues

Orientadores

Profa. Ma. Cintia Leci Rodrigues

Avaliadora

Prof. Me. Lucas Brito Costa

Avaliador

Conceito Final

Camila Dalla Martha Satriano, Carolina Trabasso Ferraz de Oliveira, Poliana Alba Leoncio, Prof. Dr. Jorge Senise e Profa. Ma. Cintia Leci Rodrigues. *Transmissão vertical da hepatite B: uma revisão literária*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A hepatite B é uma infecção viral transmitida por via sexual, sanguínea e materno-fetal (vertical). A transmissão vertical é prevalente, principalmente em mães HBeAg positivas, sendo a vacina e a imunoglobulina formas eficazes de prevenção após o nascimento. No Brasil, a região da bacia amazônica se destaca pelo alto impacto em gestantes e pela baixa cobertura vacinal, o que contribui diretamente com a disseminação do vírus. Globalmente, a hepatite B é endêmica em países como a China, onde a transmissão materno-infantil continua sendo um problema de saúde pública. Entre as mulheres jovens no país asiático, a alta carga viral e a positividade de HbeAg elevam o risco de infecção do recém nascido (RN). Dentre as mulheres acima de 40 anos, a prevalência da hepatite B é maior, devido ao fato destas terem sido infectadas antes da implementação do programa de vacinação universal. A administração da vacina contra a hepatite B nas primeiras 24 horas de vida é fundamental para prevenir a transmissão vertical, e o uso de imunoglobulina (HBIG) reforça a proteção em regiões com alta prevalência.

METODOLOGIA: Foi realizada uma busca online no Pubmed, selecionando artigos entre 2018-2024, e protocolos que discutem a eficácia da profilaxia da hepatite B em gestantes contaminadas. As palavras-chave utilizadas foram: “hepatite B”, “gestantes”, “transmissão vertical” e “tratamento”. Foram aplicados critérios de inclusão, como seleção de artigos gratuitos, disponíveis em português, inglês ou espanhol e com relevância direta ao tema. **RESULTADOS**

E DISCUSSÃO: O diagnóstico precoce e o monitoramento com exames consecutivos, HBsAg, HBeAg e HBV-DNA, são essenciais para reduzir a transmissão vertical. Diversas metanálises apontaram que a profilaxia (vacina e imunoglobulina) e uso de antivirais são eficazes na redução da taxa de transmissão mãe-filho, chegando próximas de zero. O antiviral recomendado às gestantes é o fumarato de tenofovir desoproxila, que deve ser iniciado na 28ª semana de gestação, podendo ser mantido após o parto. Um estudo selecionou mulheres grávidas HBsAg positivas com carga viral $\geq 10^6$ IU/mL na China de setembro de 2012 a janeiro de 2014, totalizando 614 mulheres que foram divididas em dois grupos: um grupo controle, sem antivirais, e o terapêutico, que receberia lamivudine 100 mg/dia ou telbivudine 600 mg/dia ou tenofovir 300 mg/dia durante a 24ª semana até a 29ª semana. O grupo terapêutico apresentou um decréscimo significativo de HBV-DNA e HBeAg. Além disso, mostrou-se altos índices de Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST). No período de seis semanas pós-parto, 355 mulheres (57,8%) apresentaram hepatite pós parto, caracterizado pelo aumento abrupto das transaminases. Tal fenômeno denomina-se “flare” e consiste no aumento abrupto de transaminases, decorrente de alterações imunológicas que ocorrem na gestação. **CONCLUSÃO:** Este trabalho reforça a importância da profilaxia combinada e antivirais em gestantes HBsAg positivas a fim de reduzir a transmissão vertical da hepatite B, contribuindo para as políticas públicas de saúde em regiões endêmicas.

Palavras-chave: “hepatite B”. “gestantes”. “transmissão vertical”. “tratamento”.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hepatitis B is a viral infection transmitted sexually, through blood and vertically (mother-to-child). The vertical transmission is prevalent, especially in HBeAg-positive mothers, with the vaccine and immunoglobulin being effective forms of prevention after birth. In Brazil, the Amazon Basin region stands out due to the high impact on pregnant women and low vaccination coverage, which directly contributes to the spread of the virus. Globally, hepatitis B is endemic in countries like China, where mother-to-child transmission remains a public health issue. Among young women in Asian countries, the high viral load and HBeAg positivity increase the risk of newborn infection. Among women over 40 years old, the prevalence of hepatitis B is higher due to the fact that they were infected before the implementation of the universal vaccination program. The administration of the hepatitis B vaccine within the first 24 hours of life is essential to prevent vertical transmission, and the use of immunoglobulin enhances protection in regions with a high prevalence. **METHODOLOGY:** An online search was conducted on Pubmed, selecting articles from 2018 to 2024, and protocols discussing the efficacy of hepatitis B prophylaxis in infected pregnant women. The keywords used were: “hepatitis B”, “pregnant women”, “vertical transmission”, and “treatment”. The inclusion criteria were applied, such as selection of free articles available in Portuguese, English, or Spanish and with direct relevance to the subject. **RESULTS AND DISCUSSION:** The early diagnosis and monitoring with consecutive tests, such as HBsAg, HBeAg and HBV-DNA, are essential to reduce vertical transmission. A lot of meta-analyses have indicated that the prophylaxis (vaccine and immunoglobulin) and the use of antivirals are effective in reducing the mother-to-child transmission rate, bringing it close to zero. The recommended antiviral for pregnant women is tenofovir disoproxil fumarate, which should be started at the 28th week of pregnancy and can be continued after delivery. A study selected HBsAg-positive pregnant women with a viral load $\geq 10^6$ IU/mL in China from September 2012 to January 2014, totaling 614 women who were divided into two groups: a control group, without antivirals, and a therapeutic group that received either lamivudine 100 mg/day, telbivudine 600 mg/day, or tenofovir 300 mg/day from the 24th to the 29th week. The therapeutic group showed a significant decrease in HBV-DNA and HBeAg. In addition, high levels of Alanine Aminotransferase (ALT) and Aspartate Aminotransferase (AST) were observed. In the six-week postpartum period, 355 women (57,8%) developed postpartum hepatitis, characterized by a sudden increase in transaminases. This phenomenon is known as a “flare” and consists of an abrupt rise in transaminases, resulting from immunological changes that occur during pregnancy. **CONCLUSION:** This project reinforces the importance of combined prophylaxis and antivirals in HBsAg-positive pregnant women to reduce the vertical transmission of hepatitis B, contributing to public health politics in endemic regions.

Keywords: “hepatitis B”. “pregnant”. “vertical transmission”. “treatment”.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 METODOLOGIA.....	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS	22

MODELO PARA ELABORAÇÃO E FORMATAÇÃO DE ARTIGOS
MODEL FOR PREPARATION AND FORMAT OF SCIENTIFIC PAPERS

SATRIANO, Camila Dalla Martha¹

DE OLIVEIRA, Carolina Trabasso Ferraz²

LEONCIO, Poliana Alba³

SENISE, Jorge⁴

RODRIGUES, Cintia⁵

RESUMO

A hepatite B é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite B (HBV), tendo como principal forma de transmissão a via sexual e vertical. Quando se trata de gestantes, é de extrema importância ressaltarmos a relevância do tratamento e a sua eficácia, uma vez que além da mãe, o bebê também pode ser afetado. A transmissão vertical do vírus pode ocorrer de três maneiras diferentes: transplacentária ocorrendo no terceiro trimestre de gestação, peri-parto e pós-parto. A forma mais prevalente é a peri-parto, ou seja, aquela que ocorre no momento do parto por meio de secreções vaginais e micro transfusões. A profilaxia do recém-nascido (RN) envolve a vacinação contra hepatite B e o uso de gamaglobulina nas primeiras 24 horas após o parto em todos os RN. Sob essa perspectiva, é essencial e primordial a realização de um acompanhamento multiprofissional envolvendo a mãe e o filho tanto na gestação, quanto no pós parto.

Palavras-chave: “hepatite B”. “gestantes”. “transmissão vertical”. “tratamento”.

ABSTRACT

Hepatitis B is an infectious disease caused by the hepatitis B virus (HBV), having the sexual and vertical transmission (mother-to-child) as its main routes. When talking about pregnant women, the importance and effectiveness of the treatment should be emphasized, as both the mother and the baby may be affected by it. Vertical transmission of the virus can occur in three different ways: transplacentally, occurring on the third trimester of pregnancy, peripartum, and post-partum. The most prevalent form is peripartum, which exposes the baby to the HBV virus during the delivery through vaginal secretions and micro transfusions. The newborn prophylaxis involves hepatitis B vaccination and the

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. camila.satriano@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. carolinatrabasso@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. poliana_leoncio@msn.com

⁴ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro-SP – jsenise@pro.unisa.br

⁵ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro-SP – Cintialeci@prof.unisa.br

use of immunoglobulins within the first 24 hours after birth for all newborns, providing passive immunity and significantly lowering the infection risk. From this perspective, having comprehensive and holistic care involving both mother and child is essential, both during pregnancy and in the postpartum period.

Keywords: “hepatitis B”. “pregnant”. “vertical transmission”. “treatment”.

1 INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma infecção viral transmitida por via sexual, sanguínea e vertical (mãe para filho). Este vírus afeta o fígado e pode evoluir para quadro crônico, sendo a principal causa de doenças hepáticas graves, como a cirrose e carcinoma hepatocelular (1). As manifestações variam, desde formas brandas e assintomáticas, ou com um período prodrômico, ocorrendo náuseas, fadiga, rash cutâneo, entre outros.

Sem a profilaxia adequada no recém nascido, a transmissibilidade varia de 70% a 90% em mães positivas HBeAg, e o risco de cronificação em crianças chega a 95% devido ao sistema imunológico imaturo (2). Esse valor diminui drasticamente em gestantes as quais apresentam HBeAg negativo, tornando a taxa de transmissão entre 10% e 40% (3) .

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus hepatotrópico que pertence à família Hepadnaviridae, com um genoma viral composto por DNA de aproximadamente 3,2 Kb que possui quatro regiões abertas de leitura (ORFs) sobrepostas: S, X, P e C. A região S/preS codifica três formas do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg): longa (HBsAg-L), média (HBsAg-M) e pequena (HBsAg-S). A proteína reguladora X (HBx) é transcrita a partir do ORF X, enquanto o ORF P codifica a DNA polimerase viral. Já o ORF C codifica a proteína do núcleo (HBcAg) e uma proteína relacionada, precursora do antígeno “e” (HBeAg) (1).

No mundo, aproximadamente 2 milhões de pessoas, têm ou tiveram contato com o vírus HBV. Dentre estes, 830.000 evoluirão para doença crônica no fígado ou morte (1) (2). No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, publicado em 2023, no período de 2000

a 2022 foram diagnosticados 276.646 casos de Hepatite B, dos quais 10,6% ocorreu em gestantes (4).

A prevalência da doença no Brasil é maior na bacia amazônica, tendo as mulheres grávidas como as mais afetadas pela hepatite B e Hepatite Delta. Vários fatores contribuem para que tal área tenha uma alta prevalência, dentre eles: baixa cobertura vacinal e gravidez na adolescência. (1)

Em contrapartida, nas regiões de média endemicidade, a maioria dos casos de HBV acontecem por via sexual. Em locais de baixa prevalência da doença, por sua vez, a transmissão é associada ao uso compartilhado de seringas e o uso de drogas inalatórias.

Na China, a hepatite B é considerada uma doença altamente endêmica e, conseqüentemente, torna-se um país no qual as taxas de transmissão vertical encontram-se acima da média mundial. Muitas mulheres em idade fértil possuem alta carga viral e são HBeAg positivas, o que aumenta o risco de transmissão de mãe para filho. Dentre estas, as jovens de 15-19 anos apresentaram uma prevalência de 5,21%, enquanto em mulheres acima de 40 anos a prevalência foi de 11,83% (1). Tal fato ocorre devido às mulheres mais velhas terem sido infectadas antes da implementação do programa de vacinação universal no país.

A transmissão vertical ocorre no período gestacional ou perinatal, de mãe para filho (2). Crianças infectadas têm menor chance de cura espontânea ou soroconversão, mesmo com a profilaxia de imunoglobulina e vacina, evoluindo para forma crônica da doença (5). Esse alto risco de cronificação em crianças deve-se, em parte, ao sistema imunológico imaturo que tende a não reconhecer o HBV como uma ameaça. Esse estado dificulta a resposta imunológica contra o vírus e favorece a persistência da infecção na forma crônica.

A imunotolerância na infecção pelo HBV ocorre quando a exposição do sistema imunológico imaturo da criança ao HBeAg transplacentário induz uma falta de resposta imunológica. Isso resulta em altas cargas virais e baixa taxa de soroconversão de HBeAg. Mudanças imunológicas durante a gravidez, como a diminuição de citocinas Th1, também influenciam nesse processo. A

persistência do vírus pode levar a complicações graves na vida adulta, como cirrose e carcinoma hepatocelular (6).

A triagem universal para HBsAg antes ou durante a gravidez tem demonstrado um efeito importante na redução da infecção neonatal, identificando mães infectadas pelo HBV em regiões endêmicas, como a China. A avaliação clínica da função hepática e testes laboratoriais para marcadores sorológicos do HBV e DNA-HBV podem ajudar a avaliar o status da infecção pelo vírus da hepatite B da mãe.

Estudo realizado na China envolvendo mulheres que tiveram o parto realizado entre outubro de 2009 a outubro 2011, avaliou se o vírus é capaz de atravessar a placenta. Nele, evidenciou-se que o DNA do HBV pode ser encontrado em diferentes células placentárias, como trofoblásticas, decíduas, mesenquimais e vilosas. Analisando o odds ratio entre a taxa de infecção pelo HBV nas camadas celulares da placenta e a infecção intrauterina (OR= 4.26, $P < 0.01$), foi possível observar que a infecção do vírus nas células endoteliais capilares vilosas apresentou maior risco para transmissão intra-útero, de 32 casos de HBV intra-útero, 27 tinham o tecido placentário infectado pelo HBV, um valor de 84.4%. Esses dados indicam que a viremia materna está relacionada com o potencial de transmissibilidade intrauterina e confirma que o HBV pode atravessar a placenta (7).

Segundo o manual do Ministério da Saúde "Doenças infecciosas e parasitárias" capítulo 35, 8ª edição, a suscetibilidade à infecção pelo HBV é universal, exceto para os previamente imunizados, seja por uma infecção pregressa ou pela vacinação. A vacina da hepatite B (recombinante) é recomendada a partir do nascimento e a primeira dose deve ser aplicada nas primeiras 12-24 horas de vida para prevenir a transmissão vertical, associada a gamaglobulina hiperimune, podendo ser administrada até 30 dias após o nascimento (5).

A implementação da vacina e da gamaglobulina contra a hepatite B reduziu a prevalência do HBV em mais de 80%, sendo uma base crucial na prevenção da transmissão perinatal e horizontal. Em países com disponibilidade de imunoglobulina contra hepatite B (HBIG) - solução purificada de imunoglobulina humana - como China e Estados Unidos, a administração

de HBIG e a vacina em recém-nascidos de mães portadoras do HBsAg tornou-se prática padrão e eficaz na prevenção da transmissão vertical (5). A gamaglobulina é administrada no RN logo após o nascimento com a primeira dose da vacina. Quando administrado na gestante, os anticorpos são passados via difusão passiva ao feto, conduta a qual não é utilizada atualmente(2).

A triagem universal para HBsAg antes ou durante a gravidez tem demonstrado um efeito importante na redução da infecção neonatal, identificando mães infectadas pelo HBV em regiões endêmicas, como a China. A avaliação clínica da função hepática e testes laboratoriais para marcadores sorológicos do HBV e DNA-HBV podem ajudar a avaliar o status da infecção pelo vírus da hepatite B da mãe.

O tratamento materno com análogos de nucleosídeos (t) (Tenofovir disoproxil fumarate) é recomendado no terceiro trimestre da gravidez (entre 28 e 32 semanas) para reduzir o risco de transmissão de mãe para filho e melhorar a profilaxia, diminuindo a carga viral materna, uma vez que cargas virais acima de 200.000 UI/mL podem causar falha na profilaxia do RN. Tal tratamento pode ser cessado ao momento do parto ou em até 3 meses. O ressurgimento viral, geralmente, ocorre após interromper o tratamento, no qual o término da tolerância imunológica da gestação também pode precipitar exacerbações hepáticas (bioquímicas) mediadas pelo sistema imunológico do hospedeiro. (6).

Este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia da profilaxia e do tratamento durante a gestação para a prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B, bem como identificar outros fatores que podem influenciar a transmissão. A importância deste estudo é evidente, pois, apesar das políticas públicas adotadas, a hepatite B continua apresentando alta taxa de prevalência.

Além disso, o trabalho busca contribuir para a literatura existente, uma vez que apresenta uma revisão de estudos que apoiam implementação de medidas profiláticas nas políticas públicas. Ao consolidar as práticas adotadas atualmente por diversos países, fornecendo dados que possam contribuir para

futuras estratégias de prevenção e tratamento da doença, como foco em reduzir a transmissão vertical.

2 METODOLOGIA

A pesquisa possui o objetivo de avaliar artigos científicos publicados a respeito da transmissão vertical de hepatite B analisando a eficácia do tratamento nas pacientes por meio de uma revisão literária. Como base de dados online, foram utilizados, principalmente, Scielo, PubMed e sites oficiais como Ministério da Saúde. Tais artigos científicos indexados apresentam um espaço temporal de publicações entre 2020-2024, assim como protocolos que debatem sobre a eficácia do tratamento de hepatite B em gestantes e profilaxia para redução da transmissão vertical.

Os critérios utilizados para inclusão na seleção de artigos científicos para posterior análise envolvem aqueles encontrados na língua inglesa ou em português, artigos achados gratuitamente e por inteiro, artigos que incluem mulheres do sexo feminino gestantes infectadas pelo vírus da hepatite B, ou que envolvam a transmissão vertical da hepatite B.

Os critérios utilizados para excluir os trabalhos encontrados envolvem artigos achados em línguas orientais sem tradução para o inglês ou português, artigos, Artigos pagos e artigos que envolvem somente hepatite B, artigos que focam em outras hepatites, artigos que determinam fatores de risco para hepatite B, que relaciona outras infecções sexualmente transmissíveis, artigos que descrevem a incidência, e as que não envolvem mulheres grávidas. Além disso, foram excluídos sites não oficiais e aqueles sem credibilidade no assunto.

Por se tratar de revisão de literatura, a coleta de dados será feita por plataformas digitais como Pubmed, nas quais foram pesquisadas as seguintes palavras chaves: "transmissão vertical da hepatite B" e "hepatite B e gravidez". Desta forma, foi feita uma busca ampla a partir dos critérios de exclusão e seleção, os artigos que melhor atingiram os objetivos da pesquisa foram selecionados.

Primeiramente, foram pesquisadas as palavras-chave em tais plataformas e selecionamos aquelas publicadas entre os anos 2018-2024. Todos os títulos foram analisados (totalizando em 254 artigos), averiguando aqueles que não se enquadram na pesquisa. Após essa etapa, todos os artigos selecionados pelo título passaram por análise do resumo, na qual avaliamos se estavam aptos para participar da pesquisa. Ao final, buscamos o artigo na íntegra e quando não encontrado o mesmo foi excluído. Toda essa análise foi feita pelo Excel, totalizando 20 artigos selecionados para a pesquisa.

Essa revisão literária apresenta algumas limitações que podem influenciar os resultados e interpretações de dados. Devido aos critérios de inclusão, houve viés de seleção de artigos, o que pode ter levado a exclusão de artigos relevantes publicados em outras línguas ou em fontes não indexadas. Além disso, a heterogeneidade dos estudos analisados, amostragem, contexto populacional e critérios de avaliação dificulta a comparação direta entre os estudos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A transmissão do vírus ocorre predominantemente no periparto e em menor proporção por via intra útero, porém, existem estudos que captaram a presença de HBV na placenta, cordão umbilical e fígado (de fetos que morreram no útero), evidenciando que mesmo em menor proporção ainda pode ocorrer a transmissão intrauterina. Com isso em mente, uma maneira eficaz de impedir a transmissão seria o diagnóstico precoce por meio de exames consecutivos durante a gestação, com HBsAg e HBeAg e HBV/DNA em casos de HBsAg positivo (5).

Em uma metanálise, incluindo 300 estudos, 3.402 crianças das 63.293 totais estudadas, foram diagnosticadas com hepatite B crônica por transmissão mãe-filho (MTCT) e foi analisada a eficácia do uso ou não da gamaglobulina e da vacina. No Sudeste Asiático, com o uso da vacina contra Hepatite B e imunoprofilaxia, a MTCT caiu de 4.3% (95% CI 1.1%–9.0%) para 1.0% (95% CI 0.1-2.6%), queda que também foi evidenciada em outras

regiões. A introdução do antiviral na gravidez fez com que a incidência de MTCT chegasse a quase 0% em certos países (9).

Nesta mesma pesquisa foi estudado a eficácia da profilaxia e uso de antivirais em relação à transmissão vertical, foi notado que a introdução da vacina reduziu a transmissão de 82.9% para 15.9% em mães com HBeAg+ e de 10.3% para 2.3% em pacientes com HBeAg negativo. O uso de antivirais no momento da gestação, combinado com imunoprofilaxia, evidenciou efeito benéfico em MTCT nas pacientes com hepatite B, fazendo com que os números chegassem a aproximadamente zero. Porém, houveram transmissões relacionadas ao uso irregular dos antivirais ou irregularidades na amniotomia. (9)

Gráfico 1: Comparação da incidência da transmissão vertical em diferentes grupos e profilaxias

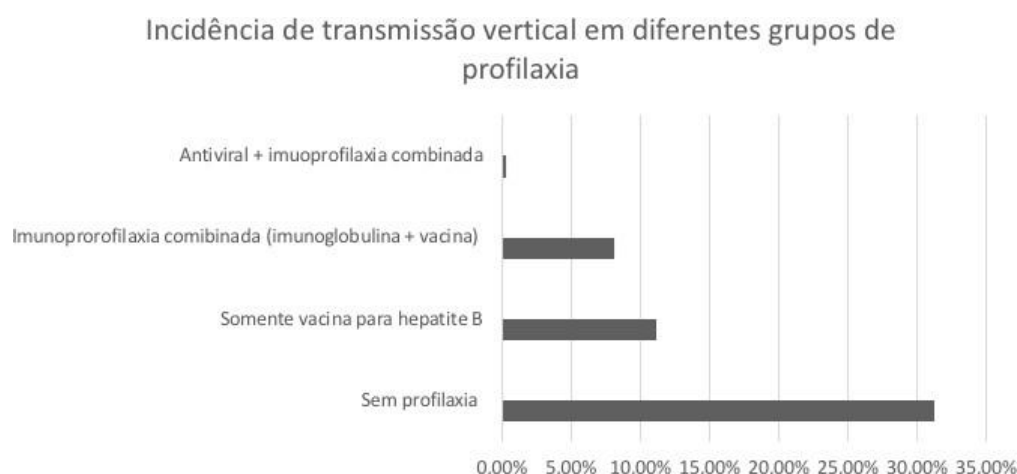


Gráfico 1. O gráfico analisa as principais profilaxias e suas respectivas taxas de transmissão vertical, comparando-se grupos sem profilaxia, somente com a aplicação da vacina, com profilaxia combinada (vacina contra hepatite B e imunoglobulina contra hepatite B), e terapia antiviral com imunoprofilaxia combinada.

Na transmissão pós natal, por mais que o HBV-DNA tenha sido detectado no leite materno e na saliva, a concentração foi muito baixa quando comparada aos níveis do sangue, confirmando que o contato próximo ou a amamentação não afetam significativamente o risco de transmissão vertical. Uma revisão sistemática feita na China, mostrou baixos índices de MTCT

quando realizada a cesariana e a não amamentação em mães HBeAg positivas que não receberam antiviral (5) .

Em pacientes com necessidade de tratamento, é preferível o uso de inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo (lamivudina, tenofovir e telebivudina). No Brasil, a escolha é o fumarato de tenofovir desoproxila. A recomendação do uso do tenofovir é 300 mg, via oral, dose única diária, iniciado a partir da 28ª semana de gravidez, perdurando até o período pós-parto para prevenir o possível aumento da carga viral e agressão hepática, após o término da imunotolerância. No caso da necessidade de tratamento a longo prazo em mulheres grávidas portadoras de VHB, o fumarato também é utilizado. O uso de entecavir durante a gravidez não é considerado seguro e deve ser evitado nesse período. Da mesma maneira, seu uso não é recomendado durante a amamentação (10).

O tenofovir é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* dos Estados Unidos para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) em adultos. Esse medicamento interrompe a replicação do HBV nas células do fígado e está disponível como uma formulação oral de dose única diária.

A eficácia do tenofovir no tratamento do HBV crônico foi frisada como superior à do adefovir em ensaios clínicos randomizados, o que levou à sua aprovação pela FDA para uso no tratamento do HBV crônico. Em razão de sua potente atividade antiviral, perfil de segurança favorável e maior barreira para o desenvolvimento de resistência, o tenofovir deve suceder o adefovir como predileção de monoterapia de primeira linha no tratamento do HBV em pacientes monoinfectados.

Na população co-infectada por HIV-HBV, o tenofovir é um agente prioritário. Além do mais, a monoterapia com tenofovir ou em acordo com análogos de nucleosídeo são escolhas para pacientes que expressaram resistência a outras terapias para o HBV crônico (11).

O centro *Beijing Ditan Hospital* na China, entre setembro de 2012 e janeiro de 2014, realizou estudo com mulheres grávidas HBsAg-positivas com carga viral $\geq 10^6$ IU/mL, a fim de observar a terapia para prevenção de

transmissão vertical pós parto. Um total de 614 mulheres foram selecionadas, as quais foram divididas entre dois grupos: o controle (que não recebeu antivirais durante a gestação) e o terapêutico (que recebeu lamivudine 100mg/dia ou telbivudine 600mg/dia ou tenofovir 300mg/dia durante a 24 semana até a 29 semanas) (12) .

O grupo terapêutico exibiu um decréscimo significativo nas concentrações de HBV-DNA e HBeAg quando comparado ao grupo controle, apresentando diminuição da hepatite pós parto. Além disso, observou-se índices altos de Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST) nos grupos controle. Do total de 624 pacientes usados na pesquisa, 355 tiveram elevação ALT durante a 6ª semana de pós gestação gestação, significando que 57.8% tiveram hepatite pós-parto. A incidência de flare hepático foi de 70.59% no grupo controle e de 52.9% no grupo que recebeu terapia.(12).

O fenômeno denominado *flare* hepático consiste no aumento abrupto das transaminases superior a 5 vezes o limite normal ($ALT > 200$ U/L), geralmente decorrente de mudanças imunológicas que ocorrem na gestação. O referido fenômeno pode ser ocasionado tanto espontaneamente quanto por suspensão de antivirais, e se não controlado, é capaz de levar a complicações hepáticas severas. Além dos efeitos maternos, esse aumento da carga viral elevada gera risco de transmissão vertical. Gestantes que não mantêm a terapia com antiviral adequada estão mais suscetíveis a esses eventos (13). Alguns dados mostraram que a regressão de ALT com 32 semanas de gravidez e HBcAg intraparto são fatores de risco para flare hepático (12).

Tabela 1 - diferentes diretrizes internacionais que focaram nos principais meios de tratamento e transmissão

	World Health Organization 2024	Asian Pacific Association for the Study of the Liver	American Association for the Study of Liver Diseases 2018	European Association for the Study of the Liver 2023	Ministério da saúde	Resultados
Antivirais recomendados	Tenofovir	Tenofovir ou Telbivudine	Diseases Tenofovir, Telbivudine ou Lamivudine	Tenofovir	Tenofovir	
Carga viral que se recomenda o início do antiviral	$>2 \times 10^5$ IU/mL or HBeAg +	$>2 \times 10^6$ IU/mL	$>2 \times 10^5$ IU/mL	$>2 \times 10^5$ IU/mL or HBsAg; $>4 \log_{10}$ IU/mL	HBV DNA $\geq 200,000$ IU/mL para início de profilaxia antiviral na prevenção de transmissão vertical	O teste de HBeAg como um fator que indica a carga viral
Início e término do antiviral	28 semanas, o término no pós-parto após avaliação da carga viral	28-32 semanas até o nascimento	28-32 semanas até 3 meses pós-parto	24-28 semanas, por pelo menos 12 semanas pós-parto, com monitoramento	Início no segundo trimestre da gravidez; término avaliado no pós-parto conforme carga viral e saúde da mãe	
Aplicação da vacina da hepatite B	≤ 24 h, pelo menos 2-3 doses Recomendado a todos os recém-nascidos	≤ 24 h	≤ 12 h	Recomendada para recém-nascidos de mães com alta carga viral ou HBeAg-positivas,	<12 h	Como já mencionado a aplicação dentre as 3 horas do nascimento se mostrou mais eficaz

	World Health Organization 2024	Asian Pacific Association for the Study of the Live	American Association for the Study of Liver 2018	European Association for the Study of the Liver 2023	Ministério da saúde	Resultados
				devendo ser administrada nas primeiras 24h		
Imunoglobulina	Recomenda se mãe HBeAg +	Recomenda se mãe HBeAg +	Recomendado para recém nascidos de mães HbsAg	Permitida considerando a profilaxia adequada		
Amamentação	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Permitido para mães HbsAg positivas, desde que a profilaxia com imunoglobulina e vacinação ao nascimento sejam seguidas conforme recomendações	O artigo mostrou que em mães com alta carga viral a amamentação deve ser suspensa, pelo risco de transmissão por machucados

De acordo com a tabela acima, a amamentação é recomendada em todas as diretrizes internacionais, somente um estudo apontou que a não amamentação foi fator protetor, uma vez que reduz a zero a possibilidade de transmissão por meio de machucados ou feridos no mamilo da mãe. (5,6,8,13,14)

Mesmo que a presença de HBV DNA tenha sido encontrada no leite e na saliva, as cargas virais eram muito baixas quando comparadas com as encontradas no sêrum. Portanto, uma revisão realizada por Pan et al mostrou que a não amamentação foi um fator protetivo em mães HBeAg+ que não receberam tratamento com antivirais durante a gestação. Isso se deu por conta de feridas no mamilo que possibilitam que sangue da mãe entre em contato com a criança (5).

Imagem 2. Fluxograma de manejo de gestante HBsAg reigente no pré-natal

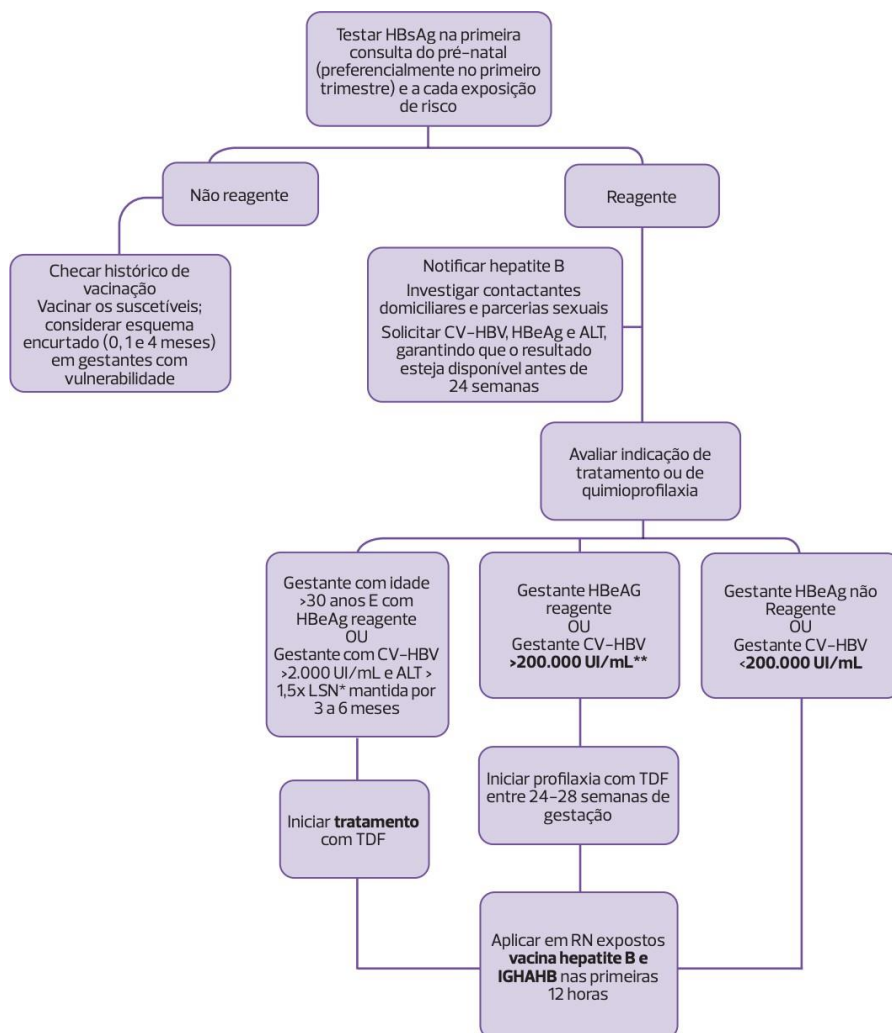


Imagem 2. Fluxograma de conduta clínica para gestantes com HBsAg reigente. Baseado em recomendações para triagem e acompanhamento durante a gestação e pós-parto. (15)

4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir que a hepatite B ainda representa um problema de saúde pública no Brasil, especialmente nas áreas endêmicas, onde a transmissão vertical desempenha um papel importante na disseminação da doença. Nesse sentido, destaca-se a importância da prevenção e tratamento para reduzir a transmissão mãe-filho da doença. O tratamento materno com antivirais e os cuidados no manejo do recém-nascido, mostraram-se eficazes para redução da transmissão vertical.

Apesar dos desafios, as intervenções têm se mostrado eficazes, oferecendo esperança no controle e tratamento endêmico da doença. Em última análise, destaca-se a importância de políticas públicas de saúde, bem como garantir acesso de serviços de qualidade para reduzir o impacto da hepatite B nas gerações futuras.

REFERÊNCIAS

1. di Filippo Villa D, Navas M-C. Vertical Transmission of Hepatitis B Virus-An Update. *Microorganisms*. 2023 Apr 27;11(5).
2. Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 14;27(26):4182–93.
3. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2023
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico de Hepatites - Número Especial, Jul. 2023 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [citado em 25 set. 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-hepatites-numero-especial-jul.2023>
5. Sintusek P, Wanlapakorn N, Poovorawan Y. Strategies to Prevent Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Aug 28;11(4):967–74.
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560–99.
7. Chen Y, Wang L, Xu Y, Liu X, Li S, Qian Q, et al. Role of maternal viremia and placental infection in hepatitis B virus intrauterine transmission. *Microbes Infect*. 2013 May;15(5):409–15.
8. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and pregnancy: virologic and immunologic characteristics. *Hepatol Commun*. 2020 Feb;4(2):157–71.
9. Yao N, Fu S, Wu Y, Tian Z, Feng Y, Li J, et al. Incidence of mother-to-child transmission of hepatitis B in relation to maternal peripartum antiviral prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Nov;101(11):1197–206.

10. Duarte G, Pezzuto P, Barros TD, Mosimann Junior G, Martinez-Espinosa FE. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: viral hepatitis. Rev Soc Bras Med Trop. 2021 May 17;54(supl 1):e2020834.
11. Jenh AM, Thio CL, Pham PA. Tenofovir for the treatment of hepatitis B virus. Pharmacotherapy. 2009 Oct 1;29(10):1212–27.
12. Quan M, Liu X-M, Liu C, Li W, Xing H-C. Antiviral therapy for prevention of perinatal hepatitis B virus transmission reduces the incidence of postpartum hepatitis flare. Biomed Res Int. 2022 Jul 11;2022:7046955.
13. GOV.BR. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B. Disponível em:
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20230524_Relatrio_PCDTH_epatiteB.pdf.
14. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Care and Treatment for People with Chronic Hepatitis B Infection (Text Extract): Executive Summary. Infect Dis Immun. 2024 Jul;4(3):103–5.
15. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com IST. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado em 22 nov. 2024]. Disponível em:
https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR NA MULHER** realizado pelo(s) aluno(s) Beatriz Andrade Suguimoto, Isabella Gomes Moreira, Júlia Miquelin dos Reis Silva está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Ana Marta Jezierski

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR NA MULHER

São Paulo

2024

Beatriz Andrade Suguimoto

Isabella Gomes Moreira

Júlia Miquelin dos Reis Silva

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Marta Ana
Jezierski

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

- S944t Suguimoto, Beatriz Andrade.
Transtorno afetivo bipolar na mulher / Beatriz Andrade
Suguimoto, Julia Miquelin dos Reis Silva, Isabella Gomes Moreira. -
São Paulo, 2024.
- 20 p. : Il., color.
Orientador: Marcos Henrique de Araujo.
- TCC Graduação; Ao. (Curso Superior em Medicina) - Universidade
Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.
1. Afetivo bipolar. 2. Mulheres. 3. Tratamento. I. Silva, Julia
Miquelin dos Reis. II. Moreira, Isabella Gomes. III. Araujo,
Marcos Henrique de, orient. IV. Universidade Santo Amaro. V.
Título.
- CDD 616.895

Elaboradora pela Bibliotecária Milena Braz Martins CRB-819974

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR NA MULHER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Marta Ana Jezierski

São Paulo, ____de _____de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Beatriz Andrade Suguimoto, Isabella Gomes Moreira, Júlia Miquelin dos Reis Silva, Marta Ana Jezierski. *Transtorno Afetivo Bipolar na Mulher*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição psiquiátrica crônica marcada por mudanças extremas de humor, alternando entre episódios maníacos e depressivos. Em mulheres, o TAB tende a se manifestar mais frequentemente e de forma mais tardia, sendo influenciado por fatores hormonais, culturais e psicológicos. Mulheres são mais propensas a episódios depressivos, ciclos rápidos de humor e a comorbidades, como ansiedade e disfunções da tireoide. O diagnóstico tardio é comum, o que leva a atrasos no tratamento e à piora dos sintomas. A psicoterapia e o tratamento farmacológico desempenham papéis cruciais no manejo do TAB, sendo necessário ajustar o tratamento às necessidades específicas das mulheres. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo é investigar a relação entre o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) e o sexo feminino, focando nas particularidades clínicas e hormonais que afetam as mulheres. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão literária baseada em artigos científicos que discutem as diferenças de gênero na manifestação do TAB, com enfoque nas peculiaridades hormonais, comorbidades e impactos psicossociais nas mulheres. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** As mulheres com TAB apresentam maior frequência de episódios depressivos, ciclagem rápida de humor e uma incidência mais alta de comorbidades, como ansiedade e distúrbios da tireoide, em comparação aos homens. Fatores hormonais, como as oscilações durante o ciclo menstrual, gravidez e menopausa, são importantes na exacerbação dos sintomas. Além disso, o estigma social associado ao transtorno impacta a busca por tratamento, atrasando o diagnóstico e complicando o manejo da condição. Embora o tratamento de TAB seja similar entre homens e mulheres, as mulheres exigem adaptações específicas, como ajuste de medicação durante a gravidez e atenção às flutuações hormonais. **CONCLUSÃO:** O estudo aponta a necessidade de uma abordagem de tratamento mais sensível ao gênero, que leve em conta as influências hormonais e psicossociais nas mulheres com TAB. O desenvolvimento de intervenções mais personalizadas, combinando farmacoterapia e suporte psicossocial, é essencial para melhorar o manejo do TAB em mulheres. A educação pública sobre o transtorno também é fundamental para reduzir o estigma e promover diagnósticos precoces. Mais pesquisas são necessárias para compreender melhor a interação entre os hormônios e o TAB, possibilitando o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e individualizados.

Palavras-chave: transtorno afetivo bipolar; mulheres; flutuações hormonais; comorbidades; tratamento.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA.....	11
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
REFERÊNCIAS	18

SUGUIMOTO, Beatriz Andrade¹

DOS REIS SILVA, Júlia Miquelin²

MOREIRA, Isabella Gomes³

JEZIERSKI, Marta Ana⁴

RESUMO

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. beatrizasuguimoto@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. juliamiquelin12@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. isabellamoreira52@gmail.com

⁴ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – marta.jezierskivaz@gmail.com

⁴ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – marta.jezierskivaz@gmail.com

INTRODUÇÃO: O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição psiquiátrica crônica marcada por mudanças extremas de humor, alternando entre episódios maníacos e depressivos. Em mulheres, o TAB tende a se manifestar mais frequentemente e de forma mais tardia, sendo influenciado por fatores hormonais, culturais e psicológicos. Mulheres são mais propensas a episódios depressivos, ciclos rápidos de humor e a comorbidades, como ansiedade e disfunções da tireoide. O diagnóstico tardio é comum, o que leva a atrasos no tratamento e à piora dos sintomas. A psicoterapia e o tratamento farmacológico desempenham papéis cruciais no manejo do TAB, sendo necessário ajustar o tratamento às necessidades específicas das mulheres. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo é investigar a relação entre o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) e o sexo feminino, focando nas particularidades clínicas e hormonais que afetam as mulheres. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão literária baseada em artigos científicos que discutem as diferenças de gênero na manifestação do TAB, com enfoque nas peculiaridades hormonais, comorbidades e impactos psicossociais nas mulheres. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** As mulheres com TAB apresentam maior frequência de episódios depressivos, ciclagem rápida de humor e uma incidência mais alta de comorbidades, como ansiedade e distúrbios da tireoide, em comparação aos homens. Fatores hormonais, como as oscilações durante o ciclo menstrual, gravidez e menopausa, são importantes na exacerbação dos sintomas. Além disso, o estigma social associado ao transtorno impacta a busca por tratamento, atrasando o diagnóstico e complicando o manejo da condição. Embora o tratamento de TAB seja similar entre homens e mulheres, as mulheres exigem adaptações específicas, como ajuste de medicação durante a gravidez e atenção às flutuações hormonais. **CONCLUSÃO:** O estudo aponta a necessidade de uma abordagem de tratamento mais sensível ao gênero, que leve em conta as influências hormonais e psicossociais nas mulheres com TAB. O desenvolvimento de intervenções mais personalizadas, combinando farmacoterapia e suporte psicossocial, é essencial para melhorar o manejo do TAB em mulheres. A educação pública sobre o transtorno também é fundamental para reduzir o estigma e promover diagnósticos precoces. Mais pesquisas são necessárias para compreender melhor a interação entre os hormônios e o TAB, possibilitando o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e individualizados.

Palavras-chave: transtorno afetivo bipolar; mulheres; flutuações hormonais; comorbidades; tratamento.

ABSTRACT

BACKGROUND: Bipolar disorder (BD) is a chronic psychiatric condition marked by alternating episodes of mania and depression. Gender-specific differences in its manifestation are notable, with women often experiencing a later onset, more frequent depressive episodes, and rapid cycling. Hormonal fluctuations during menstruation, pregnancy, and menopause can complicate the disorder. Women with BD also face higher rates of comorbidities such as thyroid disease and anxiety, along with increased societal stigma, making their experience more complex than that of men. **METHODOLOGY:** This review involved a comprehensive analysis of scientific literature focused on the gender-specific aspects of BD in women. The primary focus was on symptom presentation, hormonal influences, and the impact of psychosocial and cultural factors. The review also evaluated current pharmacological and psychosocial treatment strategies. **RESULTS AND DISCUSSION:** The analysis

revealed that women with BD have unique challenges due to hormonal changes and social factors. Women are more likely to experience depressive episodes, faster mood cycling, and mixed episodes. Comorbidities, such as thyroid disorders and anxiety, are more common in women, further complicating treatment. Hormonal fluctuations during key life stages can trigger BD episodes, making pharmacological management more difficult. Women often require individualized treatment approaches, beyond the standard BD care, to address these complexities. Stigma and social pressures also exacerbate the mental health burden, underscoring the need for a supportive care environment. **CONCLUSION:** Women with BD require gender-sensitive mental health care that considers the influence of hormones and social factors on their condition. More research is needed to understand how hormonal cycles interact with BD symptoms and to tailor treatment accordingly. Public education on BD is vital to reduce stigma, encourage early diagnosis, and improve treatment access. Mental health policies should be inclusive and consider the unique needs of women to improve their quality of life and long-term outcomes.

Keywords: bipolar disorder; women; mood; gender differences.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é uma condição de saúde grave que afeta cerca de 30 milhões de pessoas em todo o mundo, conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (GARCIA; MELGAÇO; TRAJANO, 2022). Ele é caracterizado por mudanças extremas de humor, alternando entre episódios maníacos de energia elevada, euforia e impulsividade, e episódios depressivos marcados por profunda tristeza, desesperança e retraimento (YATHAM, L. N. et al., 2018). O TAB é uma doença recorrente e grave, afeta o comportamento e a percepção e frequentemente é associado a sintomas psicóticos. Esse transtorno, também, está frequentemente associado a comorbidades psiquiátricas, como transtornos de ansiedade, alimentares, por déficit de atenção e hiperatividade, e de personalidade, o que torna seu manejo e tratamento mais desafiadores. Esse pode ser uma doença letal, pois pelo menos 25% dos afetados tentam o suicídio, sendo que os pacientes com mania mista (episódios maníacos e depressivos simultâneos) possuem maior risco de contemplar o suicídio (KECK, P. E. et al., 2001; GOODWIN, F. K. et al., 1990; MCELROY, S. L. et al., 1996; DILSAVER, S. F. et al., 1994; STRAKOWSKI, S. M. et al., 1996). A epidemiologia do transtorno bipolar revela uma maior prevalência entre mulheres – embora ele possa afetar ambos os sexos – especialmente aquelas que buscam tratamento. Fatores como idade inferior a 65 anos, estado civil separado ou divorciado, baixo status socioeconômico e desemprego também estão associados a um maior risco de desenvolver a doença. Nesse sentido, este estudo se aprofundará nos aspectos

únicos do TAB em mulheres, esclarecendo sua prevalência, sintomatologia, fatores de risco e considerações sobre tratamento.

O transtorno afetivo bipolar se diferencia em dois tipos: no tipo I, ocorrem episódios de mania alternados com episódios de depressão; já no tipo II, há hipomania, isto é, uma forma mais branda da mania, alternada com depressão (BOSAIPO, N. B. et al., 2017). Na fase de mania, é comum o paciente apresentar atitudes agressivas, as quais podem comprometer os relacionamentos sociais. Comportamentos de grandiosidade, como aumento da autoestima e superestimação de suas capacidades, agitação psicomotora e logorreia são frequentes nesta fase do transtorno. Além disso, a perda de inibição social, comum nessa fase do ciclo, pode levar muitas vezes a condutas inapropriadas. Sintomas psicóticos também podem estar presentes, marcados por delírios e alucinações. A hipomania é caracterizada por uma elevação ligeira do humor, trazendo sensações de bem-estar e de eficácia física e psíquica. Diferente da mania, esses sintomas não são tão graves a ponto de atrapalhar o funcionamento profissional ou social, além de não serem acompanhados de episódios psicóticos (MORENO, R., 2005; OMS, 2008; PEREIRA et al., 2010; VIEIRA NASSER, R. et al., 2023). Já a fase depressiva é marcada por angústia, falta de motivação para atividades diárias e perda do autocuidado. Sintomas como perda de interesse e de prazer por atividades antes prazerosas, diminuição da capacidade de concentração, distúrbios do sono e diminuição do apetite são frequentemente observados. Psicologicamente, nota-se diminuição da autoestima, sentimento de culpa, desesperança e ideias suicidas. Dentre as características psicossomáticas, vale destacar a lentidão psicomotora, perda ou aumento de apetite, perda ou aumento de peso e perda da libido (OMS, 2008; PEREIRA et al., 2010). O curso do transtorno bipolar é marcado por sintomas crônicos e por altos índices de recaídas. A probabilidade de ocorrência de novos episódios maníacos ou depressivos aumenta a cada episódio subsequente, apesar do tratamento (efeito *kindling*) (OMS, 2008; PEREIRA et al., 2010).

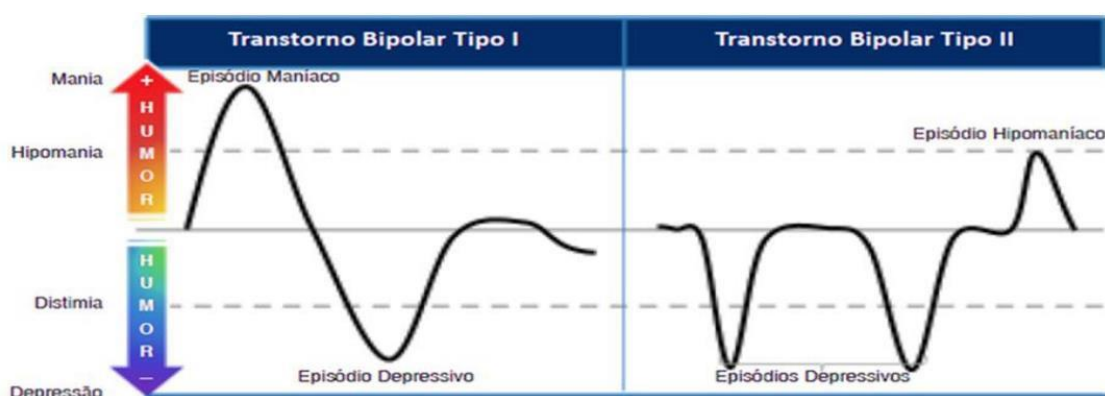


Figura 1. Exemplificação das diferenças entre o humor da mania do TAB Tipo 1 e do humor da hipomania do TAB Tipo 2 (STAHL, 2013 apud BOSAIPO; BORGES; JURUENA, 2016).

O objetivo desta revisão literária é investigar as relações entre o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) e o sexo feminino, destacando como a manifestação da doença difere entre homens e mulheres. Especificamente, a revisão buscará:

1. Discutir os impactos do TAB na vida das mulheres, considerando as influências psicossociais, hormonais e emocionais que afetam suas experiências.
2. Identificar as condições e situações que sugerem uma diferenciação na manifestação do TAB entre os sexos.
3. Explorar as hipóteses que explicam por que o TAB se manifesta de maneira distinta em mulheres, levando em conta fatores biológicos, hormonais e culturais.

A partir dessa análise, a revisão visa fornecer uma compreensão mais profunda sobre o TAB em mulheres, contribuindo para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão de literatura, com o objetivo de compilar e analisar informações sobre o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) em mulheres. A pesquisa foi conduzida em bases de dados científicas como SciELO, PubMed e Google Scholar, utilizando palavras-chave como "transtorno afetivo

bipolar", "mulheres" e "flutuações hormonais". Foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2023, que tratassem especificamente do TAB no contexto feminino.

Os critérios de inclusão envolveram artigos que discutissem as manifestações clínicas do TAB em mulheres, com foco em aspectos hormonais e sociais que influenciam a doença. Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. Artigos que não abordavam diretamente o tema em relação ao gênero ou que apresentassem metodologia inadequada foram excluídos da análise.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O transtorno afetivo bipolar em mulheres é uma condição complexa e multifacetada que apresenta desafios únicos em termos de prevalência, sintomatologia, influências hormonais e considerações de tratamento. Reconhecer esses aspectos específicos de gênero é essencial para um diagnóstico preciso, abordagens de tratamento personalizadas e melhores resultados. Ao aprofundar a compreensão deste transtorno em mulheres, pode-se abrir caminho para maior apoio e melhor qualidade de vida para as pessoas afetadas por esse transtorno.

Apesar de ter taxa de incidência muito semelhante entre os sexos (1:1), o transtorno afetivo bipolar (TAB) se manifesta de maneira diferente em homens e mulheres. O aparecimento e a identificação do transtorno afetivo bipolar no sexo feminino (entre 20 e 30 anos de idade) tendem a ocorrer mais tardiamente do que no sexo masculino (entre 15 e 19 anos de idade), com padrão sazonal de humor, além de apresentar maior taxa de episódios depressivos, ciclagem rápida (pelo menos 4 oscilações de humor em um período de 12 meses) e maior ocorrência de episódios mistos (episódios simultâneos de síndromes depressiva e maníaca) (MORENO, D. H. et al., 2005).

Comorbidades, como hipertireoidismo, obesidade e transtornos de ansiedade, apresentam-se mais frequentemente nas mulheres com TAB, ao passo que abuso de substância é mais comum no sexo masculino. Há também um maior risco de ocorrência de doenças sexualmente transmissíveis, gravidez não planejada, ganho excessivo de peso, doença cardiovascular; maior propensão a enxaqueca e a transtornos de ansiedade, transtornos alimentares e de personalidade borderline no sexo feminino (PARIAL, S., 2015).

A prevalência de comorbidades, como abuso de substâncias (42%), transtornos de ansiedade (42%) e transtornos alimentares (17%), é alarmante e impacta diretamente a gravidade do TAB. Pacientes que apresentam abuso de substâncias, por exemplo, têm maior probabilidade de experimentar estados mistos e ciclagem rápida, resultando em uma recuperação mais lenta e um aumento nas hospitalizações e tentativas de suicídio.

Além das comorbidades psiquiátricas, os pacientes com TAB frequentemente enfrentam comorbidades físicas, como migrânea, que é mais prevalente entre eles do que na população geral, com taxas de 4,7% em episódios de mania e 3,9% no TAB tipo II. Condições como hipotireoidismo e hipertireoidismo também estão associadas ao TAB, com pacientes hipotireoideanos apresentando maior risco de reinternações e ciclagem acelerada da doença.

A obesidade e o sobrepeso são preocupações adicionais. Mulheres com TAB têm 1,5 vezes mais probabilidade de sobrepeso e 1,8 vezes mais de obesidade em comparação com controles. Esses fatores estão associados a um aumento do risco de doenças cardiovasculares e diabetes. Estudos indicam que 39% dos pacientes com TAB têm hipertensão e 30% apresentam síndrome metabólica, com a presença dessa síndrome correlacionada a um maior número de tentativas de suicídio.

A diferença de apresentação entre os sexos mais marcante consiste na maior presença de casos com ciclagem rápida na população feminina (LEIBENLUFT, 1996^a; YONKERS et al., 2004). A ciclagem rápida se apresenta entre 15% e 20% dos pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB), sendo que as mulheres representam de 58% a 92% deste grupo (ARNOLD, 2003). Além da perda psicofuncional que a ciclagem rápida pode causar, a abordagem terapêutica pode ser prejudicada, uma vez que de 72% a 82% dos cicladores rápidos respondem pouco ao lítio. O uso de antidepressivos sem a utilização simultânea de estabilizador do humor contribui para a ocorrência de episódios de mania induzidos por antidepressivos e para a ciclagem rápida (ARNOLD, 2003).

O período de gravidez e puerpério é associado a diversos riscos para a população feminina com transtorno afetivo bipolar (TAB), dentre eles: recaídas mais intensas e frequentes (maníacas e depressivas), efeitos colaterais de medicações, teratogênese, além de riscos inerentes à própria doença, como suicídio. Fisiologicamente, diversas

alterações ocorrem no organismo da gestante, como a alteração dos níveis de estrógeno, processos inflamatórios e alterações dos biorritmos, que contribuem para o agravamento do quadro do TAB. A maioria dos episódios durante a gravidez é de caráter depressivo ou misto e, usualmente, mais longa que o normal. Em casos leves de transtorno bipolar, há possibilidade de interrupção do tratamento medicamentoso durante a gravidez; porém, a medicação deve ser retirada de forma lenta e gradual (para evitar recaídas), sendo que as pacientes devem estar estáveis por um período de 4 a 6 meses antes da retirada. Em casos graves, quando a interrupção do tratamento não é indicada, recomenda-se a monoterapia na menor dose possível (PORTO, J. A. D., 2022).

O tratamento em gestantes e lactantes é um obstáculo, pois estabilizadores de humor apresentam riscos para a saúde do feto e do recém-nascido. Ademais, o período pós-parto é um momento de surgimento ou agravamento de transtornos bipolares, sendo necessárias avaliações psicológicas recorrentes (ARNOLD, L. M., 2003).

Um fator que contribui para as diferenças de gênero no transtorno afetivo bipolar é o impacto das variações hormonais. Eventos hormonais, como a puberdade, mudanças no ciclo menstrual, gravidez e menopausa, podem desencadear episódios de humor ou exacerbar os sintomas já existentes. As mudanças hormonais durante a gravidez e o período pós-parto podem desestabilizar os sistemas de regulação do humor, levando a episódios maníacos ou depressivos graves (SHARMA, V. et al., 2012). Outras hipóteses usadas para explicar tais diferenças se alternam entre aspectos culturais/psicológicos e aqueles que focam em sistemas hormonais, como eixo tireoidiano e esteróides gonadais (DIAS, R. da S. et al., 2006).

A menstruação envolve mudanças hormonais significativas no corpo da mulher, incluindo flutuações nos níveis de estrogênio e progesterona. Tais mudanças hormonais podem potencialmente desencadear alterações de humor e afetar a estabilidade dos sintomas bipolares. Algumas mulheres com transtorno afetivo bipolar (TAB) podem experimentar mudanças de humor mais intensas, aumento da irritabilidade ou sensibilidade que são ampliadas durante o ciclo menstrual. “Vários relatos de caso e estudos prospectivos sugerem que as mulheres que experimentam exacerbação dos sintomas pré-menstruais são mais propensas a ter uma doença altamente sintomática e propensa a recaídas” (YATHAM, L. N. et al., 2018).

O transtorno de humor bipolar pode piorar durante certas fases do ciclo reprodutivo feminino, particularmente no pós-parto, mas também durante a fase pré-menstrual do ciclo menstrual, perimenopausa e menopausa (RASGON, N., 2003). O período pós-parto é um período de alto risco para início e recorrência ou agravamento dos sintomas do transtorno bipolar (TB) em mulheres (GUERRA, A. de B. G. et al., 2005; PARIAL, S., 2015), sendo que a psicose pós-parto é mais frequentemente associada ao TB do que a outras doenças psicóticas, com taxa entre 20% e 30% em mulheres com TB (VIDEBECH, P., 1995). Vale ressaltar também que mulheres com TB que estão na perimenopausa ou pós-menopausa podem experimentar um aumento nos sintomas de humor (PARIAL, S., 2015).

Além das influências hormonais, vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento e o curso do transtorno bipolar em mulheres. A genética desempenha um papel significativo, com estudos sugerindo uma maior taxa de hereditariedade em mulheres em comparação com homens. Outros fatores, como trauma na infância, eventos estressantes da vida, abuso de substâncias e transtornos psiquiátricos comórbidos, incluindo ansiedade e transtornos alimentares, podem aumentar a vulnerabilidade ao transtorno bipolar. Além disso, as mulheres com transtorno bipolar podem enfrentar desafios específicos relacionados às expectativas sociais, papéis de cuidadoras e ao impacto da discriminação relacionada ao gênero, potencialmente exacerbando a gravidade de seus sintomas (SULAIMAN-ALSHAYA, D., 2022; ROBINSON, N. et al., 2021).

A qualidade de vida dos pacientes com TAB é significativamente afetada, apresentando escores mais baixos na SF-36 em comparação com a população geral. Os sintomas depressivos, mais do que os episódios maníacos, são os principais responsáveis pela diminuição da qualidade de vida, impactando negativamente o funcionamento social, familiar e ocupacional. Portanto, a gestão do TAB deve considerar não apenas os aspectos psiquiátricos, mas também as comorbidades físicas e suas implicações na saúde geral e na qualidade de vida dos pacientes.

O manejo do transtorno bipolar em mulheres requer uma abordagem abrangente que reconheça os desafios únicos e os possíveis obstáculos que elas possam enfrentar, envolvendo uma combinação de farmacoterapia e intervenções psicossociais.

Apesar de alguns aspectos clínicos do transtorno afetivo bipolar (TAB) diferirem entre os sexos, o tratamento é essencialmente o mesmo, apesar de as mulheres serem mais propensas ao diagnóstico tardio e, conseqüentemente, ao tratamento tardio. Estabilizadores do humor, como o lítio, são comumente prescritos (YATHAM, L. N. et al., 2018). O tratamento do transtorno bipolar consiste essencialmente na utilização de fármacos combinados com psicoterapia. Os medicamentos mais utilizados no curso terapêutico incluem estabilizadores do humor, antipsicóticos, benzodiazepínicos e, se necessário, anticonvulsivantes (MORENO et al., 2004; SOUZA, 2005). Uma grande parte dos pacientes bipolares inicialmente demonstra sintomas depressivos, o que leva a um erro de diagnóstico, identificando-os apenas com depressão unipolar (PARIAL, S., 2015). O uso de antidepressivos em pessoas com TAB, sem a utilização simultânea de estabilizador do humor, contribui para a ocorrência de episódios de mania induzidos por antidepressivos e para a ciclagem rápida (ARNOLD, L. M., 2003). Atualmente, o lítio é o tratamento de primeira escolha para o transtorno afetivo bipolar, prevenindo recorrências e tentativas de suicídio. É conhecido por reduzir eficientemente sintomas de depressão e mania na maioria dos pacientes em tratamento, inclusive prevenindo o risco de suicídio. Os níveis séricos terapêuticos do lítio são estreitos, variando entre 0,6 e 1,5 mEq/L. Podem ocorrer sintomas como polidipsia, náuseas, diarreia, dor epigástrica, astenia e fadiga, trazendo grande desconforto ao paciente, frequentemente levando à baixa adesão e abandono do tratamento (OLIVEIRA, J. L. de et al., 2010). Vale ressaltar que antipsicóticos convencionais e atípicos elevam consideravelmente os níveis de prolactina, o que afeta a ovulação e diminui a fertilidade (PORTO, J. A. D., 2022).

Apesar da maior incidência de ciclagem rápida e de mania mista em mulheres, a escolha do estabilizador de humor ainda não é óbvia (BURT; RASGON, 2004). Porém, no caso de mania mista, a Associação Americana de Psiquiatria recomenda o uso de valproato, e, no caso da ciclagem rápida, lítio ou valproato (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002). A seleção de medicamentos deve considerar fatores reprodutivos e hormonais, pois certos estabilizadores de humor e antipsicóticos podem ter efeitos teratogênicos ou afetar a fertilidade. O aconselhamento contraceptivo, incluindo a ênfase em sua eficácia na redução da probabilidade de gravidez não intencional, deve ser incluído como parte de um plano de tratamento abrangente para mulheres com bipolaridade (YATHAM, L. N. et al.,

2018). A carbamazepina (anticonvulsivante) pode reduzir a ação de anticoncepcionais orais, porém lítio, valproato, gabapentina e antipsicóticos atípicos não interferem nesse mecanismo (ARNOLD, 2003). O valproato pode, por vezes, alterar a função reprodutiva do corpo feminino; portanto, há necessidade de monitoramento de irregularidade menstrual, obesidade e hirsutismo em mulheres em tratamento (LEIBENLUFT, 2001; O'DONOVAN et al., 2002; ARNOLD, 2003), já que mulheres com TAB apresentam mais desequilíbrios menstruais, independentemente do tratamento medicamentoso (O'DONOVAN et al., 2002). A tomada de decisão colaborativa entre o paciente e o profissional de saúde é crucial para equilibrar os benefícios e os riscos das várias opções de tratamento específicas para cada caso (SOUZA, 2005; BALLONE, 2008).

A psicoterapia é de extrema importância no tratamento do TAB, pois melhora a qualidade de vida do paciente psicologicamente e socialmente, além de auxiliar na detecção mais efetiva de sinais precoces e recorrências. A combinação de psicoterapia e tratamento farmacológico pode reduzir recaídas e recorrências, melhorando a adesão (KNAPP; ISOLAN, 2005; SOUZA, 2005; PEREIRA et al., 2010). Além disso, os programas de psicoeducação direcionados a mulheres com transtorno bipolar podem fornecer informações e apoio valiosos, ajudando os indivíduos a desenvolver estratégias de enfrentamento, reconhecer sinais de alerta precoce e enfrentar os desafios específicos de seu gênero (MIKLOWITZ; SCOTT, 2009).

Apesar de o tratamento se mostrar eficaz, a adesão ao tratamento é um desafio significativo, com taxas de não adesão variando entre 20% e 60%. Mais de um terço dos pacientes abandona a medicação sem consultar seu psiquiatra, e um em cada dez considera interromper o tratamento em algum momento. Geralmente, os motivos são relacionados ao psicológico do paciente, como suas crenças na eficácia da terapia, hábitos de vida, como abuso de drogas e álcool, e características sociais (idade, sexo, renda, estrutura familiar etc.). Efeitos colaterais da medicação e a longa duração do tratamento também são fatores que influenciam na baixa adesão ou abandono da terapêutica (SANTIN; CERESÉR; ROSA, 2005; SOUZA et al., 2013).

4 CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) apresenta manifestações distintas em mulheres, influenciado por fatores biológicos, hormonais e psicossociais. Essa diferenciação

reforça a necessidade de uma abordagem sensível ao gênero no tratamento, que considere os impactos das flutuações hormonais e das comorbidades, como transtornos de ansiedade e doenças da tireoide, além dos desafios psicossociais, como o estigma.

Pesquisas adicionais são essenciais para compreender melhor as interações entre o ciclo hormonal e os sintomas do TAB, permitindo o desenvolvimento de intervenções farmacológicas e psicossociais mais eficazes e personalizadas para mulheres.

A conscientização pública também desempenha um papel crucial, reduzindo o estigma e incentivando a busca por tratamento precoce. Políticas de saúde mental inclusivas, que reconheçam as necessidades específicas das mulheres com TAB, são fundamentais para melhorar o acesso ao cuidado e a qualidade de vida das pacientes.

Dessa forma, é necessário combinar intervenções clínicas personalizadas, pesquisa contínua e educação pública para aprimorar o manejo do TAB em mulheres, promovendo uma abordagem integrada e eficaz.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *American Journal of Psychiatry*, v. 38, supl. 4, p. S113-S117, 2002.
2. ARNOLD, Lesley M. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 26, n. 3, p. 595-620, set. 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(03\)00036-4](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(03)00036-4). Acesso em: 8 ago. 2024.
3. BALLONE, G. J. Lítio e litoterapia. In: *PsiquWeb*, 2008. Disponível em: www.psiqweb.med.br. Acesso em: 8 ago. 2024.
4. BOAVENTURA, Vinícius; LYRIO, Rodrigo Rodrigues; NARDI, Antônio Egidio; CHENIAUX, Elie. Carbamazepina no tratamento do transtorno bipolar: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 72, n. 4, p. 329-340, 2023.
5. BOSAPO, N. B.; BORGES, V. F.; JURUENA, M. F. Bipolar disorder: a review of conceptual and clinical aspects. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, v. 50, n. supl. 1, p. 72, 4 fev. 2017.

6. BURT, V. K.; RASGON, N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disorders*, v. 6, p. 2-13, 2004.
7. CANTILINO, A. Jr. et al. Transtorno bipolar e gênero: quais as novidades? *Revista Debates em Psiquiatria*, 2016. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/117>. Acesso em: 8 ago. 2024.
8. COLOM, F. et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, v. 60, n. 4, p. 402-407, abr. 2003.
9. COSTA, Anna Maria Niccolai. Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 104-110, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/BZkzc4XPngLHbXqwwS7CYXP/>. Acesso em: 13 ago. 2024.
10. DIAS, R. da S. et al. Transtorno bipolar do humor e gênero. *Archives of Clinical Psychiatry* (São Paulo), v. 33, p. 80–91, 2006.
11. FERREIRA ROSA, Ana Carolina; LEÃO, Eliseth Ribeiro. Dor no transtorno bipolar: prevalência, características e relação com risco de suicídio. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 29, e3463, 2021.
12. GUERRA, A. de B. G.; CALIL, H. M. O transtorno bipolar na mulher. *Archives of Clinical Psychiatry* (São Paulo), v. 32, p. 110–116, 2005.
13. JUDD, L. L. et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 6, n. 2, p. 127-137, 2003.
14. KECK, Paul E. et al. Bipolar disorder. *Medical Clinics of North America*, v. 85, n. 3, p. 645-661, maio 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70334-5](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70334-5). Acesso em: 15 set. 2021.
15. KNAPP, Paulo; ISOLAN, Luciano. Abordagens psicoterápicas no transtorno bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 1, p. 98-104, 2005.
16. KUPKA, R. W. et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biological Psychiatry*, v. 61, n. 5, p. 698-701, mar. 2007.
17. LEIBENLUFT, E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *American Journal of Psychiatry*, v. 153, p. 163-173, 1996.

18. MIKLOWITZ, D. J.; SCOTT, J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disorders*, v. 11, supl. 2, p. 110-122, 2009.
19. MORENO, D. H.; MORENO, R. A. Estados mistos e quadros de ciclagem rápida no transtorno bipolar. *Archives of Clinical Psychiatry* (São Paulo), v. 32, p. 56–62, 2005.
20. MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE, R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 1, p. 39-48, 2005.
21. MUNDIM FILHO, Marco Tulio; DANTAS, Victor Vieira; NAKAIE, Kevin Yoshimi; JORDÃO, Juliana Alvarenga. Transtorno bipolar: uma análise abrangente dos aspectos clínicos e terapêuticos. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 5, p. 22973-22985, set./out. 2023.
22. MUNK-OLSEN, Trine et al. Psychiatric disorders with postpartum onset: possible early manifestations of bipolar affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, v. 69, n. 4, p. 428-434, abr. 2012.
23. O'DONAVAN, C. et al. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 63, p. 322-330, 2002.
24. OLIVEIRA, J. L. de et al. Nefrotoxicidade por lítio. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 5, p. 600–606, 2010.
25. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Disponível em: <http://cid10.bancodesaude.com.br/cid-10/capitulo-v-transtornos-mentais-ecomportamentais>. Acesso em: 8 ago. 2024.
26. PARIAL, Sonia. Bipolar disorder in women. *Indian Journal of Psychiatry*, v. 57, supl. 2, p. S252-S263, jul. 2015. DOI: <10.4103/0019-5545.161488>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539870/>. Acesso em: 8 ago. 2024.
27. PEREIRA, L. L. et al. Transtorno bipolar: reflexões sobre diagnóstico e tratamento. *Perspectiva*, Erechim, v. 34, n. 128, p. 151-166, dez. 2010.
28. PORTO, J. A. D.; OITAVEN JR., N. L. Tratamento do transtorno bipolar durante a gravidez. *Debates em Psiquiatria*, v. 8, n. 6, p. 38–45, 7 maio 2022.

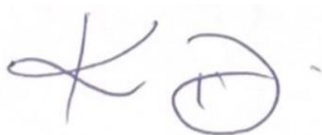
29. ROBINSON, Natassia; BERGEN, Sarah E. Environmental risk factors for schizophrenia and bipolar disorder and their relationship to genetic risk: current knowledge and future directions. *Frontiers in Genetics*, v. 12, n. 12, 28 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.686666>. Acesso em: 8 ago. 2024.
30. SANTIN, Aida; CERESÉR, Keila; ROSA, Adriane. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 1, p. 105-109, 2005.
31. SHARMA, V.; POPE, C. J. Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 73, n. 11, p. 1447-1455, 2012.
32. SHARMA, Verinder; POPE, Carley J. Pregnancy and bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 73, n. 11, p. 1447-1455, 21 ago. 2012.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Diagnóstico Precoce do Transtorno Afetivo Bipolar: Uma Revisão Bibliográfica Sobre Os Desafios, Avanços e Perspectivas Clínicas”, realizado pelo(s) aluno(s) Ana Flávia Hissa, Ulisses Henrique Nastro Acuña e Victoria Blum Colloca está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Kalil Duailibi

Assinatura do Orientador do Trabalho



**Ana Flávia Hissa, Ulisses Henrique Nastro Acuña e Victoria
Blum Colloca**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO AFETIVO
BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS
DESAFIOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS**

São Paulo

2024

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO AFETIVO
BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS
DESAFIOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi

São Paulo

2024

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO AFETIVO
BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS
DESAFIOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Kalil Duailibi

Orientador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall'Agnol Modesto

Avaliador

Conceito Final

Ana Flávia Hissa, Ulisses Henrique Nastro Acuña, Victoria Blum Colloca, Kalil Duailibi. *Diagnóstico Precoce do Transtorno Afetivo Bipolar: Uma Revisão Bibliográfica Sobre os Desafios, Avanços e Perspectivas Clínicas*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma das principais causas de incapacidade entre jovens, já que o diagnóstico ocorre, normalmente, em jovens adultos, impacta diretamente a população economicamente ativa. Com o aumento de casos de Transtorno Afetivo Bipolar se torna cada vez mais necessária a identificação precoce do transtorno, para assim prevenir complicações secundárias e antecipar o tratamento. **METODOLOGIA:** Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com o objetivo de analisar os desafios, avanços e perspectivas clínicas relacionados ao diagnóstico precoce do Transtorno Afetivo Bipolar. Realizou-se uma busca nas bases de dado “PubMed”, “SciELO” e “Cambridge Core”, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “Bipolar Disorder”, “Early Diagnosis”, “Challenges in Diagnosis”, “Advances in Diagnosis”, “Clinical Perspectives” e “Prodromal Symptoms”, “Fisiopatologia Bipolaridade”, “Bipolar Disorder Review”, “Manejo da Bipolaridade” “Transtorno Afetivo Bipolar”. Sendo selecionados artigos de 1995 a 2024, em inglês, português e alemão. Além disso, foram utilizados como base a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e o livro “Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar” 2ª edição. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os estudos sobre Transtorno Afetivo Bipolar levam em consideração diversos fatores, como a genética, neurobiologia e clínica da doença. Apesar disso, ainda há desafios consideráveis no diagnóstico, como a identificação de biomarcadores confiáveis e melhor diferenciação entre Transtorno Afetivo Bipolar e outras condições afetivas, assim se tornando necessárias novas pesquisas focadas nessas lacunas. **CONCLUSÃO:** É fundamental realizar um diagnóstico preciso e precoce para melhorar a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar. Ferramentas como análise genética e avaliação de fatores de risco e histórico familiar, são possíveis estratégias.

Palavras-chave: Fisiopatologia Bipolaridade. Manejo da Bipolaridade. Transtorno Afetivo Bipolar.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bipolar Disorder (BD) is one of the leading causes of disability among young people. The diagnosis typically occurs in young adults, directly impacting the economically active population. With the increase of Bipolar Affective Disorder cases, early identification of the disorder becomes increasingly necessary to prevent secondary complications and initiate treatment promptly. **METHODOLOGY:** This study is a narrative literature review aimed at analyzing the challenges, advancements, and clinical perspectives related to the early diagnosis of Bipolar Disorder. A search was conducted in the databases "PubMed," "SciELO," and "Cambridge Core," using the following keywords: "Bipolar Disorder," "Early Diagnosis," "Challenges in Diagnosis," "Advances in Diagnosis," "Clinical Perspectives," "Prodromal Symptoms," "Bipolar Disorder Pathophysiology," "Bipolar Disorder Review," and "Bipolar Disorder Management." Articles from 1995 to 2024, in English, Portuguese, and German, were selected. Additionally, the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and the book "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" (2nd edition) were used as reference materials. **RESULTS AND DISCUSSION:** Studies on Bipolar Disorder consider various factors, such as the genetics, neurobiology, and clinical aspects of the disease. Despite this, considerable challenges remain in diagnosis, including the identification of reliable biomarkers and better differentiation between Bipolar Affective Disorder and other affective conditions. This underscores the need for further research focusing on these gaps. **CONCLUSION:** Precise and early diagnosis is crucial to improving the quality of life and prognosis of patients with Bipolar Affective Disorder. Tools such as genetic analysis and the assessment of risk factors and family history are potential strategies.

Keywords: Bipolar Disorder Pathophysiology. Bipolar Disorder Management. Bipolar Affective Disorder.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	7
1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS	19

DIAGNÓSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS DESAFIOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

EARLY DIAGNOSIS OF BIPOLAR DISORDER: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW ABOUT CLINICAL CHALLENGES, ADVANCES AND PERSPECTIVES

HISSA, Ana Flávia¹

ACUÑA, Ulisses Henrique Nastro²

COLLOCA, Victoria Blum³

DUAILIBI, Kalil⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma das principais causas de incapacidade entre jovens, já que o diagnóstico ocorre, normalmente, em jovens adultos, impacta diretamente a população economicamente ativa. Com o aumento de casos de Transtorno Afetivo Bipolar se torna cada vez mais necessária a identificação precoce do transtorno, para assim prevenir complicações secundárias e antecipar o tratamento. **METODOLOGIA:** Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com o objetivo de analisar os desafios, avanços e perspectivas clínicas relacionados ao diagnóstico precoce do TAB. Realizou-se uma busca nas bases de dado "PubMed", "SciELO" e "Cambridge Core", utilizando-se as seguintes palavras-chaves: "Bipolar Disorder", "Early Diagnosis", "Challenges in Diagnosis", "Advances in Diagnosis", "Clinical Perspectives" e "Prodromal Symptoms", "Fisiopatologia Bipolaridade", "Bipolar Disorder Review", "Manejo da Bipolaridade" "Transtorno Afetivo Bipolar". Sendo selecionados artigos de 1995 a 2024, em inglês, português e alemão. Além disso, foram utilizados como base a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e o livro "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" 2ª edição. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os estudos sobre Transtorno Afetivo Bipolar levam em consideração diversos fatores, como a genética, neurobiologia e clínica da doença. Apesar disso, ainda há desafios consideráveis no diagnóstico, como a identificação de biomarcadores confiáveis e melhor diferenciação entre Transtorno Afetivo Bipolar e outras condições afetivas, assim se tornando necessárias novas pesquisas focadas nessas lacunas. **CONCLUSÃO:** É fundamental realizar um diagnóstico preciso e precoce para melhorar a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes com

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. anaflaviahissa@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. ulissesnastro@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. victoriacollocas@gmail.com

⁴ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – kalilduailibi@uol.com.br

Transtorno Afetivo Bipolar. Ferramentas como análise genética e avaliação de fatores de risco e histórico familiar, são possíveis estratégias.

Palavras-chave: Fisiopatologia Bipolaridade. Manejo da Bipolaridade. Transtorno Afetivo Bipolar.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bipolar Disorder (BD) is one of the leading causes of disability among young people. The diagnosis typically occurs in young adults, directly impacting the economically active population. With the increase of Bipolar Affective Disorder cases, early identification of the disorder becomes increasingly necessary to prevent secondary complications and initiate treatment promptly. **METHODOLOGY:** This study is a narrative literature review aimed at analyzing the challenges, advancements, and clinical perspectives related to the early diagnosis of Bipolar Disorder. A search was conducted in the databases "PubMed," "SciELO," and "Cambridge Core," using the following keywords: "Bipolar Disorder," "Early Diagnosis," "Challenges in Diagnosis," "Advances in Diagnosis," "Clinical Perspectives," "Prodromal Symptoms," "Bipolar Disorder Pathophysiology," "Bipolar Disorder Review," and "Bipolar Disorder Management." Articles from 1995 to 2024, in English, Portuguese, and German, were selected. Additionally, the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and the book "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" (2nd edition) were used as reference materials. **RESULTS AND DISCUSSION:** Studies on Bipolar Disorder consider various factors, such as the genetics, neurobiology, and clinical aspects of the disease. Despite this, considerable challenges remain in diagnosis, including the identification of reliable biomarkers and better differentiation between Bipolar Affective Disorder and other affective conditions. This underscores the need for further research focusing on these gaps. **CONCLUSION:** Precise and early diagnosis is crucial to improving the quality of life and prognosis of patients with Bipolar Affective Disorder. Tools such as genetic analysis and the assessment of risk factors and family history are potential strategies.

Keywords: Bipolar Disorder Pathophysiology. Bipolar Disorder Management. Bipolar Affective Disorder.

1 INTRODUÇÃO

Areteus da Capadócia foi o primeiro a descrever a conexão entre mania e melancolia, introduzindo um conceito unificado do transtorno maníaco-depressivo e uma origem comum, o que ele chamava de "Bile Negra"¹.

A compreensão atual da Doença Maníaco Depressiva começou com Jules Baillarger, que, em 1854, descreveu uma doença mental bifásica com oscilações recorrentes entre mania e depressão, a qual ele chamou de *folie à double forme* ("insanidade de forma dupla")². No mesmo ano, Jean-Pierre Falret, fez uma descrição semelhante, chamando a condição de *folie circulaire* ("insanidade circular")³.

O Manual de Diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria, publicado em 1952, introduziu o termo "reação maníaco-depressiva", fortemente influenciado por Adolf Meyer, que concebia a doença como uma reação de fatores biogenéticos e influências psicossociais⁴.

O termo "mania" vem do grego e é derivado verbo *Μαίνω*, que significa "tornar-se furioso ou louco"⁵. No final do século XIX, com a aceitação do "Lehrbuch der Psychiatrie" de Kraepelin, os estados maníacos foram subdivididos em hipomania, mania e mania psicótica⁵. A publicação trouxe uma nova perspectiva sobre a Doença Maníaco Depressiva (DMD), integrando mania e melancolia como a mesma desordem.

Hodiernamente, o transtorno bipolar é definido como um grupo de distúrbios afetivos em que os pacientes apresentam episódios de depressão, caracterizados por melancolia e perda de prazer, seguidos por episódios de mania, marcados por um estado de ânimo elevado e seus comemorativos, como aumento de energia e diminuição de necessidade do sono. Embora, geralmente, os episódios de mania sejam acompanhados por episódios depressivos, o diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar pode ser feito com base em um único episódio de mania, precedido ou não por qualquer tipo de depressão⁵.

Os episódios de mania incluem estados de humor elevado e hiperatividade, que têm duração e gravidade específicas. Esses episódios impactam notavelmente o comportamento, humor, sono, percepção, funções sociais e atividades diárias dos indivíduos, podendo incluir sintomas psicóticos. Durante esse período, o humor pode ser expansivo, exaltado e/ou irritável, acompanhado por alta energia, sentimentos de grandiosidade, redução do

sono, agitação psicomotora, pensamento prejudicado e falta de julgamento. Outros sintomas incluem hipervigilância, distração, impulsividade, fantasias e comportamento sexual aumentado, e maior loquacidade ou pressão para continuar falando. É necessário que pelo menos três desses sintomas (ou quatro se o humor predominante for irritável) estejam presentes de forma significativa⁶.

Nos episódios de hipomania, observa-se uma mudança evidente no comportamento habitual do indivíduo, que pode ser percebida por outras pessoas, mas geralmente sem consequências graves ou necessidade de hospitalização. A função ocupacional pode, inclusive, melhorar temporariamente devido ao aumento de produtividade e bom humor⁶. A presença de psicose indica um episódio maníaco, e não hipomaníaco, sendo que aproximadamente 50% dos pacientes com bipolaridade apresentam sintomas psicóticos ao menos uma vez em suas vidas⁷.

No que se refere à duração, o DSM-5 define um episódio de hipomania como persistente por pelo menos 4 dias consecutivos, enquanto um episódio de mania deve durar pelo menos 1 semana. Devido ao impacto funcional, a mania é considerada uma condição altamente debilitante, afetando não apenas o paciente, mas o seu entorno também.

Os episódios depressivos no TAB podem envolver depressão maior, definida pela presença de pelo menos 5 dos 9 sintomas descritos pela DSM num período de duas semanas. Além disso, esses episódios têm sintomas específicos como: Perda e ganho de peso; Perda de energia; Humor deprimido; Desânimo; Apatia; Dificuldade de se concentrar; entre outros⁶.

A idade de início geralmente está entre 15 e 25 anos, com a depressão sendo a apresentação inicial mais frequente⁸. Embora os estudos sobre a evolução do TAB sejam complexos de interpretar, é sabido que o TAB tende a se cronificar ao longo do tempo. No livro “Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression” de Goodwin e Jamison, os autores expõem a ideia de que o déficit cognitivo e mudanças neuroanatômicas em pacientes com TAB se deve aos efeitos de múltiplos episódios de humor⁹.

Além disso, o TAB afeta entre 1 e 3% da população mundial, independentemente da nacionalidade, etnia ou condição socioeconômica, e representa uma das principais causas de incapacidade entre jovens¹⁰. Em relação ao sexo, o TAB tipo I afeta quase igualmente homens e mulheres, apesar disso, estudos recentes indicam um aumento da frequência de diagnóstico entre mulheres¹⁰. Como o transtorno é majoritariamente diagnosticado em adultos jovens, impacta diretamente a população economicamente ativa (PEA), gerando altos custos para a sociedade.

A taxa de mortalidade por suicídio entre pacientes com TAB pode ser 20 vezes maior do que na população em geral, com cerca de $\frac{1}{3}$ dos pacientes tentando suicídio ao menos uma vez na vida, e de 15 a 20% das tentativas resultando em morte¹¹.

A prevalência do TAB vem aumentando nas últimas décadas, isso se deve, entre outros, a mudanças de critérios do DSM, aumento de conscientização dos profissionais da saúde, aumento da expectativa de vida e mudanças nos critérios diagnósticos¹².

Com o aumento dos casos de transtornos afetivos nos últimos anos, torna-se cada vez mais necessária a identificação precoce dessa condição¹³. O diagnóstico precoce do TAB proporciona múltiplos benefícios, como um melhor prognóstico devido ao início antecipado do tratamento, prevenindo maiores repercussões na saúde¹⁴. Ademais, o diagnóstico precoce ajuda a prevenir complicações secundárias como, predisposição ao suicídio e abuso de substâncias^{15,16}. A compreensão antecipada do transtorno também contribui para a redução do estigma associado à enfermidade e aumenta a aceitação do tratamento¹⁷. A educação sobre o TAB capacita as pessoas ao redor a reconhecer sinais precoces da doença e a lidar com possíveis crises¹⁸.

Esta revisão tem como objetivo descrever os métodos diagnósticos do TAB, apresentar os desafios do diagnóstico, caracterizar os sintomas e compartilhar o conhecimento atual sobre o transtorno.

2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com o objetivo de analisar os desafios, avanços e perspectivas clínicas relacionados ao diagnóstico precoce do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Com esse foco, critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos. Foram incluídos estudos publicados entre 1995 e 2024 que abordassem o diagnóstico precoce do TAB sob perspectivas clínica, genética, neuropsicológica ou de neuroimagem. Revisões sistemáticas, meta-análises, estudos longitudinais e ensaios clínicos foram considerados. Já como critério de exclusão, foram eliminados os artigos que não fossem em inglês, português e alemão, artigos que não se adequaram ao tema, os artigos que não puderam ser acessados e os artigos não concluídos. A busca pela literatura foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Cambridge Core utilizando os seguintes descritores: "Bipolar Disorder", "Early Diagnosis", "Challenges in Diagnosis", "Advances in Diagnosis", "Clinical Perspectives" e "Prodromal Symptoms", "Fisiopatologia Bipolaridade", "Bipolar Disorder Review", "Manejo da Bipolaridade" "Transtorno Afetivo Bipolar". Pela 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e pelo livro "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" 2ª edição. Com isso sobraram cerca de 74 artigos, os quais tiveram, em seguida, seus resumos lidos pelas pesquisadoras que julgaram a relevância desses para o projeto. Assim, os artigos considerados sem relevância foram deixados de lado, e os que restaram, 51 artigos, foram lidos na íntegra, e então, tabulados de acordo com autor, ano, objetivo do estudo e principais achados. Trata-se de um estudo de revisão de literatura acerca da detecção precoce do transtorno afetivo de bipolaridade. A coleta de dados ocorreu no período de Novembro de 2023 a Novembro de 2024. A discussão se baseou nas conclusões dos estudos revisados, destacando descobertas significativas do tema. A revisão bibliográfica foi submetida a avaliação do orientador e o feedback recebido contribuiu para o aprimoramento da qualidade da revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um diagnóstico precoce é fundamental para o tratamento eficaz do transtorno bipolar (TAB) e para a manutenção do mais alto nível funcional possível. Quanto mais cedo o diagnóstico for realizado, mais rápido e de forma mais específica é o aconselhamento do paciente e de seus familiares, bem como o tratamento¹⁹.

A diferenciação do TAB de outras condições afetivas, como a depressão unipolar, continua a ser um dos maiores desafios clínicos. Estudos indicam que cerca de 60% dos pacientes inicialmente diagnosticados com depressão maior podem, na verdade, ter TAB²⁰. Esse erro diagnóstico frequentemente leva a atrasos no tratamento adequado, o que impacta negativamente o prognóstico, aumentando a recorrência de episódios e piora do quadro funcional. Além disso, a ausência de biomarcadores claros dificulta a identificação precisa, sugerindo que a classificação atual das doenças afetivas pode não captar completamente a complexidade subjacente da neurobiologia e dos sintomas psiquiátricos¹¹.

As classificações de TAB reconhecidas atualmente são baseadas na 10ª edição da classificação internacional de doenças (CID-10) e na 5ª edição da American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). Contudo, uma importante diferença entre ambas é que a CID-10 não faz distinção entre os transtornos bipolares do tipo I e II, já a DSM-V classifica a desordem em sete subtipos: transtorno bipolar tipo I; transtorno bipolar tipo II; transtorno ciclotímico; transtorno bipolar e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento; transtorno bipolar e transtorno relacionado devido a outra condição médica; transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado e transtorno bipolar transtorno relacionado não especificado. Essa multiplicidade de subtipos leva a difícil distinção entre eles, sendo um dos maiores motivos para a dificuldade no diagnóstico.

Para elaborar um diagnóstico precoce, antes de tudo, é importante avaliar os principais fatores de risco para o desenvolvimento do TAB. A história familiar foi reportada em aproximadamente 22% dos grupos de alto risco²¹. Outros fatores de risco incluem eventos traumáticos e estressantes na infância e na vida adulta, o que pode ser associado com um pior prognóstico, maior

prevalência de sintomas psicóticos, uso de substâncias e aumento das taxas de tentativas de suicídio²². Isso pode ser justificado pelo modelo de kindling, que descreve que os episódios iniciais de um transtorno, geralmente desencadeados por estressores psicossociais, podem levar a alterações cerebrais que tornam o indivíduo progressivamente mais vulnerável a episódios futuros²³.

O conhecimento sobre a etiologia do TAB vem aumentando ao longo das últimas décadas, apesar disso, ela ainda é muito indefinida. No que diz respeito à fisiopatologia, há um consenso de que haja um comprometimento estrutural entre os distúrbios neuropsiquiátricos²⁴. A neuroanatomia funcional do TAB revela disfunções em circuitos de regulação emocional, particularmente entre as regiões pré-frontais e límbicas²⁵. A amígdala, apresenta hiperatividade durante episódios maníacos e hipoatividade durante fases depressivas, refletindo a disfunção na modulação emocional que caracteriza o TAB²⁶. O modelo neuroanatômico mais aceito propõe que o desenvolvimento anormal das conexões de substância branca e falhas na poda sináptica durante a adolescência contribuem para a desregulação emocional, acelerando o início da doença²⁷.

Nesse contexto, o impacto dessas alterações neuroanatômicas é evidente nas funções cognitivas dos pacientes, mesmo em períodos de remissão. Déficits em memória, atenção e atividades executivas comprometem o funcionamento social e profissional²⁸. Tais achados sugerem que o TAB não deve ser entendido apenas como um transtorno do humor, mas também como uma condição que afeta a cognição. Assim, as intervenções devem abordar essas duas esferas para melhor prognóstico²⁹. Pacientes com TAB, apresentam maior risco de desenvolver comorbidades médicas, hábitos de vida inadequados e alterações neurobiológicas, fatores que, em conjunto, aumentam a vulnerabilidade ao desenvolvimento de demência a longo prazo³⁰.

Recentemente, um estudo conduzido em Agosto de 2024 com 542 pessoas com TAB observou um decréscimo nos níveis de expressão da POT1, sugerindo um novo mecanismo celular, que pode estar associado a encurtamento de telômeros³¹.

Ainda assim, sabemos que é uma interação complexa entre fatores ambientais e genéticos^{24,32}. Estudos feitos com gêmeos, famílias e populações adotadas concluíram que histórico familiar é um importante fator de risco para o desenvolvimento do transtorno³³. Embora os estudos familiares não possam separar os efeitos da genética da transmissão comportamental ou cultural, estudos de gêmeos e adoção foram usados para confirmar que a maioria do risco familiar é de origem genética, com estimativas de herdabilidade de aproximadamente 60-80%^{34,35}. Um estudo de coorte feito na Suécia confirma que o risco de TAB em parentes de primeiro grau é elevado, entre 5,8 e 7,9 vezes maior, e diminui à medida que a distância genética aumenta³⁶.

Adicionalmente, estudos de associação genômica ampla (GWAS) mostram uma sobreposição genética significativa entre TAB e esquizofrenia em locus específicos. Os polimorfismos de nucleótideos únicos (SNPs) dos genes: CACNA1C, ANK3, ODZ4, TRANK1 e SYNE1, são as variantes genéticas mais comuns. Com destaque para o SYNE1, porque participa da codificação da proteína CPG2 que atua na responsividade dos receptores de glutamato e na regulação da força sináptica excitatória. Dado esse papel, estudos indicam que essa proteína pode ser um dos protagonistas nas bases neurobiológicas do TAB. Não obstante, fica nítido que o conhecimento genético atual não é suficiente para uma entender essa comorbidade de maneira integral, fazendo-se necessário estudos moleculares e celulares. Além disso, foi observada uma tendência maior de desenvolver TAB pessoas que apresentam histórico familiar de depressão unipolar e abuso de drogas³⁷.

Alguns artigos sugerem que o TAB tenha um pródromo, o que poderia ser crucial na detecção precoce e, conseqüentemente, no prognóstico^{38,39}. Os sintomas são variáveis e flutuam ao longo do tempo, mas a maior parte dos pacientes experienciam sintomas como episódios de mudança de humor, irritabilidade ou impulsividade antes do primeiro episódio^{40,41}. Há evidências que destacam a importância da cronobiologia no TAB, determinando que os distúrbios do sono, alterações nos ritmos circadianos e flutuações sazonais no humor podem desempenhar um papel central na manifestação da doença⁴². Estudos retrospectivos feitos com indivíduos com alto risco de desenvolver TAB e com uma ampla amostra da população geral, identificaram grupos clínicos

com a presença de sintomas psiquiátricos como depressão, episódios psicóticos curtos, ansiedade, mudança de humor ou distúrbios de sono e/ou carga biológica. No geral, os estudos retrospectivos e prospectivos, revelaram um padrão de supostos sintomas do pródromo, dos quais a labilidade de humor/flutuação de humor e o humor deprimido são os mais comuns. Desses sintomas, a labilidade de humor parece ser o maior fator de risco para o diagnóstico subsequente do TAB⁴³. Há evidências que algumas características associadas com o desenvolvimento de TAB se apresentam desde o começo da infância, como alta irritabilidade e descontrole⁴⁴.

Outra área promissora é o uso de biomarcadores sanguíneos para o diagnóstico de TAB, destacando os inflamatórios, como proteínas pró e anti-inflamatórias. E apesar dos avanços, limitações foram apontadas e é reconhecido que para implementar um teste diagnóstico confiável para o TAB, mais pesquisas são necessárias⁴⁵.

O procedimento padrão para o diagnóstico de TAB é feito com base na história psiquiátrica e em uma entrevista clínica estruturada. Pelo menos 20% dos casos de depressão unipolar de início precoce se tornam TAB entre 5 a 8 anos após o diagnóstico, assim aumentando a morbidade e a mortalidade do transtorno. Para melhor rastreio, foram criados testes/questionários⁴⁶. Em um artigo publicado pelo The British Journal of Psychiatry, o autor sugere usar dois instrumentos para a detecção de hipomania, o Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) e o Hypomania Checklist (HCL-32). A revista "Der Nervenarzt" incluiu esse e o MDQ (Mood Disorder Questionnaire) como particularmente sensíveis para detectar sintomas maníacos em pacientes primariamente deprimidos ao longo do tempo^{19,47}. Um estudo feito com 21.542 participantes para avaliar a sensibilidade e especificidade desses instrumentos em ambientes de saúde mental e cuidados primários. O HCL-32 apresentou sensibilidade de 81% e especificidade de 67%, em comparação com o MDQ, que apresentou especificidade mais alta (86%) mas menor sensibilidade. O BSDS também mostrou bom desempenho, mas foi menos investigado em comparação aos outros instrumentos. Concluindo que, apesar dos três instrumentos serem úteis para o diagnóstico, o HCL-32 é melhor para casos de bipolaridade mais sutis, enquanto o MDQ é mais específico para TAB no geral.

Além disso, todos os questionários apresentam um elevado número de falso positivos, e portanto não são a melhor escolha para a atenção primária⁴⁸.

Alguns novos instrumentos foram desenvolvidos para identificar pessoas jovens com alto risco de TAB, como, Early Phase Inventory for Bipolar Disorders, o Bipolar Prodrome Symptom Scale, Bipolar at-risk (BAR) Criteria e Semistructured Interview for Bipolar At Risk States, SIBARS^{21,49-52}. Ademais, há uma nova ferramenta para diagnóstico de bipolaridade do tipo I, o Rapid Mood Screener (RMS), que foi avaliada por profissionais da área da saúde, dos quais 84% chegaram à conclusão de que o teste teria um impacto positivo na prática médica⁵³.

Apesar dos avanços consideráveis na compreensão genética e neurobiológica do TAB, desafios significativos permanecem. A complexidade da doença, associada à sua alta heterogeneidade clínica, demanda uma abordagem personalizada que integre dados genéticos, ferramentas diagnósticas e história clínica do paciente⁵⁴. O futuro do manejo do TAB depende de uma melhor compreensão da neurobiologia subjacente à doença e da identificação de biomarcadores confiáveis que permitam a personalização do tratamento²⁴. Pesquisas adicionais focadas em pacientes nos estágios iniciais da doença, são cruciais para o avanço na gestão do TAB.

4 CONCLUSÃO

O presente estudo retrata a importância e a complexidade de uma estratégia preventiva e completa no diagnóstico do TAB. Essa condição mental se caracteriza por oscilações intensas de humor, que variam desde crises de mania até episódios depressivos, impactando profundamente a qualidade de vida do paciente, incluindo suas relações interpessoais, habilidades cognitivas, além de sua capacidade funcional.

É fundamental realizar um diagnóstico preciso e precoce para melhorar de forma significativa os resultados clínicos e o bem-estar dos pacientes. Identificar os sinais e sintomas do transtorno é crucial para iniciar o tratamento

correto e prevenir possíveis complicações no futuro, como pioras clínicas, impactos psicossociais negativos e maiores custos tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde. Os profissionais que trabalham com saúde mental precisam estar familiarizados com os critérios de diagnóstico e as nuances do transtorno, além de serem treinados para uso de escalas de avaliação e técnicas neurobiológicas emergentes, como biomarcadores, a fim de oferecer uma via promissora para reduzir o tempo de diagnóstico.

Além disso, a análise genética e a avaliação de fatores de risco, como histórico familiar, abrem portas para desenvolver estratégias personalizadas de intervenção precoce.

Para o avanço no diagnóstico precoce do TAB, é fundamental seguir investindo em pesquisas longitudinais e multicêntricas que permitam ampliar a compreensão da transição das fases pré-clínicas até o surgimento do transtorno. Outra estratégia seria desenvolver protocolos de triagem em ambientes de atenção primária, a fim de permitir que o profissional de saúde identifique precocemente o indivíduo com maior risco de desenvolver o transtorno, e na sequência, faça o encaminhamento adequado.

Portanto, o diagnóstico precoce e a intervenção preventiva são abordagens interessantes pois, além de diminuir os impactos do TAB, oferecem a possibilidade da clínica centrada no paciente, personalizando o tratamento para aquele perfil. Esta abordagem integrada e colaborativa será essencial para enfrentar os desafios do TAB e proporcionar uma assistência mais eficaz e compassiva aos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS

1. Marlier K. Melancholia and Mania: The Historical Contributions of Aretaeus of Cappadocia and Emil Kraepelin. University of Calgary. 2020;
2. Pichot P. The birth of the bipolar disorder. European Psychiatry. 1995 Apr 16;10(1):1–10.

3. Ramos FA da C. Jean-Pierre Falret e a definição do método clínico em psiquiatria. Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental. 2010 Jun;13(2):296–306.
4. Muller RJ. The synergy created by consolidating Adolf Meyer's psychobiology and existential psychiatry. The Humanistic Psychologist. 2022 Mar;50(1):121–52.
5. Ricardo Alberto Moreno. Da Psicose Maníaco - Depressiva ao Espectro Bipolar. 2º. 2008.
6. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: Dsm-5 [Internet]. 5a ed. Artmed; 2014 [cited 2024 Nov 20]. Available from: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>
7. Zhang ZF, Huang J, Zhu XQ, Yu X, Yang HC, Xu XF, et al. Clinicodemographic correlates of psychotic features in bipolar disorder – a multicenter study in China. BMC Psychiatry. 2023 May 24;23(1):365.
8. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder. JAMA. 2023 Oct 10;330(14):1370.
9. 'Goodwin F 'Jamison, K. Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression [Internet]. 2nd ed. 2007 [cited 2024 Nov 10]. 144–144 p. Available from: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=hOHWEtEKEO4C&oi=fnd&pg=PR11&ots=HbPzx3IVSj&sig=gizYVoSGpdATy19fQQjCwBCIWQY&redir_esc=y#v=onepage&q&f=true
10. Dell'Osso B, Cremaschi L, Macellaro M, Cafaro R. Gender and Sex Issues in Bipolar Disorder. Psychiatric Times. 2022;
11. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. The Lancet. 2016 Apr;387(10027):1561–72.

12. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R. The prevalence of bipolar disorders in the general population: a growing trending topic? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015 Jun;37(2):91–2.
13. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar 7;68(3):241.
14. Lublóy Á, Keresztúri JL, Németh A, Mihalicza P. Exploring factors of diagnostic delay for patients with bipolar disorder: a population-based cohort study. *BMC Psychiatry*. 2020 Dec 19;20(1):75.
15. Luciano M. Affective Temperaments and Suicidality in Patients with Bipolar Disorder. *European Psychiatry*. 2022 Jun 1;65(S1):S40–1.
16. Santana GL, Wang YP. The co-occurrence of bipolar and substance-related disorders. *European Psychiatry*. 2007 Mar;22:S259.
17. Costa KM de Q, Góes RM de, Moraes MMN de. A influência dos aspectos subjetivos na adesão ao tratamento do transtorno bipolar: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr*. 2021;70(4):330–7.
18. Força para hoje. Esperança para amanhã. Biblioteca Virtual em Saúde MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2021;
19. Schäfer M, Correll CU. Diagnostik und Früherkennung bipolarer Störungen. *Nervenarzt*. 2020 Mar 3;91(3):207–15.
20. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003 Feb;64(2):161–74.
21. Martini J, Leopold K, Pfeiffer S, Berndt C, Boehme A, Roessner V, et al. Early detection of bipolar disorders and treatment recommendations for help-seeking adolescents and young adults:

Findings of the Early Detection and Intervention Center Dresden. Int J Bipolar Disord. 2021 Jul 2;9(1):23.

22. Goes FS. Diagnosis and management of bipolar disorders. BMJ. 2023 Apr 12;e073591.

23. Post RM. The Kindling/Sensitization Model and Early Life Stress. In 2020. p. 255–75.

24. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. The Lancet. 2013 May;381(9878):1654–62.

25. Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar Disord. 2012 Jun 25;14(4):326–39.

26. Strakowski SM. Integration and Consolidation. In: Strakowski SM, editor. The Bipolar Brain. Oxford University Press; 2012. p. 253–74.

27. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, et al. Evidence of White Matter Pathology in Bipolar Disorder Adolescents Experiencing Their First Episode of Mania: A Diffusion Tensor Imaging Study. American Journal of Psychiatry. 2006 Feb 1;163(2):322–4.

28. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. J Affect Disord. 2014 Aug;164:130–8.

29. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Vieta E. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2017 Jan 17;19(1):3.

30. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2017 Apr;25(4):357–62.

31. Spano L, Marie-Claire C, Godin O, Leboyer M, Aouizerate B, Lefrere A, et al. Decreased telomere length in a subgroup of young individuals with bipolar disorders: replication in the FACE-BD cohort and association with the shelterin component POT1. *European Psychiatry*. 2024 Apr 27;67(S1):S219–S219.
32. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AAE, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research Review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2014 Oct;55(10):1068–87.
33. O'Connell KS, Coombes BJ. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol Med*. 2021 Oct 21;51(13):2156–67.
34. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003 Nov 15;123C(1):48–58.
35. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*. 2009 Jan;373(9659):234–9.
36. Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord*. 2015 Mar 13;17(2):184–93.
37. Côte-Real B, Andrade G, Pestana PC, Duarte TA, Martins PT. Hereditary Features of Bipolar Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2019 Sep 12;21(5).
38. Álvarez-Cadenas L, García-Vázquez P, Ezquerra B, Stiles BJ, Lahera G, Andrade-González N, et al. Detection of bipolar disorder in the prodromal phase: A systematic review of assessment instruments. *J Affect Disord*. 2023 Mar;325:399–412.

39. Howes OD, Falkenberg I. Early Detection and Intervention in Bipolar Affective Disorder: Targeting the Development of the Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Dec 18;13(6):493–9.
40. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord.* 2007 Nov;103(1–3):181–6.
41. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med.* 2011 Aug 14;41(8):1567–77.
42. Silva BMB de M, Vieira JF, Sousa TBM, Souza JCP. Cronobiologia do transtorno afetivo bipolar: uma revisão narrativa. *Debates em Psiquiatria.* 2022 Jul 18;12:1–22.
43. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Oct 4;108(s418):15–9.
44. Howes OD, Falkenberg I. Early Detection and Intervention in Bipolar Affective Disorder: Targeting the Development of the Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Dec 18;13(6):493–9.
45. Haenisch F, Cooper JD, Reif A, Kittel-Schneider S, Steiner J, Leweke FM, et al. Towards a blood-based diagnostic panel for bipolar disorder. *Brain Behav Immun.* 2016 Feb;52:49–57.
46. Scott J. Bipolar disorder: from early identification to personalized treatment. *Early Interv Psychiatry.* 2011 May;5(2):89–90.
47. Young AH, MacPherson H. Detection of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry.* 2011 Jul 2;199(1):3–4.
48. Carvalho AF, Takwoingi Y, Sales PMG, Soczynska JK, Köhler CA, Freitas TH, et al. Screening for bipolar spectrum disorders: A

comprehensive meta-analysis of accuracy studies. J Affect Disord. 2015 Feb;172:337–46.

49. Leopold K, Pfennig A, Severus E, Bauer M. Prävention bipolarer Störungen. Nervenarzt. 2013 Nov 12;84(11):1310–5.

50. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. Bipolar Disord. 2014 Aug 5;16(5):478–92.

51. Bechdolf A, Ratheesh A, J. Wood S, Tecic T, Conus P, Nelson B, et al. Rationale and First Results of Developing At-Risk (Prodromal) Criteria for Bipolar Disorder. Curr Pharm Des. 2012 Feb 1;18(4):358–75.

52. Fusar-Poli P, De Micheli A, Rocchetti M, Cappucciati M, Ramella-Cravaro V, Rutigliano G, et al. Semistructured Interview for Bipolar At Risk States (SIBARS). Psychiatry Res. 2018 Jun;264:302–9.

53. Thase ME, Stahl SM, McIntyre RS, Matthews-Hayes T, Rolin D, Patel M, et al. Screening for Bipolar I Disorder and the Rapid Mood Screener. Prim Care Companion CNS Disord. 2023 Apr 25;25(2).

54. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. The Lancet. 2013 May;381(9878):1663–71.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **Utilização da Colostroterapia na unidade Intensiva UTILIZAÇÃO DA COLOSTROTERAPIA NA UNIDADE INTENSIVA NEONATAL** realizado pelo(s) aluno(s) **Maria Fernanda Caldiron de Salles Ferro** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Ma. Magda de Cássia Santos Torres

Assinatura do Orientador do Trabalho

Anais do

Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação

Maria Fernanda Caldiron de Salles Ferro

**UTILIZAÇÃO DA COLOSTROTERAPIA NA UNIDADE INTENSIVA
NEONATAL**

São Paulo

2024

F452u

Ferro, Maria Fernanda Caldiron de Salles.

Utiliza9ao da colostroterapia na Unidade Intensiva Neonatal/ Maria
Fernanda Caldiron de Salles Ferro. - Sao Paulo, 2024.

21 p. : ii., P&B.

Orientadora: Me. Magda de Cassia Santos Torres.

TCC Gradua9ao. (Curse Superior em Medicina) - Universidade
Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Colostro. 2. Premature. 3. Baixo peso. I. Torres, Magda de
Cassia Santos, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Tftulo.

COD 618.92

Elaborada pela Bibliotecaria: Janice Toledo dos Santos CRBB/8391

UTILIZAÇÃO DA COLOSTROTERAPIA NA UNIDADE INTENSIVA NEONATAL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Magda de
Cássia Santos Torres

São Paulo

2024

UTILIZAÇÃO DA COLOSTROTERAPIA NA UNIDADE INTENSIVA NEONATAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Magda de Cássia Santos Torres

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Profa. Ma. Magda de Cássia Santos Torres

Orientador

Prof. Me. Lucas Brito Costa

Avaliador

Profa. Ma. Cintia Leci Rodrigues

Avaliadora

Conceito Final

Maria Fernanda Caldiron de Salles Ferro, Magda de Cássia Santos Torres. *Utilização da Colostroterapia na Unidade Intensiva Neonatal*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O colostro é o primeiro leite que sai do epitélio mamário, é rico em nutrientes, citocinas e agentes imunológicos, sendo muito mais rico do que a chamada fórmula. A colostroterapia consiste em utilizarmos o colostro materno e aplicar em pequenas quantidades na mucosa oral do recém-nascido, aproveitando assim seus benefícios, tanto nutricionais, quanto imunológicos. Os recém nascidos prematuros são muito mais propensos a infecções do que recém nascidos de termo, e estando na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) esse risco aumenta ainda mais, por ser um lugar mais propenso a infecções. A utilização desta terapia inovadora na neonatologia vem surpreendendo pediatras com os resultados positivos em relação a melhora destes pacientes. **OBJETIVO:** Este estudo propõe que a colostroterapia possa fortalecer a imunidade dos neonatos prematuros, reduzindo a incidência das doenças mais prevalentes na UTIN. **MÉTODOS:** O trabalho é uma revisão de literatura de artigos selecionados na plataforma PubMed e Scielo, publicados no período de 2009 a 2023. A busca foi realizada utilizando os descritores: “colostroterapia”, “prematuros de muito baixo peso”, “recém-nascidos de muito baixo peso que fizeram a colostroterapia”, “unidade de terapia neonatal”. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** Analisando os estudos propostos podemos observar que quando o prematuro tem um contato mais precoce com o colostro, o mesmo favorece maior maturação do sistema imunológico e da microbiota intestinal, fazendo assim com que a incidência de infecções dentro da UTIN (Unidade de Terapia Intensiva Neonatal) seja mais baixa que aqueles que não foram expostos ao colostro e que facilita e acelera a progressão do suporte nutricional. No entanto foram identificados muitos contratemplos, como a não padronização de protocolos, a capacitação de profissionais da saúde que atuam na UTIN para realizar de forma clara e objetiva a nova terapia. **CONCLUSÃO:** Com este trabalho concluímos que a colostroterapia ajuda sim a modular positivamente a resposta imunológica do RN prematuro de muito baixo peso, mas além disso, promove também maior nutrição para o prematuro.

Palavras-chave: Colostroterapia. Prematuros. Muito baixo peso. Unidade de terapia intensiva neonatal

ABSTRACT

BACKGROUND: Colostrum is the first milk that comes out of the mammary epithelium. It is rich in nutrients, cytokines and immunological agents and is much richer than formula. Colostrum therapy consists of using maternal colostrum and applying it in small amounts to the newborn's oral mucosa, taking advantage of its nutritional and immunological benefits. Premature newborns are much more prone to infections than full-term newborns, and being in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) this risk increases even more, as it is a place more prone to infections. The use of this innovative therapy in neonatology has been surprising pediatricians with its positive results in terms of improving these patients. This study proposes that colostrum therapy helps premature neonates build up more immunity, so that the most prevalent diseases in the NICU are less frequent. **METHODOLOGY:** This is a literature review of articles selected from the PubMed and Scielo platforms, published between 2009 and 2023. The search was conducted using the descriptors: "colostrum therapy", "very low birth weight premature infants", "very low birth weight newborns who underwent colostrum therapy", "neonatal care unit". **RESULTS AND DISCUSSION:** Analyzing the proposed studies, we can see that when premature infants have earlier contact with colostrum, it favors greater maturation of the immune system and intestinal microbiota, thus making the incidence of infections in the NICU (Neonatal Intensive Care Unit) lower than those who have not been exposed to colostrum and which facilitates and accelerates the progression of nutritional support. However, many setbacks were identified, such as the lack of standardized protocols, the training of both doctors and nurses in the NICU to carry out the new therapy clearly and objectively, and also the versatility of the premature infants' clinic. **CONCLUSION:** With this study we concluded that colostrum therapy does help to positively modulate the immune response of very low birth weight premature infants, but it also promotes greater nutrition for premature infants.

Keywords: Colostrum therapy. Premature babies. Very low birth weight. Neonatal intensive care unit

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 METODOLOGIA.....	9
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
REFERÊNCIAS	17

UTILIZAÇÃO DA COLOSTROTERAPIA NA UNIDADE INTENSIVA NEONATAL

USE OF COLOSTRUM THERAPY IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

FERRO, Maria Fernanda Caldiron¹

TORRES, Magda de Cássia Santos²

RESUMO

INTRODUÇÃO: O colostro é o primeiro leite que sai do epitélio mamário, é rico em nutrientes, citocinas e agentes imunológicos, sendo muito mais rico do que a chamada fórmula. A colostroterapia consiste em utilizarmos o colostro materno e aplicar em pequenas quantidades na mucosa oral do recém-nascido, aproveitando assim seus benefícios, tanto nutricionais, quanto imunológicos. Os recém nascidos prematuros são muito mais propensos a infecções do que recém nascidos de termo, e estando na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) esse risco aumenta ainda mais, por ser um lugar mais propenso a infecções. A utilização desta terapia inovadora na neonatologia vem surpreendendo pediatras com os resultados positivos em relação a melhora destes pacientes. **OBJETIVO:** Este estudo propõe que a colostroterapia possa fortalecer a imunidade dos neonatos prematuros, reduzindo a incidência das doenças mais prevalentes na UTIN. **MÉTODOS:** Este trabalho consiste em uma revisão de literatura de artigos selecionados na plataforma PubMed e Scielo, publicados no período de 2009 a 2023. A busca foi realizada utilizando os descritores: “colostroterapia”, “prematuros de muito baixo peso”, “recém-nascidos de muito baixo peso que fizeram a colostroterapia”, “unidade de terapia neonatal”. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** Analisando os estudos propostos podemos observar que o contato precoce dos prematuros com o colostro, favorece a maturação do sistema imunológico e da microbiota intestinal, reduzindo a incidência de infecções na UTIN (Unidade de Terapia Intensiva Neonatal) e facilitando a progressão do suporte nutricional. No entanto, foram identificados vários desafios, como a falta de padronização de protocolos e a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde da UTIN para a implementação eficaz da nova terapia. **CONCLUSÃO:** Concluímos que a colostroterapia modula positivamente a resposta imunológica dos

¹ Maria Fernanda Caldiron de Salles Ferro. Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro.
maria.fernanda.fiorin.ferro@gmail.com

² Magda de Cássia Santos Torres. Professora Orientadora. Mestra Universidade Santo Amaro -SP –
magdacstorres@prof.unisa.br

recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, além de promover uma nutrição superior para esses neonatos.

Palavras-chave: Colostroterapia. Prematuros. Muito baixo peso. Unidade de terapia intensiva neonatal

ABSTRACT

INTRODUCTION: Colostrum is the first milk that comes out of the mammary epithelium. It is rich in nutrients, cytokines and immunological agents and is much richer than formula. Colostrum therapy consists of using maternal colostrum and applying it in small amounts to the newborn's oral mucosa, taking advantage of its nutritional and immunological benefits. Premature newborns are much more prone to infections than full-term newborns, and being in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) this risk increases even more, as it is a place more prone to infections. The use of this innovative therapy in neonatology has been surprising pediatricians with its positive results in terms of improving these patients. **OBJECTIVE:** This study proposes that colostrum therapy helps premature neonates build up more immunity, so that the most prevalent diseases in the NICU are less frequent. **METHODOLOGY:** This is a literature review of articles selected from the PubMed and Scielo platforms, published between 2009 and 2023. The search was conducted using the descriptors: "colostrum therapy", "very low birth weight premature infants", "very low birth weight newborns who underwent colostrum therapy", "neonatal care unit". **RESULTS AND DISCUSSION:** Analyzing the proposed studies, we can see that when premature infants have earlier contact with colostrum, it favors greater maturation of the immune system and intestinal microbiota, thus making the incidence of infections in the NICU (Neonatal Intensive Care Unit) lower than those who have not been exposed to colostrum and which facilitates and accelerates the progression of nutritional support. However, many setbacks were identified, such as the lack of standardized protocols, the training of both doctors and nurses in the NICU to carry out the new therapy clearly and objectively, and also the versatility of the premature infants' clinic. **CONCLUSION:** With this study we concluded that colostrum therapy does help to positively modulate the immune response of very low birth weight premature infants, but it also promotes greater nutrition for premature infants.

Keywords: Colostrum therapy. Premature babies. Very low birth weight. Neonatal intensive care unit

1 INTRODUÇÃO

O colostro é o primeiro leite produzido pelas junções estreitas do epitélio mamário rico em nutrientes, citocinas e agentes imunológicos quando comparado com fórmulas lácteas ⁶. A alimentação pelo leite materno sempre foi muito importante, mas em 1970 alguns países desenvolvidos começaram a substituir o leite pela fórmula, acreditando ser mais benéfico para o bebê.

Depois de anos, muitos avanços foram realizados e se descobriu que os benefícios do leite materno incluíam redução da enterocolite necrosante (ECN), sepse tardia, retinopatia da prematuridade, displasia broncopulmonar e readmissões no primeiro ano de vida⁷. Considerando o fator protetor do primeiro leite produzido pela mãe, vários protocolos propuseram sua utilização nos pacientes das unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN).

O colostro é a secreção produzida pela mama no fim da gestação e nos primeiros dias após o parto, ele tem muitos constituintes e fatores imunológicos. Quando propomos a colostroterapia por orofaringe, utilizando o colostro cru de neonatos prematuros com muito baixo peso (peso de nascimento de até 1500g) em pouca quantidade, o primeiro leite (colostro) interage diretamente com o tecido linfóide local da cavidade bucal (constituída por: dentes, língua, gengiva e palato) acentuando o sistema imune e modulando as respostas inflamatórias dos RNs de muito baixo peso¹⁵. Nestes casos o leite materno pode oferecer maior proteção contra infecções para este grupo de bebês, pelo fato de serem considerados mais imunocomprometidos que os recém-nascidos prematuros maiores¹⁰.

São considerados recém nascidos (RN) prematuros aqueles que nascem com idade gestacional inferior a 37 semanas. O Brasil está entre os dez países com maior número de nascimentos prematuros. No intervalo compreendido entre 2019 e 2022, dos 8.251.337 nascidos vivos, 927.210 ocorreram antes de a gestação completar 37 semanas¹⁹. O nascimento prematuro ainda é uma das

principais causas de morte infantil sendo que as complicações da prematuridade correspondem a 35% das causas de mortes neonatais e 16% das mortes infantis. O baixo peso ao nascer e a prematuridade extrema são fatores associados a altas taxas de mortalidade neonatal precoce¹⁸.

A ação do colostro na orofaringe mimetiza a exposição da orofaringe fetal aos bio fatores de crescimento e proteção fornecidos pelo líquido amniótico durante a vida fetal, contribuindo para o desenvolvimento da microbiota oral que colonizam o restante do trato gastrointestinal⁸. Desta forma, o colostro agirá de diferentes maneiras, atuando como barreira local, que impede aderência de microrganismos na mucosa; modulando interações de citocina com tecido linfóide e facilitando a interação de citocinas pela mucosa oral⁸.

A composição da microbiota oral em neonatos é um fator importante para o desenvolvimento da imunidade e da saúde, pois qualquer mudança nessa comunidade pode predispor os recém-nascidos a infecções ou doenças nos primeiros anos de vida. Mas ao contrário do que se pensa, a microbiota oral dos implumes é mais dinâmica e influenciada pelo alimento oferecido nos primeiros meses de vida, diferente da microbiota oral de adultos, que é estável¹¹.

A nutrição dos recém-nascidos de muito baixo peso apresenta emergência nutricional e é um grande desafio, pois devemos fornecer alguns nutrientes equivalentes aos que estariam recebendo via intrauterina. O colostro além de ser rico em biofatores imunomodulatórios estimula as células do tecido linfóide e favorece a maturação do sistema imune e do trato gastrointestinal ⁹

Muitos bebês de muito baixo peso ou que apresentam instabilidade clínica tem que ser alimentados por sonda nasogástrica, pois se ingerirem diretamente pela orofaringe a absorção da mucosa interfere na colonização bacteriana. A utilização do colostro em orofaringe, nestes pacientes, permite sua absorção por meio do contato com a mucosa oral, reduzindo os riscos de enterocolite necrosante e sepse⁷.

Recém-nascidos prematuros, principalmente os de muito baixo peso, são grupo de alto risco para infecções dentro das UTIs neonatais que implicam em grande carga socioeconômica, representando cerca de 23% dos custos totais com cuidados de saúde para bebês. A pneumonia associada à ventilação mecânica é uma complicação frequente e grave em RNs prematuros em ventilação mecânica, e é a segunda doença mais comum nas UTIs neonatais. Estudos recentes mostram que imunoglobulinas são vitais para reduzir o risco de infecções relacionadas à ventilação, e há uma quantidade considerável de imunoglobulinas no leite materno⁵.

Assim, o presente estudo foi planejado para reconhecer como a colostroterapia pode agir na imunidade e na nutrição de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso.

2 METODOLOGIA

A pesquisa realizada neste trabalho é uma revisão de literatura sistemática e integrativa, conduzida nas bases de dados online Scielo e PubMed. Foram considerados artigos científicos indexados nessas plataformas, publicados entre 2009 e 2023. A seleção dos artigos foi baseada em critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Os critérios de inclusão abrangeram estudos que abordam a colostroterapia, prematuros de muito baixo peso, recém-nascidos de muito baixo peso que fizeram colostroterapia e unidades de terapia intensiva neonatal. Por outro lado, os critérios de exclusão limitaram-se a artigos que tratam de recém-nascidos de extremo baixo peso, aqueles que nascem com menos de 1.000 gramas.

A coleta de dados foi realizada utilizando descritores específicos, como “colostroterapia”, “prematuros de muito baixo peso”, “recém-nascidos de muito baixo peso que fizeram colostroterapia” e “unidade de terapia intensiva neonatal”. As variáveis analisadas nos artigos incluíram infecções hospitalares, tempo de internação e estado nutricional dos recém-nascidos. Os dados coletados foram organizados e analisados, permitindo o preenchimento de uma tabela bibliométrica que contemplou informações como título e ano de publicação dos artigos.

Esta abordagem metodológica permitiu uma avaliação abrangente e rigorosa dos estudos selecionados, proporcionando uma base sólida para as conclusões apresentadas neste trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do trabalho contemplam artigos, que estão selecionados na tabela a seguir, através da distribuição de dados para análise dos estudos. A distribuição deu-se em: título do artigo, autor (es), ano de publicação e os principais achados.

Na tabela foram unidos os artigos que falam sobre a utilização da colostroterapia na unidade intensiva neonatal.

Título do artigo	Autor(es)	Ano de Publicação	Principais achados
Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis.	Aijia Ma , Jing Yang , Yang Li , Xuepeng Zhang and Yan Kang	2020	O colostro tem maior concentração de imunoglobulinas que secretam o IgA. A mucosa da orofaringe pode efetivamente estimular o sistema imune do bebê que ainda é muito comprometido.
Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates	Estefanía Martín-Álvarez , Javier Diaz-Castro, Manuela Peña-Caballero, Laura Serrano-López, Jorge Moreno-Fernández, Belén Sánchez-Martínez, Francisca Martín-Peregrina, Mercedes Alonso-Moya, José Maldonado-Loza	2020	O leite materno é o melhor e mais específico alimento pois contém muitos tipos de agentes protetores que modulam positivamente a resposta inflamatória

no, José A.
Hurtado-Suazo
and Julio J.
Ochoa

Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants (Review)	Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J	2019	A enterocolite necrosante (NEC-Necrotising enterocolitis) é uma doença que afeta mais ou menos 70% dos prematuros nascidos vivos. A NEC é um processo envolvendo inflamação e invasão bacteriana da mucosa prematura do RN prematuro
Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs	Jiaxin Tao, Jing Mao, Jixin Yang, Yanwei Su	2020	A enterocolite necrosante (NEC) é uma doença multifatorial causada pelo desenvolvimento imaturo intestinal, colonização de bactérias indesejadas no abdômen, alimentar o prematuro inapropriadamente e e cascatas inflamatórias que são responsáveis por desencadear a NEC
Impact of Oropharyngeal Administration of Colostrum in	Ramon V. Cortez, Andrea Fernandes, Luiz Gustavo Sparvoli,	2021 aumentaram em recém-nascidos pré -termo que	Observou-se que os níveis de IgA, IgM, resistina e lactoferrina

Preterm Newborns' Oral Microbiome	Marina Padilha, Rubens Feferbaum, Corintio Mariani Neto 2 and Carla R. Taddei	receberam a administração oral de colostro depois de 30 dias.	
Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis	Michelle de Santana Xavier Ramos, Camilla da Cruz Martins, Elivan Silva Souza, Graciete Oliveira Vieira, Isaac Suzart Gomes-Filho, Ana Claudia Moraes Godoy Figueiredo, Maurício Gomes Pereira, Simone Seixas da Cruz	2020	A imunoterapia do colostro pela orofaringe fornece fatores protetivos antimicrobianos e antiinflamatórios, condição que precisa-se reduzir o uso entre administração da alimentação parenteral e enteral. Essa estratégia pode oferecer para o implume prematuro os nutrientes necessários para adquirir seu desenvolvimento físico e neurológico.
The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis	Zhen Yan Fu , Chi Huang, Lei Lei, Li Cheng Chen, Li Juan Wei , Jiao Zhou, Ming Tao , Ming Tao Quan , Yi Huang	2023	Administração de colostroterapia pode reduzir a incidência de enterocolite necrosante (ECN), sepse tardia e pode abreviar o tempo necessário para atingir a alimentação enteral plena e o tempo de

internação
hospitalar com
redução da
mortalidade.

Os resultados indicam que a administração orofaríngea do colostro é um procedimento seguro e simples, altamente benéfico para recém-nascidos pré-termo que ainda não adquiriram um sistema imune eficaz. Embora as técnicas de administração, alíquotas e intervalos variem, os benefícios observados são consistentemente positivos.

A colostroterapia, utilizando o colostro produzido pela mãe do bebê prematuro, é rica em IgA, IgM, imunoglobulinas, resistina e lactoferrina, entendendo que o bebê prematuro necessita de mais agentes imunomoduladores. Além disso, a colostroterapia está associada a uma menor incidência e severidade de sepse tardia neonatal, complicação frequentemente associada a procedimentos invasivos como intubação e cateteres na UTI Neonatal. Entre os agentes causadores mais comuns de sepse neonatal tardia, destacam-se as bactérias Gram-negativas.

A colostroterapia mostra ainda benefícios significativos na redução da incidência de enterocolite necrosante (NEC) e sepse tardia, condições que representam maiores riscos de morbidade e mortalidade em prematuros. A incidência da NEC é de 2 a 7% entre os nascidos antes das 32 semanas de gestação, já a incidência da sepse tardia é 21% entre nascidos antes das 32 semanas da idade gestacional. A utilização da colostroterapia reduz a incidência de NEC e reduz o tempo necessário para que o recém-nascido atinja a dieta enteral plena, reduzindo assim o tempo de hospitalização com redução da mortalidade.

A ventilação associada à pneumonia adquirida na UTI Neonatal é outra complicação frequente que a colostroterapia pode ajudar a mitigar. As imunoglobulinas presentes no colostro desempenham um papel crucial na redução do risco dessa pneumonia.

As evidências sugerem que os mecanismos multifatoriais da colostroterapia melhoram significativamente o sistema imune dos recém-nascidos. As evidências sugerem que os mecanismos multifatoriais da

colostroterapia proporcionam uma melhora significativa no sistema imunológico dos recém-nascidos.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que a colostroterapia, quando implementada precocemente, modula positivamente a maturação do sistema imunológico dos recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, prevenindo a morbidade e a mortalidade e aumentando sua perspectiva de vida. Além disso, desempenha um papel crucial na nutrição, essencial para a maturação e desenvolvimento da microbiota intestinal. No entanto, foram identificados dois principais desafios: a falta de padronização de um protocolo e a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde nas UTINs para a realização eficaz da colostroterapia. Esses fatores dificultam a implementação da terapia em diversas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Abdallah VOS, Ferreira DMLM. Uso do colostro na alimentação de recém-nascido pré-termo: vantagens e dificuldades. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procianoy RS, Leone CR, organizadores. PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 13. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. p. 9-27. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).
2. Nascimento MBR, Floriano ML, Giacomet MDM, Duarte MM, Reis MAM. Estudo exploratório sobre a utilização de colostroterapia em unidade neonatal de uma maternidade brasileira. *Saúde e Pesquisa*. 2020 abr./jun.; 13(2): 389-397
3. Salcher, Fernanda Gava. *Terapia Imunológica Oral Em Recém-nascidos Prematuros: Análise Dos Resultados Da Implantação De Um Protocolo Assistencial*. 2018.
4. Nascimento MBR do, Floriano ML, Giacomet MDM, Duarte MM, Reis MAM. Estudo exploratório sobre a utilização da Colostroterapia em Unidade Neonatal de uma maternidade brasileira. *Saude e pesquisa*
5. Ma, A., Yang, J., Li, Y. *et al*. A terapia com colostro orofaríngeo reduz a incidência de pneumonia associada à ventilação em recém-nascidos de muito baixo peso: uma revisão sistemática e meta-análise. *Pediatr Res* 89 , 54–62 (2021).
6. Nasuf, Amna Widad A et al. "Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 9,9 CD011921. 7 Sep. 2018
7. OuYang, Xia et al. "Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age ≤ 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial." *International breastfeeding journal* vol. 16,1 59. 21 Aug. 2021
8. Martín-Álvarez, Estefanía et al. "Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates." *Nutrients* vol. 12,2 413. 5 Feb. 2020.

9. Nasuf, Amna Widad A et al. "Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 9,9 CD011921. 7 Sep. 2018
10. Tao, Jiaxin et al. "Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs." *European journal of clinical nutrition* vol. 74,8 (2020): 1122-1131.
11. Cortez, Ramon V et al. "Impact of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Newborns' Oral Microbiome." *Nutrients* vol. 13,12 4224. 24 Nov. 2021.
12. Xavier Ramos, Michelle de Santana et al. "Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis." *Revista de saude publica* vol. 55 59. 17 Dec. 2021.
13. da Cruz Martins, Camilla et al. "Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study." *BMC pediatrics* vol. 20,1 371. 7 Aug. 2020.
14. Ceriani Cernadas, José M. "Colostrum and breast milk in the neonatal period: The benefits keep adding up." "El calostro y la leche materna en el período neonatal. Sus beneficios siguen aumentando." *Archivos argentinos de pediatría* vol. 116,4 (2018): 234-235.
15. Pimenta HP, Rocha AD, Guimarães ACLD, Costa ACC, Moreira MEL. Administração orofaríngea de colostro em recém-nascidos com gastroquise: ensaio clínico randomizado. *Critical Care Science* 2023;35(2):209-16.
16. Ceriani Cernadas JM. Colostrum and breast milk in the neonatal period: The benefits keep adding up. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Aug 1;116(4):234-235. English, Spanish.
17. Fu, Zhen Yan et al. "The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis." *International journal of nursing studies* vol. 144 (2023): 104527.
18. Vassoler, Renata Nunes, et al. "Incidência de parto prematuro e suas complicações." *Revista Thêma et Scientia* 13.2E (2023): 78-86.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações Nascidos Vivos - SINASC. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA SEGUIDA DE ABDOMINOPLASTIA REPARADORA” realizado pelo(s) aluno(s) Livia Tognietti Vilhena Pereira está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Assinatura do Orientador do Trabalho

Livia Tognietti Vilhena Pereira

**IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES PÓS
CIRURGIA BARIÁTRICA SEGUIDA DE ABDOMINOPLASTIA
REPARADORA**

São Paulo

2024

IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA SEGUIDA DE ABDOMINOPLASTIA REPARADORA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Débora
Driemeyer Wilbert

São Paulo

2024

P492i

Pereira, Livia Tognietti Vilhena.

Impacto na qualidade de vida de mulheres pós cirurgia bariátrica seguida de abdominoplastia reparadora / Livia Tognietti Vilhena Pereira. - São Paulo, 2024.

30 p. : il., Color.

Orientadora: Profa. Dra. Debora Driemeyer Wilbert.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Qualidade de vida. 2. Obesidade. 3. Abdominoplastia. I. Wilbert, Debora Driemeyer, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 617.5

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herenio CRB-8/6839

IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA SEGUIDA DE ABDOMINOPLASTIA REPARADORA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Orientador

Prof. Dr. Igor Renato Louro Bruno de Abreu

Avaliador

Prof. Ma. Clara Rodrigues

Avaliador

Conceito Final

Livia Tognietti Vilhena Pereira, Débora Driemeyer Wilbert. *IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA SEGUIDA DE ABDOMINOPLASTIA REPARADORA*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua a obesidade como o acúmulo exacerbado de tecido adiposo, apresentando potencial risco à saúde. Este fenômeno se configura como uma preocupação de magnitude global no âmbito da saúde pública, manifestando-se como um impulsionador de impactos adversos na qualidade de vida, elevando a suscetibilidade a doenças e acarretando custos substanciais no contexto dos serviços de saúde. A intervenção cirúrgica conhecida como abdominoplastia, por sua vez, surge como uma opção indicada especialmente após significativa perda de peso, demonstrando potencial para contribuir significativamente na promoção da qualidade de vida e na aprimoração da imagem corporal. O trabalho tem como objetivo avaliar a percepção de qualidade de vida de mulheres submetidas a cirurgia bariátrica seguida de abdominoplastia reparadora. **METODOLOGIA:** Estudo observacional, descritivo e transversal com avaliação da qualidade de vida e autoestima de mulheres com história de grande perda ponderal submetidas a abdominoplastia reparadora. Para a coleta dos dados foram utilizados a Escala de Autoestima de Rosenberg e o questionário de Qualidade de Vida SF-36 após a cirurgia bariátrica e abdominoplastia reparadora. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Amostra final de 23 mulheres, com idade média de 45 anos, IMC médio de 44,5 kg/m² e hábitos alimentares inadequados e baixa atividade física diária. No período pós-cirúrgico, observou-se uma melhoria substancial nos hábitos alimentares, com aumento no consumo de alimentos saudáveis e maior adesão à prática regular de exercícios físicos, além da redução na média de IMC para 29,8 kg/m². Quanto à autoestima (Escala de Autoestima de Rosenberg) 48% das participantes obtiveram pontuação dentro do valor esperado. Referente à qualidade de vida (SF-36), a análise dos diferentes domínios evidenciou comprometimentos significativos nos aspectos relacionados à saúde mental, emocional, social, vital e estado geral de saúde, sobretudo no período entre as duas cirurgias. Já os domínios relacionados à dor, limitações físicas e capacidades funcionais apresentaram menores acentuações, embora ainda relevantes. Esses dados destacam as implicações físicas e psicológicas enfrentadas pelas participantes durante o processo cirúrgico. **CONCLUSÃO:** Ao avaliar as 23 mulheres submetidas à cirurgia bariátrica seguida de abdominoplastia reparadora, observou-se uma melhora significativa na qualidade de vida dessas pacientes, tanto na autopercepção quanto nos aspectos relacionados à autoestima, que foi considerada satisfatória.

Palavras-chave: Abdominoplastia. Cirurgia bariátrica. Obesidade. Qualidade de vida.

ABSTRACT

BACKGROUND: The World Health Organization (WHO) defines obesity as the excessive accumulation of adipose tissue, posing potential health risks. This phenomenon constitutes a global public health concern, manifesting as a driver of adverse impacts on quality of life, increasing susceptibility to diseases, and incurring substantial costs for healthcare services. The surgical intervention known as abdominoplasty, in turn, emerges as an option particularly indicated after significant weight loss, showing potential to significantly contribute to the promotion of quality of life and enhancement of body image. This study aims to evaluate the perception of quality of life in women who underwent bariatric surgery followed by reconstructive abdominoplasty. **METHODOLOGY:** This is an observational, cross-sectional study involving 20 women with a history of significant weight loss who underwent reconstructive abdominoplasty. To assess post-surgery quality of life, personal data collection, the Rosenberg Self-Esteem Scale, and the SF-36 Quality of Life questionnaire were applied following bariatric surgery and reconstructive abdominoplasty. **RESULTS AND DISCUSSION:** In the period prior to bariatric surgery, most of the 23 participants had inadequate eating habits and a low level of physical activity, with an average BMI of 44.5 kg/m². In the post-surgical period, there was a substantial improvement in eating habits, with an increase in the consumption of healthy foods and greater adherence to regular physical exercise, along with a reduction in the average BMI to 29.8 kg/m². Regarding self-esteem, evaluated using the Rosenberg Self-Esteem Scale, 48% of participants achieved a score within the expected range. Concerning quality of life, analysis of different domains showed significant impairments in aspects related to mental, emotional, social, vitality, and general health, particularly in the period between the two surgeries. Meanwhile, domains related to pain, physical limitations, and functional capacities showed less accentuation, although still relevant. These data highlight the physical and psychological implications faced by participants during the surgical process. **CONCLUSION:** Upon evaluating the 23 women who underwent bariatric surgery followed by reconstructive abdominoplasty, a significant improvement in the quality of life of these patients was observed, both in self-perception and aspects related to self-esteem, which was considered satisfactory.

Keywords: Abdominoplasty. Bariatric surgery. Obesity. Quality of life.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	MATERIAIS E MÉTODO	12
	2.1 Delinamento do estudo	12
	2.2 Procedimento de coleta dos dados.	13
	2.3 Procedimento de Análise dos dados	13
3	RESULTADOS	14
4	DISCUSSÃO.....	18
5	CONCLUSÃO	23
6	REFERÊNCIAS	23
7	ANEXOS.....	25

IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA SEGUIDA DE ABDOMINOPLASTIA REPARADORA

IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE OF WOMEN AFTER BARIATRIC SURGERY FOLLOWED BY REPAIR ABDOMINOPLASTY

PEREIRA, Livia Tognietti Vilhena¹

WILBERT, Débora Driemeyer ²

RESUMO

A obesidade, conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), representa o acúmulo excessivo de tecido adiposo, que traz sérios riscos à saúde e configura-se como uma preocupação global de saúde pública, afetando a qualidade de vida e aumentando a suscetibilidade a diversas doenças, além de elevar os custos para os sistemas de saúde. A abdominoplastia, cirurgia frequentemente indicada após significativa perda de peso, surge como um meio de promover a qualidade de vida e a imagem corporal. Este estudo, que se justifica pela relevância de compreender os impactos físicos e psicológicos de procedimentos reparadores em indivíduos que enfrentaram grandes perdas ponderais, objetivou avaliar a percepção da qualidade de vida em 20 mulheres que realizaram abdominoplastia reparadora após cirurgia bariátrica, utilizando questionários como a Escala de Autoestima de Rosenberg e o SF-36. Antes da bariátrica, as 23 participantes exibiam IMC médio de 44,5 kg/m², hábitos alimentares inadequados e baixo nível de atividade física. Após as cirurgias, houve melhora na dieta e prática de atividades físicas, com redução do IMC médio para 29,8 kg/m²; 48% das participantes alcançaram pontuação esperada na autoestima. Quanto à qualidade de vida, verificaram-se compromissos nos domínios mental, emocional, social, vital e de saúde geral, especialmente entre as cirurgias, enquanto os aspectos de dor, limitações físicas e funções apresentaram menor impacto. Conclui-se que a abdominoplastia após bariátrica contribui significativamente para a qualidade de vida e autoestima, sugerindo que instrumentos de avaliação podem aprimorar a compreensão da qualidade de vida e imagem corporal nessas pacientes.

Palavras-chave: Abdominoplastia. Cirurgia bariátrica. Obesidade. Qualidade de vida.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. liviavilhena@gmail.com

² Docente Orientador. Doutora, Universidade, Universidade Santo Amaro -SP – dwilbert@prof.unisa.br

ABSTRACT

Obesity, as defined by the World Health Organization (WHO), represents the excessive accumulation of adipose tissue, posing serious health risks and constituting a global public health concern by affecting quality of life, increasing susceptibility to various diseases, and raising healthcare costs. Abdominoplasty, a surgery often recommended after significant weight loss, emerges to promote quality of life and body image. This study, justified by the importance of understanding the physical and psychological impacts of reconstructive procedures on individuals who have undergone substantial weight loss, aimed to assess quality of life perception in 20 women who underwent reconstructive abdominoplasty after bariatric surgery, using tools such as the Rosenberg Self-Esteem Scale and the SF-36 questionnaire. Before the bariatric surgery, the 23 participants had an average BMI of 44.5 kg/m², inadequate eating habits, and low levels of physical activity. After the surgeries, there was an improvement in diet and physical activity, with a reduction in the average BMI to 29.8 kg/m²; 48% of participants achieved the expected score for self-esteem. Regarding quality of life, there were impairments in mental, emotional, social, vitality, and general health domains, especially in the period between surgeries, while aspects of pain, physical limitations, and functional capacities showed less impact. It is concluded that abdominoplasty after bariatric surgery significantly contributes to quality of life and self-esteem, suggesting that assessment tools can enhance understanding of quality of life and body image in these patients.

Keywords: Abdominoplasty. Bariatric surgery. Obesity. Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é conceituada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura, podendo apresentar-se como um fator de risco para a saúde. Este estado patológico é específico, multifatorial e reveste-se de relevância específica. Ao longo das últimas cinco décadas, a obesidade emergiu como um desafio global para a saúde pública, impactando adversamente a qualidade de vida, elevando a suscetibilidade a doenças e contribuindo para aumentos nos custos associados aos cuidados de saúde em diversas nações ao redor do mundo¹.

A avaliação da condição de obesidade é realizada mediante a utilização do Índice de Massa Corpórea (IMC), uma métrica determinada pela divisão do peso (em quilogramas) pela altura (em metros) elevada ao quadrado. Este índice representa uma medida internacionalmente reconhecida, por sua simplicidade de design e praticidade como indicador eficaz na avaliação do peso corporal, o que possui implicações diretas na saúde e nas suas morbidades associadas. A condição de excesso de peso é imposta quando o IMC atinge ou ultrapassa o valor de 25 kg/m², enquanto a obesidade é excessiva quando o índice atinge ou supera 30 kg/m². Quando o valor do IMC é igual ou superior a 40 kg/m², define-se a obesidade mórbida, sendo este o estágio mais avançado da obesidade e relacionado ao alto risco de morbidade e mortalidade. A OMS delineou os parâmetros do IMC e da obesidade, relacionando-se, adicionalmente, aos riscos associados às comorbidades².

Em um estudo realizado em 2019 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), abordando 108 mil domicílios no Brasil, concluiu-se que aproximadamente 25% da população brasileira com 18 anos de idade ou mais apresentava índices de obesidade, totalizando 41 milhões de indivíduos. Paralelamente, a condição de sobrepeso afetava 60,3% da população nessa faixa etária, o que equivale a 96 milhões de pessoas, com 62,6% representando as mulheres e 57,5% os homens³.

Diversos distúrbios fisiopatológicos são induzidos pela condição de obesidade, especialmente em indivíduos com Índice de Massa Corpórea (IMC) superior a 30 kg/m². Entre essas complicações, destacam-se distúrbios cardiovasculares, tais como hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda com ou sem insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular e

trombose venosa profunda; distúrbios endócrinos, incluindo diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, hipotireoidismo e infertilidade; distúrbios respiratórios, como apneia obstrutiva do sono, síndrome da hipoventilação e doença pulmonar restritiva; disfunções gastrointestinais, como hérnia de hiato e colecistite; distúrbios dermatológicos, a exemplo de estrias e papilomas; distúrbios geniturinários, incluindo anovulação e complicações gestacionais; distúrbios musculoesqueléticos, como osteoartrose e defeitos posturais; predisposição a neoplasias, tais como câncer de mama ou próstata; implicações psicossociais, incluindo sentimentos de inferioridade e isolamento social; e outras implicações, como o aumento do risco cirúrgico e anestésico, além da redução da agilidade física. Dada a influência adversa do sobrepeso em diversas funções sistêmicas, não é surpreendente que a obesidade seja amplamente reconhecida como uma das maiores preocupações no contexto da saúde pública⁴.

Pacientes portadores de obesidade, que expressam o desejo de redução de peso, têm à disposição duas abordagens: a primeira envolve a implementação de dieta, incluindo reeducação alimentar e atividade física, com ou sem o auxílio de inibidores de apetite; a segunda consiste na opção pela cirurgia bariátrica. Ambas as estratégias conduzem à manifestação de dismorfia corporal, caracterizada por consideráveis excessos dermogordurosos distribuídos de forma assimétrica pelos diversos segmentos corpóreos, resultando em agravos à qualidade de vida. Esses acúmulos de gordura frequentemente se associam à dificuldade na manutenção da higiene pessoal e na locomoção, aumentando a incidência de dermatites ("assaduras") e infecções cutâneas. Além disso, observa-se insatisfação com a imagem corporal, comprometimento da autoestima e prejuízos nos relacionamentos profissionais e afetivos, culminando em uma deterioração global da qualidade de vida⁵.

A percepção da imagem corporal emerge como uma consideração psicossocial de destaque para indivíduos que obtiveram uma considerável perda ponderal e estão contemplando procedimentos de contorno corporal². Entre as mulheres obesas, observa-se uma narrativa de aprimoramento da autoimagem após a redução de peso por meio de intervenções comportamentais fundamentadas e cirurgia bariátrica. Contudo, é válido destacar que mais de 2/3 das pacientes submetidas à cirurgia bariátrica relatam persistência de certo grau de insatisfação corporal residual, notadamente associada à presença de pregas

e flacidez cutânea em regiões como mamas, abdômen, coxas e braços. Essa insatisfação potencialmente motiva alguns indivíduos a buscarem intervenções destinadas a aprimorar o contorno corporal, visando resolver a situação⁶.

Num contexto em que as redes sociais frequentemente veiculam representações não autênticas das pessoas, mediante o uso abundante de edições em fotografias que distorcem a realidade, as pacientes que experienciam significativa perda de peso expressam uma insatisfação acentuada com sua imagem corporal. Esse descontentamento reflete-se em problemas psicológicos substanciais, como episódios de depressão intercalados com ansiedade e impactos negativos nas interações cotidianas. Este fenômeno constitui mais um elemento que influencia a busca pela intervenção cirúrgica plástica visando a remoção do excesso de pele após considerável emagrecimento⁷.

Muitas pacientes que experimentam uma considerável perda de peso podem nutrir expectativas iniciais em relação aos resultados pós-operatórios da abdominoplastia. Algumas delas podem, eventualmente, abrigar uma concepção equivocada de que tal procedimento culminará em uma transformação que as equipará a mulheres que nunca enfrentaram a condição de obesidade, caracterizando uma falsa imagem de resolução. Por outro lado, há aquelas que podem não considerar plenamente que a cirurgia frequentemente acarreta a formação de cicatrizes extensas e visíveis, bem como irregularidades na pele e deformidades residuais na conformação corporal².

Dessa forma, pensando em expectativas, é imperativo informar às pacientes que, embora a abdominoplastia proporcione aprimoramento no contorno corporal, não resultará na conquista de uma perfeição análoga àquela de mulheres que nunca experienciaram obesidade. Um aspecto de relevância adicional é que a substancial perda ponderal não se restringe apenas ao excesso de pele abdominal, mas abrange todo o corpo. Dessa maneira, a realização da abdominoplastia contribuirá para a melhoria da qualidade de vida, contudo, intervenções cirúrgicas adicionais em outras regiões corporais que apresentem flacidez podem se mostrar necessárias para uma abordagem abrangente e global da melhoria estética².

A abdominoplastia ou dermolipectomia abdominal, descrita inicialmente em 1961, é uma intervenção cirúrgica possível para aqueles indivíduos que têm

como objetivo a remoção do excesso de pele e gordura do abdômen. Esse procedimento tem ganhado grande destaque, mas que ainda traz poucas avaliações relacionadas a autoimagem e qualidade de vida no pós-operatório⁷.

Em relação a saúde mental, o procedimento de abdominoplastia é concebido como um meio de alterar a percepção real do indivíduo por meio da restauração da estrutura físico-corporal, gerando, como corolário, aprimoramento da função psicossocial⁷. Ademais, viabiliza a convergência das imagens que o indivíduo projeta tanto para os outros quanto para si mesmo, produzindo um efeito sinérgico na melhoria dos sintomas pessoais em relação à sua imagem corporal. Diante desse contexto, torna-se de essencial importância mensurar e qualificar a avaliação subjetiva dos pacientes em relação às dimensões mentais, físicas, emocionais, sociais e sexuais, compreendendo suas queixas e percepções íntimas acerca do problema^{6,7}.

Em 2003, Ching e colaboradores⁸ conduziram um estudo retrospectivo envolvendo 53 instrumentos de avaliação em cirurgia plástica, abrangendo categorias como avaliação objetiva, satisfação, aspectos psicológicos e qualidade de vida. Os pesquisadores chegaram à conclusão de que os instrumentos mais pertinentes para a avaliação de pacientes em procedimentos de cirurgia plástica são aqueles que abordam a qualidade de vida e a imagem corporal, dado que os objetivos intrínsecos a tais intervenções consistem em reformular estruturas e restabelecer a aparência, visando aprimorar a autoimagem dos pacientes. Ressaltaram que as medidas de qualidade de vida e imagem corporal emergem como os componentes mais preponderantes e, portanto, representam a abordagem mais apropriada para avaliar a satisfação do paciente no âmbito da cirurgia plástica⁸.

Nesse contexto, este estudo tem como objetivo avaliar a percepção de qualidade de vida de mulheres submetidas a cirurgia bariátrica seguida de abdominoplastia reparadora.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo, observacional, transversal, com mensuração de dados antropométricos e clínicos, e percepção de qualidade

de vida de mulheres, com mais de 18 anos de idade, com histórico de grande perda ponderal, decorrente de cirurgia bariátrica, seguida de abdominoplastia reparadora.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Amaro-UNISA sobre o número: 6.698.631 seguindo os preceitos éticos de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

2.2 Procedimento de coleta dos dados

As pacientes foram selecionadas a partir da agenda e prontuários de uma Clínica de Cirurgia Plástica. A coleta dos dados foi realizada com identificação de variáveis antropométricas e clínicas nos prontuários das participantes (idade, IMC pré e pós abdominoplastia, estado civil, grau de escolaridade, tempo entre a cirurgia bariátrica e a realização da abdominoplastia, morbidades antes e após a cirurgia e hábitos de vida no pré e pós-operatório, incluindo etilismo, tabagismo, alimentação e prática de atividade física).

Na sequência, as participantes que aceitaram participar do estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), responderam ao questionário de Qualidade de Vida versão curta (SF- 36) e a escala de Autoestima de Rosenberg (EAR), de forma digital (Forms).

2.3 Procedimento de Análise dos dados

Após a coleta os dados foram organizados em um banco de dados em Excel, e analisados de forma descritiva. As características idade, IMC pré perda ponderal, IMC pós perda ponderal, quantidade de peso perdido, hábitos de vida e comorbidades forma descritas com medidas de média, desvio-padrão (DP), mediana, mínimo e máximo. Já as características: estado civil, grau de escolaridade, descritas com medidas de frequências, absoluta e percentual (%).

Os dados do questionário EAR foram avaliados por meio da soma dos resultados de cada paciente, sendo divididos em 25% (pontuação 10) como insatisfatório; até 50% (pontuação até 20) como razoável; até 75% (pontuação

até 30) como satisfatório; e até 100% (pontuação até 40) como altamente satisfatório. Os dados do questionário SF-36, foram descritos com o uso das medidas: média, mediana, percentil 25 e 75, mínimo e máximo, em momentos de pré e pós-operatório, conforme ilustrado na tabela 4.

3 RESULTADOS

A amostra final do estudo contou com 23 participantes, com histórico e grande perda ponderal, decorrente de cirurgia bariátrica, seguida de abdominoplastia reparadora.

Em relação à caracterização dos participantes, observa-se predomínio de cirurgia reparadora entre mulheres, com média de idade de 45 anos (DP = 10, 12), casadas, ensino superior completo, que realizava a cirurgia bariátrica com média de idade de 38,2 anos e a abdominoplastia com média de 42,3 anos (Tabela 1). Observa-se aqui um intervalo de tempo reduzido entre um procedimento e outro caracterizando que a perda ponderal é o início de um processo de auto identificação e busca por uma imagem corporal mais adequada aos próprios padrões e que faz parte de um processo maior e mais amplo.

Tabela 1 – Caracterização da amostra (N= 23)

Variáveis		Frequência	Média	Desvio Padrão
Idade atual	18 a 29 anos	1	45 anos	10,12
	30 a 39 anos	6		
	40 a 49 anos	10		
	50 a 59 anos	3		
	Acima de 60 anos	3		
Estado Civil	Casadas	15 (65,2%)		
	Solteiras	6 (26,1%)		
	Separadas	2 (8,6%)		
Escolaridade	Ensino superior	12 (52,2%)		
	Ensino superior incompleto	6 (26,1%)		
	Ensino médio completo	5 (21,7%)		
Idade na realização da cirurgia bariátrica	18 a 29 anos	2	38,2 anos	8,88
	30 a 39 anos	13		
	40 a 49 anos	5		
	50 a 59 anos	3		
	Acima de 60 anos	0		

Idade na realização da abdominoplastia	18 a 29 anos	1	42,3 anos	9,12
	30 a 39 anos	9		
	40 a 49 anos	9		
	50 a 59 anos	3		
	Acima de 60 anos	1		
IMC	Pré cirurgia bariátrica		44,5 kg/m ²	8,89
	Pós cirurgia bariátrica		29,8 kg/m ²	5,82

Fonte: dados do estudo

Em relação às doenças e comorbidades associadas antes e depois da cirurgia, observa-se um padrão de doenças presentes, normalmente relacionadas ao sobrepeso, e uma mudança na sua frequência (Tabela 2). De modo geral, os dados após a cirurgia indicam diminuição na frequência de doenças e comorbidades relatadas e, destaca, principalmente, os casos relacionados a hipertensão arterial sistêmica, com redução de cerca de 42%.

Tabela 2 – Doenças associadas antes e depois da cirurgia bariátrica (N= 23)

Doenças	Antes da cirurgia	Após cirurgia
Lombalgia	13 (56,5%)	4 (17,4%)
HAS	11 (47,8%)	1 (4,3%)
Distúrbio do sono	7 (30,4%)	3 (13%)
Diabetes	4 (17,4%)	1 (4,3%)
Osteoartrose	2 (8,7%)	1 (4,3%)
Outras doenças	10 (43,5%)	16 (69,6%)

Fonte: dados do estudo

Em relação aos hábitos de vida antes da cirurgia bariátrica, 87% das pacientes consumiam frequentemente alimentos "fast-food", refrigerantes e doces, 26,1% consumiam alimentação frequente de frutas, verduras e legumes, assim como realizavam o consumo de água mínimo de 2,5 litros ao dia, 17,4% faziam o uso de bebidas alcoólicas regularmente, 13% praticavam atividades físicas, e 4,3% faziam o uso de tabaco (Tabela 3).

Após a realização da cirurgia bariátrica e da abdominoplastia, cerca de 82% pacientes sinalizaram que passaram a consumir uma alimentação mais frequente de frutas, verduras e legumes, enquanto cerca de 56% passaram a praticar atividades físicas e/ou consumir, no mínimo 2,5 litros de água ao dia.

Além disso, cerca de 13% seguem fazendo uso de bebidas alcoólicas regularmente e 4% consumindo alimentação frequente de "fast-food", refrigerantes e doces e/ou faz uso do tabaco.

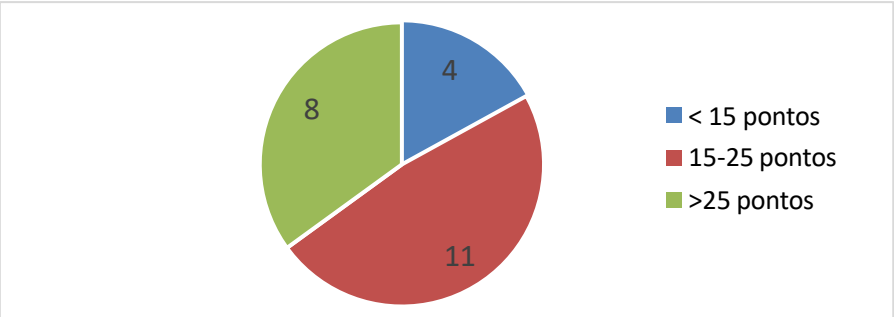
Tabela 3 – Hábitos de vida antes e depois da cirurgia bariátrica (n=23)

Hábitos	Antes	Após cirurgia
Bebida alcóolica	4 (17,4%)	3 (13%)
Tabagismo	1 (4,3%)	1 (4,3%)
Atividades físicas	3 (13%)	13 (56,5%)
“Fast-food”, refrigerantes e doces	20 (87%)	1 (4,3%)
Frutas, verduras e legumes	6 (26,1%)	19 (82,6%)
Consumo de água >2,5 L ao dia	6 (26,1%)	13 (56,5%)

Fonte: dados do estudo

Em relação a autoestima, pela aplicação da Escala de Autoestima de Rosenberg, as pacientes que pontuaram o valor esperado, entre 15 e 20 pontos, representam 48% do total. As que pontuaram menos de 15 pontos, consideradas abaixo do equilíbrio de autoestima ideal, representam 17%, enquanto as que pontuaram acima do valor padrão, caracterizam 35% das pacientes (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Escala de Autoestima de Rosenberg (N= 23)



Fonte: dados do estudo

Observa-se os dados específicos conforme seus domínios - saúde mental, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade, estado geral de saúde, dor, limitação por aspectos físicos e capacidade funcional (Tabela 4).

Tabela 4 - Valores dos domínios do Questionário SF-36, no período entre a cirurgia bariátrica e a abdominoplastia (n=23)

Domínio	Média	Mín-Máx	Mediana	Desvio Padrão

Saúde Mental	67	24-100	68	20,91
Aspectos Emocionais	68	0-100	100	36,96
Aspectos Sociais	67	12-100	62	25,17
Vitalidade	63	25-100	65	19,1
Estado geral de Saúde	64	32-95	65	17,15
Dor	78	50-100	72	19,11
Limitação por Aspectos Físicos	88	0-100	100	29,43
Capacidade Funcional	88	45-100	95	16,85

Fonte: dados do estudo

No Domínio Saúde Mental, a pontuação obtida foi 67, em que 39,1% (n=9) das pacientes ficaram abaixo do valor ideal entre 67 e 100, caracterizando um número considerável de pacientes com possível comprometimento da saúde mental entre a cirurgia bariátrica e a abdominoplastia. No Domínio Aspectos Emocionais, a pontuação obtida foi 68, em que 43,5% (n=10) das pacientes ficaram abaixo do valor ideal entre 68 e 100, destacando um número relevante de pacientes comprometidas emocionalmente no período entre as cirurgias.

Quanto ao Domínio Aspectos Sociais, a pontuação obtida foi 62, em que 39,1% (n=9) das pacientes ficaram abaixo do valor ideal entre 62 e 100, enfatizando que mais de 1/3 das pacientes tiveram seus aspectos sociais comprometidos no período entre as cirurgias.

No Domínio Vitalidade, a pontuação obtida foi 63, em que 43,5% (n=10) das pacientes ficaram abaixo do valor ideal entre 63 e 100, destacando um número significativo de menor vitalidade entre as cirurgias.

Em relação ao Domínio Estado Geral de Saúde, a pontuação obtida foi 64, em que 43,5% (n=10) das pacientes ficaram abaixo do valor ideal entre 64 e 100, representando quase a metade das pacientes com comprometimento do estado geral de saúde no período entre as cirurgias. No Domínio Dor, a pontuação obtida foi 78, em que 52,2% (n=12) ficaram abaixo do valor ideal entre 78 e 100. Portanto, afirma-se que a maioria das pacientes tiveram dores significativas entre as cirurgias.

Quanto ao Domínio Limitações por Aspectos Físicos, a pontuação obtida foi 88, em que 17,4% (n=4) das pacientes ficaram abaixo do valor ideal entre 88 e 100, representando a taxa de pacientes com limitações consideráveis do aspecto físico durante as cirurgias. Por fim, no Domínio Capacidades Funcionais, a pontuação obtida foi 88, em que 30,4% (n=7) das pacientes ficaram abaixo do

valor ideal entre 88 e 100, representando a taxa de pacientes com perda de capacidade funcional durante as cirurgias.

4 DISCUSSÃO

Conforme destacado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade representa uma séria preocupação para a saúde pública. Projeções para o ano de 2025 indicam que aproximadamente 2,3 bilhões de adultos em escala global estarão apresentando excesso de peso, com um contingente de 700 milhões dentre estes configurando casos de obesidade, caracterizada por um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m².¹¹

Segundo a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas, conduzida pelo Ministério da Saúde no Brasil, observou-se um incremento significativo dessa condição crônica ao longo dos últimos treze anos, com uma elevação de 67,8%, passando de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018. Notadamente, os grupos etários compreendidos entre 25 a 34 anos e 35 a 44 anos apresentaram as maiores taxas de crescimento, com 84,2% e 81,1%, respectivamente. Atualmente, 20,7% das mulheres e 18,7% dos homens no país são diagnosticados com obesidade¹¹.

A obesidade mórbida emerge como uma patologia que não apenas coloca em risco a vida do indivíduo, mas também compromete substancialmente sua qualidade de vida. O processo de emagrecimento, seja por meio de intervenções dietéticas ou cirúrgicas, pode acarretar deformidades significativas no contorno corporal, ocasionando uma redução na qualidade de vida e na autoestima dos pacientes. Destaca-se que as mulheres são particularmente mais afetadas pelos impactos na qualidade de vida após a perda de peso substancial, atribuídos em grande medida às percepções sociais que as consideram mais suscetíveis e vulneráveis a distúrbios emocionais, em comparação aos homens ¹². Por conseguinte, neste estudo, analisamos especificamente pacientes do sexo feminino que apresentavam histórico de significativa perda ponderal.

A avaliação e quantificação da satisfação corporal desempenham um papel crucial na caracterização do bem-estar individual, conforme delineado pela OMS, dado que abrange aspectos tanto mentais quanto sociais e físicos. Em 90% dos casos, as pacientes que passaram por uma expressiva perda de peso

relatam como principal queixa a deformidade abdominal, sendo a abdominoplastia frequentemente identificada como a primeira de uma série de intervenções cirúrgicas a que estas pacientes são submetidas¹². Este fator justificou a escolha do tema da pesquisa, restringindo a análise somente às pacientes que não haviam sido submetidas a qualquer procedimento cirúrgico estético até o momento da investigação.

Diversos pesquisadores têm conduzido estudos abordando a qualidade de vida e a percepção da imagem corporal em pacientes que se submeteram a cirurgias plásticas após uma considerável perda de peso, empregando uma variedade de instrumentos de avaliação. A seleção dos questionários EAR e SF-36, em detrimento de outras opções disponíveis na literatura, foi fundamentada pelo fato de que tais instrumentos abordam tanto a imagem corporal e aspectos psicológicos quanto a qualidade de vida, dimensões frequentemente afetadas em mulheres após uma significativa redução de peso, e que são consideradas elementos essenciais para o bem-estar nos domínios físico, mental e social. Cabe ressaltar que esses questionários desfrutaram de reconhecimento na literatura científica e foram todos adaptados para atender às características específicas da população brasileira e ao perfil das pacientes analisadas.

Nesta pesquisa, observou-se que a média de idade das participantes foi de 45,7 anos, próxima daquela reportada na literatura. Além disso, constatou-se que a média do período de estabilidade de peso prévio à abdominoplastia foi de 16,8 meses, um resultado alinhado com as recomendações da literatura, que sugerem um intervalo de aproximadamente 12 meses, devido à maturação cutânea adequada nesse período¹³. Em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC) médio antes da abdominoplastia, identificou-se uma média de 29,8 kg/m², englobando uma minoria de pacientes com IMC superior a 30 kg/m². É pertinente mencionar que a literatura preconiza a realização de cirurgias plásticas em pacientes com IMC inferior a 30 kg/m², visando minimizar o risco de complicações¹⁴.

A avaliação da autoestima tem sido amplamente conduzida em âmbito global por meio da utilização da Escala de Autoestima de Rosenberg (EAR), proposta por Rosenberg em 1965. Este instrumento é concebido pelo autor como uma ferramenta unidimensional capaz de categorizar o nível de autoestima em três categorias distintas: baixa, média e alta. A baixa autoestima é caracterizada

pela presença de sentimentos de incompetência, inadequação e incapacidade de enfrentar desafios; a autoestima média é marcada pela alternância entre sentimentos de aprovação e rejeição de si mesmo; e a alta autoestima se manifesta através do autojulgamento positivo, confiança e senso de competência.¹⁵

A escala original é composta por dez itens de resposta fechada. Destes, cinco estão relacionados a aspectos de "autoimagem" ou "autovalor" positivos, enquanto os outros cinco abordam aspectos de "autoimagem" negativos ou "autodepreciação", com quatro pontos de resposta, variando de "concordo totalmente" a "discordo totalmente". Ao final do teste, a soma das questões gera uma pontuação, que caracteriza o nível da autoestima.¹⁵

No presente estudo, as respostas ao questionário foram predominantemente positivas, com número reduzido de autocríticas em comparação às questões de autoconfiança em 83%. (n=19) dos casos. No entanto, nas demais pacientes, houve um número majoritário de avaliações autodepreciativas, destacando uma intensa insatisfação com a própria imagem.

O emprego do questionário padronizado Short Form Health Survey 36 (SF-36) emerge como uma ferramenta de suma importância na avaliação da qualidade de vida, sendo evidenciada a amplitude de sua aplicabilidade em inquéritos populacionais, bem como em estudos destinados a avaliar políticas públicas e o estado de saúde de pacientes, conforme atestado pela vasta quantidade de referências disponíveis nas bases bibliográficas e o contínuo crescimento de investigações de validação conduzidas em distintos países e contextos culturais¹⁶.

Uma análise dos dados provenientes do SF-36, obtidos a partir de uma amostra probabilística de domicílios brasileiros, revelou que as escalas obtidas satisfazem os requisitos psicométricos mínimos estabelecidos para a qualidade dos dados, incluindo pressupostos de escalonamento, confiabilidade e validade do instrumento. Ademais, constatou-se que tais escalas reproduzem as dimensões físicas e mentais hipotetizadas, e que os padrões de associação entre os fatores e as escalas são indicativos de suas relações com critérios externos de saúde física e mental. Adicionalmente, esta análise permitiu a estimativa de escores nacionais, possibilitando a determinação se um grupo ou indivíduo se encontra acima ou abaixo da média para seu país, faixa etária ou

sexo¹⁷.

Neste estudo, encontrou-se, na grande maioria das pacientes, respostas extremamente positivas em relação aos oito domínios, apresentando melhora estatisticamente significativa após a abdominoplastia reparadora, em comparação ao período entre as duas cirurgias. No entanto, apesar da maioria das respostas ter um destaque positivo, em todos os domínios houveram algumas autoavaliações extremamente negativas quanto à qualidade de vida, mesmo após a abdominoplastia.

Os efeitos adversos da intervenção cirúrgica, tais como complicações, manifestaram-se de forma mínima e foram prontamente tolerados pelas pacientes. Estes aspectos não exerceram influência significativa na determinação das respostas subjetivas, resultando, portanto, em uma ausência de impacto adverso na percepção da qualidade de vida e na imagem corporal, conforme descrito pelas pacientes. Durante as interações nos acompanhamentos pós-operatórios, as pacientes demonstraram um elevado grau de satisfação em relação aos resultados obtidos. Todavia, embora satisfeitas, expressaram uma ressalva: "a expectativa era de alcançar um estado de perfeição corporal após a abdominoplastia, ao contrário do que foi observado no período pós-operatório", apesar de reconhecerem uma significativa melhora. Embora tenham relatado satisfação com os resultados, a percepção global da imagem corporal contribuiu para diferentes graus de insatisfação. Nesse contexto, não podemos descartar a possibilidade da presença de Transtorno Dismórfico Corporal (TDC) em tais pacientes.

O Transtorno Dismórfico Corporal representa uma condição psiquiátrica comumente observada em ambientes de Cirurgia Plástica. Este transtorno caracteriza-se por uma distorção da imagem corporal, resultando em significativas incapacidades sociais e profissionais, onde o indivíduo manifesta preocupações relacionadas a defeitos mínimos ou inexistentes em sua aparência. Aqueles afetados pelo TDC experimentam um temor persistente de que suas supostas "falhas" sejam percebidas pelos outros, acompanhado de sentimentos de vergonha e desconforto ao se exporem fisicamente em contextos sociais. Adicionalmente, podem desenvolver pensamentos disfuncionais e comportamentos compulsivos, bem como buscar constantemente intervenções cosméticas, muitas vezes resistindo a abordagens psicológicas. Tais pacientes

frequentemente acreditam que aprimorar sua aparência é o único meio para melhorar sua autoestima. De acordo com a American Psychiatric Association (APA), muitos distúrbios mentais surgem da incessante busca por conformidade com padrões estéticos idealizados. Indivíduos com TDC podem perceber-se como atrativos, mas nunca como suficientemente satisfatórios. Por conseguinte, mesmo após procedimentos cirúrgicos, esses pacientes podem permanecer insatisfeitos, direcionando sua atenção para outras áreas corporais como fontes de preocupação excessiva¹⁸.

Pacientes que passaram por significativa perda de peso frequentemente demonstram insatisfação com o contorno resultante, com deformidades que podem ser mais pronunciadas e substancialmente diferentes daquelas observadas em pacientes que não passaram por tais transformações corporais. Nosso objetivo é mitigar ao máximo os estigmas físicos associados à obesidade, todavia, é importante ressaltar que a melhora no contorno corporal não necessariamente soluciona os desafios psicológicos subjacentes¹⁹.

A literatura sugere que a abdominoplastia pode resultar em uma melhora na percepção da imagem corporal, tanto de forma global quanto regional, especificamente na área tratada, neste caso, o abdômen. No entanto, a correção de um determinado aspecto corporal pode evidenciar áreas adicionais de insatisfação, levando à uma potencial desproporção entre diferentes regiões corporais. Além disso, a remoção significativa de tecido cutâneo pode expor deformidades antes ocultas da vista do paciente, como por exemplo, a ressecção do avental abdominal durante a abdominoplastia, que pode revelar preocupações frequentes com a região medial das coxas¹³.

À medida que estabelecemos parâmetros adequados para a avaliação da qualidade de vida e da imagem corporal em pacientes com grande perda de peso, podemos identificar procedimentos de interesse e comorbidades, e desenvolver ou selecionar instrumentos específicos para avaliar os resultados cirúrgicos²⁰. Na cirurgia plástica, os resultados frequentemente são de natureza subjetiva e desafiadores de quantificar. Considerando que os desfechos psicossociais são altamente subjetivos e complexos, é crucial dispor de instrumentos específicos tanto para a população de pacientes quanto para os procedimentos cirúrgicos em questão²¹.

É importante ressaltar que, ao avaliarmos pacientes após uma grande

perda de peso, devemos considerar a melhora obtida em relação ao estado inicial pré-operatório, sendo difícil comparar com um ideal de beleza padrão ou com pacientes submetidos a abdominoplastia que nunca foram obesos. Tais pacientes não devem negligenciar o fato de terem passado por uma mudança corporal significativa devido à obesidade, o que pode impactar suas expectativas em relação aos resultados cirúrgicos.

Uma limitação deste estudo foi o tamanho da amostra utilizado (n= 23) e o uso de questionários genéricos para avaliar qualidade de vida e percepção da imagem corporal, os quais dependem da interpretação e compreensão por parte das mulheres avaliadas. Algumas pacientes relataram dificuldades em expressar adequadamente o quanto estavam satisfeitas com a melhora após a abdominoplastia, particularmente em termos de seu comportamento social, autoconfiança, estabelecimento de novos relacionamentos e aprimoramento dos já existentes. Estudos futuros poderão contribuir para o desenvolvimento de questionários específicos para pacientes com grande perda de peso submetidos a procedimentos cirúrgicos para correção das deformidades resultantes, possivelmente com foco individualizado para cada região corporal.

5. CONCLUSÃO

Por fim, a partir do objetivo do estudo de avaliar a percepção de qualidade de vida de mulheres submetidas a cirurgia bariátrica seguida de abdominoplastia reparadora, observou-se que essas mulheres tiveram uma significativa melhora, tanto na autopercepção de sua qualidade de vida quanto nos aspectos de autoestima. Esses achados destacam que, embora a perda de peso represente uma etapa inicial crucial para a saúde física e mental, ela isoladamente não atendeu plenamente às expectativas dos pacientes. A continuidade do cuidado em saúde, incluindo procedimentos cirúrgicos reparadores, desempenha um papel essencial no processo de recuperação e promoção da saúde. Assim, torna-se fundamental compreender não apenas o impacto imediato, mas também a evolução da qualidade de vida alcançada ao longo dessa trajetória.

6. REFERÊNCIAS

1. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. Lancet. 2016;10031:1947-56. Mohr M, Tosun S, Arnod WH, Edenhofer F,

Zanker KS, Dittmar. Quantification of cell fusion events human breast cancer cells and breast epithelial cells using a Cre-LoxP- based double fluorescence reporter system. *Cell Moll Life Sci*. 2015 oct;72(19):3769- 82. doi: 10.1007/s00018-015-1910-6

2. Raposo-do-Amaral CE. Abdominoplastia circunferencial após grande perda ponderal. *Rev Bras Cir Plást*. 2010;25(3):577-7. Kriger L, et al. *Noções de odontologia legal e bioética*. São Paulo: Artmed; 2013.

3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa do IBGE mostra aumento da obesidade entre adultos [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 11]. Available from: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>

4. Tavares TB, Nunes SM, Santos MO. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20(3):359-66.

5. Cintra Junior W, Modolin M, Gobbi CIC, Gemperli R, Ferreira MC. Abdominoplastia circunferencial em pacientes após cirurgia bariátrica: avaliação da qualidade de vida pelo critério adaptativo. *Rev Bras Cir Plást*. 2009;24(1):52-6.

6. Langer V, Ignatius A, Sinha R, Ghosh A. Body contouring following massive weight loss. *Indian J Plast Surg*. 2011;44(1):14.

7. Correa M, Scherer F, Benites S, Pellizzer D. Impacto da dermolipectomia na melhora da qualidade de vida em portadores de lipodistrofia abdominal. *Rev Bras Cir Plást*. 2016;2:172-7.

8. Ching S, Thoma A, McCabe RE, Antony MM. Measuring outcomes in aesthetic surgery: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Jan;111(1):469-80.

9. Aparecida A, et al. Questionários de avaliação da autoestima e/ou da autoimagem: vantagens e vantagens na utilização com idosos [Internet]. [cited 2024 Jan 11]. Available from: <https://periodicos.utfpr.edu.br/rbqv/article/download/5845/4574>

10. De Brito MJ, Nahas FX, Barbosa MV, Dini GM, Kimura AK, Farah AB, Ferreira LM. Abdominoplasty and its effect on body image, self-esteem, and mental health. *Ann Plast Surg*. 2010;65(1):5-10.

11. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Mapa da Obesidade [Internet]. 2019 Dec 4 [cited 2024 Jan 11]. Available from: <http://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>

12. Uijsmans JP. Short form-36 e body shape questionnaire em mulheres em pré-operatório de abdominoplastia pós-bariátrica [Dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.

13. Song AY, Rubin JP, Thomas V, Dudas JR, Marra KG. Body image and quality of life in post-massive weight loss body contouring patients. Obesity (Silver Spring). 2006;14(9):1626-36.
14. Vander Beek E, van der Molen AB, van Ramshorst B, Molenaar S, Kon M. The impact of reconstructive procedures following bariatric surgery on patient well-being and quality of life. Obes Surg. 2010;20(1):36-41.
15. Sbicigo JB, Bandeira DR, Dell'Aglio DD. Escala de Autoestima de Rosenberg (EAR): validade fatorial e consistência interna. Psico-USF. 2010;15(3):395-403.
16. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):1149-58.
17. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Psychometric evaluation of the SF-36 (v.2) questionnaire in a probability sample of Brazilian households: results of the survey Pesquisa Dimensões Sociais das Desigualdades (PDSD), Brazil, 2008. Health Qual Life Outcomes. 2011;9(1):61.
18. Brito D, Cordeiro RC, Sabino Neto M, Ferreira LM. Compreendendo a psicopatologia do transtorno dismórfico corporal de pacientes de cirurgia plástica: resumo da literatura. Rev Bras Cir Plást. 2014;29(4):599-608.
19. Aly A. Body contouring after massive weight loss, an issue of Clinics in Plastic Surgery. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
20. Luce EA. Outcome studies and practice guidelines in plastic surgery. Plast Reconstr Surg. 1999;104(4):1187-90.
21. Alsarraf R. Outcomes instruments in facial plastic surgery. Facial Plast Surg. 2002;18(2):77-86.

7. ANEXOS

ANEXO 1- QUESTIONÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES

1- IDENTIFICAÇÃO:	
Nome:	Data de nascimento: / /
Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino	Estado civil:
Grau de escolaridade: ☐ Ensino Fundamental incompleto ☐ Ensino Fundamental completo ☐ Ensino Médio incompleto ☐ Ensino Médio completo ☐ Ensino Superior incompleto ☐ Ensino Superior completo	
2- DOENÇAS ASSOCIADAS:	
☐ Hipertensão arterial (pressão alta) ☐ Diabetes ☐ Dislipidemia (Ex: colesterol alto, triglicérideo alto)	

- ☐ Osteoartrite
☐ Osteoartrose
☐ Lombalgia (dor na região lombar, costas)
☐ Distúrbios do sono
☐ OUTRAS:

3- HABITOS DE VIDA:

Consumo bebida alcóolica ☐ SIM ☐ NÃO

Tabagismo (fumo) ☐ SIM ☐ NÃO

Prática de atividade física ☐ SIM ☐ NÃO

Alimentação:

Fast-food ☐ SIM ☐ NÃO Quantas vezes na semana? _____

Refrigerante ☐ SIM ☐ NÃO

Doces ☐ SIM ☐ NÃO

Água ☐ SIM ☐ NÃO Litros/dia: _____

Frutas ☐ SIM ☐ NÃO

Verduras ☐ SIM ☐ NÃO

DATA DA CIRURGIA BARIÁTRICA: / /

DATA DA ABDOMINOPLASTIA: / /

EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA:

Peso atual: _____ kg

Peso ideal: _____ kg

Altura: _____ m

IMC:

ANEXO 2- ESCALA DE AUTOESTIMA DE ROSENBERG

Questão	Resposta	Pontos
Como você avalia estas questões:		
a) De uma forma geral (apesar de tudo), estou satisfeito(a) comigo mesmo(a). 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		
b) Às vezes, eu acho que eu não sirvo para nada (desqualificado(a) ou inferior em relação aos outros). 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		
c) Eu sinto que eu tenho um tanto (um número) de boas qualidades. 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		
d) Eu sou capaz de fazer coisas tão bem quanto a maioria das outras pessoas (desde que me ensinadas). 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		

e) Não sinto satisfação nas coisas que realizei. Eu sinto que não tenho muito do que me orgulhar. 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		
f) Às vezes, eu realmente me sinto inútil (incapaz de fazer as coisas). 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		
g) Eu sinto que sou uma pessoa de valor, pelo menos num plano igual (num mesmo nível) às outras pessoas. 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		
h) Não me dou o devido valor. Gostaria de ter mais respeito por mim mesmo(a). 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		
i) Quase sempre eu estou inclinado(a) a achar que sou um(a) fracassado(a). 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		
j) Eu tenho uma atitude positiva (pensamentos, atos e sentimentos positivos) em relação a mim mesmo(a). 1- Concordo plenamente 2- Concordo 3- Discordo 4- Discordo plenamente		

ANEXO 3- QUESTIONÁRIO SF – 36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

- 4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

- 5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

- 6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

- 8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

- 10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

- 11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5

b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 4- CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

Fase 1: Ponderação dos dados:

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for 5,0 4,4 3,4 2,0 1,0	Pontuação
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for 1 2 3 4 5	Pontuação 5 4 3 2 1
07	Se a resposta for 1 2 3 4 5 6	Pontuação 6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08	A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7 Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2) Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 5, o valor da questão é (1) Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte: Se a resposta for (1), a pontuação será (6) Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75) Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5) Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25) Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)	

09	Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e, h, deverá seguir a seguinte orientação: Se a resposta for 1, o valor será (6) Se a resposta for 2, o valor será (5) Se a resposta for 3, o valor será (4) Se a resposta for 4, o valor será (3) Se a resposta for 5, o valor será (2) Se a resposta for 6, o valor será (1) Para os demais itens (b, c, f, g, i), o valor será mantido o mesmo
10	Considerar o mesmo valor.
11	Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação: Se a resposta for 1, o valor será (5) Se a resposta for 2, o valor será (4) Se a resposta for 3, o valor será (3) Se a resposta for 4, o valor será (2) Se a resposta for 5, o valor será (1)

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de **8 domínios** que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de *Raw Scale* porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

Valor obtido nas questões correspondentes – Limite inferior x 100

Variação (Score Range)

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo:

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Capacidade funcional: $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)
- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4
- Aplicar fórmula:

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Dor: $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor. Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo somá-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás. Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

Kleber Rene da Silva

**A escassez de médicos de família em áreas rurais: uma revisão
integrativa.**

São Paulo

2024

A escassez de médicos de família em áreas rurais: uma revisão integrativa.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Paula Yuri
Sugishita Kanikadan

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

S581e

Silva, Kleber Rene.

A escassez de médicos de família em áreas rurais: uma revisão integrativa / Kleber Rene Silva. – São Paulo, 2024.

26 p. : il., color.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Medicina de família. 2. Rural. 3. Escassez. I. Kanikadan, Paula Yuri Sugishita, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

A escassez de médicos de família em áreas rurais: uma revisão integrativa.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan _____

Orientadora

Prof. Dra. . Patrícia Colombo de Souza _____

Avaliadora

Prof. Ma. Ma. Fernanda Galvão Canda Kimura Dias _____

Avaliadora

Conceito Final

Kleber Rene da Silva, Paula Yuri Sugishita Kanikadan. *A escassez de médicos de família em zonas rurais: uma revisão integrativa*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Hoje, mais de 50% da população mundial é rural, mas apenas 23% dos profissionais de saúde atuam nesse meio. Além disso, 56% das pessoas que vivem na zona rural não são cobertas por serviços de Atenção Primária à Saúde. Fatores que influenciam esse cenário são educação em saúde, investimentos em saúde e discrepância salarial entre outros. O objetivo deste estudo foi identificar as dificuldades relacionadas à escassez de médicos de família em áreas rurais e integrar as soluções encontradas usando as variáveis qualitativas “educação em saúde”, “investimentos em saúde” e a “discrepância salarial”. **METODOLOGIA:** Foi feita uma revisão integrativa buscando por artigos nas bases pubmed, scielo e Lilacs no período de agosto de 2024 a novembro de 2024 usando a estratégia população (médicos de família), conceito (educação em saúde, investimentos em saúde e disparidade salarial) e contexto (áreas rurais) buscando os termos Decs/Mesh “medicina de família/family medicine”, “rural/rural” e “escassez/shortage” e os booleanos “e/and”, “ou/or”; em artigos publicados nos últimos 10 anos. A apresentação do estudo seguiu o protocolo Standards for Reporting Qualitative Research da Association of American Medical Colleges. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram encontradas 197 publicações, das quais 78 foram incluídas pelos critérios de inclusão. A escassez de médicos de família em áreas rurais é uma realidade em muitos países, independentemente de sua condição territorial e econômica. Observam-se muitos projetos promissores que não obtêm sucesso na captação e retenção de longo prazo de acadêmicos e profissionais pela falta de investimentos em saúde e disparidade salarial. A pesquisa científica em medicina rural também não tem sido incentivada de maneira a atrair pessoas e recursos. Fatores subjetivos podem adicionar influências na escolha entre a prática rural e urbana. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que é necessária uma articulação mais robusta entre os projetos dos setores acadêmicos e profissionais e as parcerias públicas e privadas, tanto nacionais quanto locais, a fim de equilibrar necessidades, recursos e desenvolvimento. Assim, será possível garantir à população rural acesso à assistência primária, com um médico de família cuja remuneração seja equivalente à dos centros urbanos.

Palavras-chave: Medicina de família. Rural. Escassez.

ABSTRACT

BACKGROUND Today, more than 50% of the world's population lives in rural areas, but only 23% of healthcare professionals work in this area. Furthermore, 56% of people living in rural areas are not covered by Primary Health Care services. Factors that influence this scenario include health education, investments in health, and wage discrepancies, among others. The objective of this study is to identify the difficulties and integrate solutions that involve this issue. **METHODOLOGY** An integrative review was carried out searching for articles in the pubmed, scielo and Lilacs databases using the strategy population (family doctors), concept (health education, health investments and wage disparity) and context (rural areas) following the Standards for Reporting Qualitative Research protocol.. **RESULTS AND DISCUSSION** A total of 197 publications were found, of which 78 were included according to the inclusion criteria. The shortage of family doctors in rural areas is a reality in many countries, regardless of their territorial and economic conditions. Many promising projects are observed that are not successful in attracting and retaining academics and professionals in the long term due to the lack of investment in health and salary equality. Scientific research in rural medicine has also not been encouraged in a way that attracts people and resources. Subjective factors may add influences in the choice between rural and urban practice. **CONCLUSION** It is concluded that a more robust articulation between projects in the academic and professional sectors and public and private partnerships, both national and local, is necessary in order to balance needs, resources and development. This will ensure that the rural population has access to primary care, with a family doctor whose remuneration is equivalent to that of urban centers.

Keywords: Family medicine. Rural. Shortage.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS	30
ANEXO 1.....	38
ANEXO 2.....	39

1 INTRODUÇÃO

Existe considerável literatura demonstrando que a discrepância entre as necessidades de saúde e o treinamento de recursos humanos para a saúde é muito mais evidente nas áreas rurais¹.

Evidências mais recentes revelam que mais de 50% da população mundial é rural, porém apenas 23% dos profissionais de saúde atuam nesse meio. Além disso, 56% das pessoas que vivem nessas áreas não têm acesso à serviços de Atenção Primária. Mundialmente, existe um déficit de profissionais de saúde em zonas rurais e remotas. Enquanto em Manaus há um médico para 574 habitantes, no interior do Amazonas há um médico para 8.944 habitantes. Esses números demonstram as diferenças significantes entre o acesso à serviços de saúde em áreas rurais e urbanas. O número de pessoas que nunca foi consultado por um profissional de saúde, por exemplo, é maior em áreas rurais do que urbana².

De fato, a educação em saúde é um dos temas que tem um número crescente de estudos relacionados à assistência à saúde em áreas rurais. Um dos fatores que tem impactado nas escolhas de carreira dos estudantes de medicina nos Estados Unidos (EUA) é a alta dívida educacional. Foi demonstrado que os alunos com alta dívida têm menos probabilidade de escolher especialidades de cuidados primários e têm um potencial de renda vitalício menor do que muitas outras especialidades³. Outro fator influenciador da escolha é a presença de docentes e preceptores de mesma origem étnica e comunitária. As pessoas, mais do que as atividades, parecem influenciar as escolhas de carreira dos alunos⁴.

Uma medida que fortalece esta iniciativa é construir e validar um currículo baseado em competências para Medicina de Família⁵. Isso contribui na criação de parâmetros objetivos para orientar tanto o treinamento quanto a prática de Medicina de Família e tornar a expansão do treinamento de residência uniforme entre todos os locais de treinamento, como em Moçambique⁶.

Um estudo brasileiro mostrou que após a graduação, as Residências Multiprofissionais em Saúde também contribuem efetivamente para a melhoria da escassez de profissionais médicos em áreas rurais. Mais especificamente, os programas de Residência Multiprofissional em Saúde da Família, com ênfase na

saúde da população do campo (RMSFC), a exemplo do que acontece com as comunidades Quilombolas de Garanhuns em Pernambuco⁷.

Muitos estudos internacionais mencionam os investimentos em saúde como fator influenciador destas melhorias e vêm sendo amplamente analisados. A falta de investimentos sempre trouxe dificuldades. Mesmo em cenários econômicos mais favoráveis, como nos Estados Unidos, o número de profissionais médicos de medicina primária não corresponderá às necessidades da população como um todo⁸.

Embora grandes avanços sejam conquistados em investimentos em saúde quando políticas públicas são desenvolvidas, o alcance das necessidades em saúde ainda é caro. A exemplo da Política Nacional de Saúde Integral das Populações do Campo, da Floresta e das Águas (PNSIPCFA), a qual tem como objetivo a melhoria das condições de saúde das populações do campo, da floresta e das águas por meio da realização de ações e iniciativas que reconheçam as individualidades de gênero, de geração, de raça/cor, de etnia e de orientação sexual. Neste sentido, os serviços de saúde na zona rural enfrentam diversos problemas como: barreiras geográficas; falta de profissionais, de medicamentos e de agendamentos de exames; limitações da referência e contrarreferência e, especialmente, as fragilidades na rede de atenção à saúde⁹.

A discrepância salarial envolvendo a medicina de família e a prática rural está presente em vários países, como a China e os Estados Unidos. Uma diferença salarial racial e de gênero foi bem documentada em toda a economia dos EUA e foi revelado rendas e salários por hora mais baixos entre médicos de família negros/afro-americanos e mulheres¹⁰.

Os primeiros fatos relevantes para a mobilização da medicina de família e comunidade (MFC) em torno da temática rural foram relacionados ao movimento de saúde rural internacional, mais especificamente relacionados à Associação Mundial de Médicos de Família e seu muito ativo Working Party on Rural Health¹¹.

O objetivo deste estudo foi identificar as dificuldades relacionadas à escassez de médicos de família em áreas rurais e integrar as soluções encontradas usando as variáveis qualitativas “educação em saúde”, “investimentos em saúde” e a “discrepância salarial”, em diferentes cenários sociais.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão Integrativa, a qual seguiu as seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

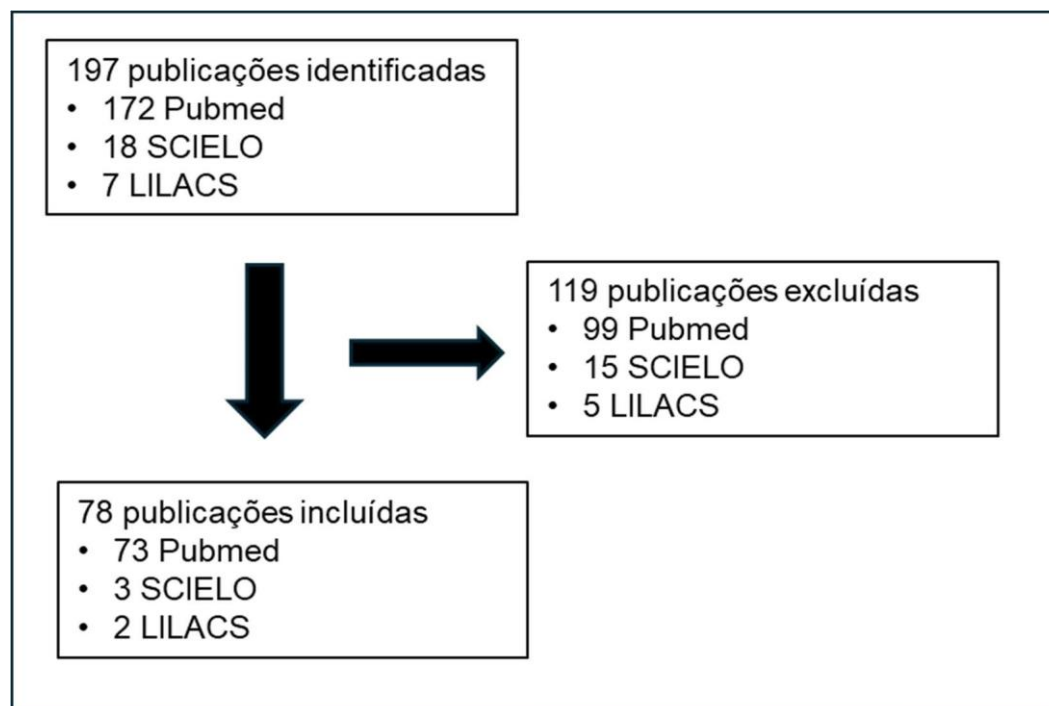
Para este estudo foram incluídos artigos científicos e boletins informativos publicados nos últimos 10 anos relacionados à escassez do profissional médico de família e comunidade em zonas rurais em diferentes partes do mundo. Todos os tipos de estudos disponíveis e publicados nos idiomas português ou inglês foram inclusos. Foram excluídos os artigos e boletins publicados na mesma época dedicados a outras questões vinculadas à medicina de família e comunidade em áreas rurais.

Foram consultados artigos nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, bem como boletins informativos da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC), do American Board of Family Medicine (ABFM) e da WONCA (World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioner).

A estratégia de busca foi a PCC (População, Conceito, Contexto), onde a população estudada foi médico de família, o conceito utilizou como questões centrais a serem examinadas as influências dos fatores educação em saúde, investimentos em saúde e disparidade salarial no contexto da medicina de família em áreas rurais em diferentes partes do mundo.

Os seguintes descritores Decs/Mesh foram utilizados: Medicina de Família/ Family Medicine, médico de família/ family physician, rural/rural e escassez/shortage em uma estratégia de busca avançada com auxílio do operador booleano “OU/OR” “E/ AND” para combinar os descritores entre si. As buscas realizadas foram: “Medicina de Família” OU “médico de família” E “rural” E “escassez”, “Family medicine” OR “family physician” AND “rural” AND “shortage” por artigos nos idiomas inglês e português e que na íntegra atendam ao objetivo desta pesquisa. Os termos poderão estar presentes em título, resumo ou assunto. A figura 1 mostra o resultado da busca e seleção de artigos. A figura 1 mostra o resultado da busca e seleção de artigos.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos



Foram utilizadas as seguintes variáveis qualitativas nominais: “educação em saúde,” “investimentos em saúde” e “disparidade salarial” no contexto da Medicina de Família em zonas rurais em diferentes partes do mundo. A apresentação do artigo seguiu o protocolo SRQR, Standards for Reporting Qualitative Research , da Association of American Medical Colleges.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos foram organizados por países e subcontinentes para um melhor entendimento do contexto rural daquele estudo. Além disso, as diferentes sociedades foram categorizadas em três temas, 1. educação em saúde; 2. investimentos em saúde; 3. disparidade salarial, à exceção de alguns países com informações insuficientes na literatura e que foram descritos com somente uma ou duas destas categorias, conforme quadro 1:

Quadro 1 - Educação e investimentos em saúde, e disparidade salarial, por local

Local	Educação em saúde	Investimentos em saúde	em	Disparidade salarial
China	Qualificação com avaliação dos profissionais da APS varia entre zona rural e urbana	Em políticas de incentivo	de	Estratégias lançadas no último ano do curso de medicina para minimizá-la
Japão e Filipinas	Japan Primary Care Association como qualificadora em medicina de família e Programa Nacional de Implantação de Médicos Rurais das Filipinas	Para diminuir prejuízo nos serviços de saúde mental rural		<u>Japão</u> : programa de desenvolvimento de carreira; <u>Filipinas</u> : Lei Universal de Assistência Médica pode aumentar a disparidade
Bangladesh	Correção de desequilíbrios geográficos na distribuição de médicos a partir da análise de avaliações escolares prévias	--		--
Tailândia	Aprendizagem baseada na comunidade	--		--
Tanzânia	Primeiro contato com a profissão desestimula médico	Com a criação de planos de carreira		--
Índia	--	Reduziram taxas de mortalidade materna e infantil		--
Austrália	Treinamento rural dentro da universidade	Mostram dificuldade de atingir contextos sociais remotos		--
Lesoto e África do Sul	Hospitais distritais rurais para treinamento em medicina de família	<u>Lesoto</u> : há um incentivo forte ao treinamento rural		--
Botswana	Family Medicine Rotation para estudantes treinamento de medicina	Voltados para treinamento	para	Baixos salários e incentivos inadequados

Quênia Hungria	e	Origem rural de estudantes para treinamento e retenção	<u>Hungria</u> : há prejuízo nos investimentos, pois há expressivo número de consultórios vagos	--
Libéria		Migração de médicos graduados para pós-graduação	--	--
Arábia Saudita		Doutorado em Medicina de Família na Universidade Qassim	Há dificuldade de estabelecer um plano estratégico para os investimentos	--
Escócia		Treinamento pelo NHS Education for Scotland	Cofinanciamento entre estado e conselhos de saúde	--
Alemanha, Espanha, Canadá, Estados Unidos e América Central	e	Tentativa de absorver médicos em zonas rurais a partir da criação da pós-graduação	<u>Alemanha</u> : melhora da infraestrutura e do treinamento; <u>Canadá</u> : incentivos financeiros e contratos específicos; <u>Estados Unidos</u> : desenvolvimento da comunidade e capacidade de evolução profissional para atender às demandas; <u>América Central</u> : melhorar condições e estabelecer parcerias	<u>Estados Unidos</u> : médico rural ganha menos que médico da zona urbana
Portugal		Escassez e má distribuição de médicos, e desequilíbrios geográficos dificultam ações em educação	Recrutamento de médicos estrangeiros	
Brasil		Incentivos aos estudantes a migrarem para regiões rurais na graduação e na pós-graduação	Programa Mais Médicos e reformulação das Diretrizes Curriculares	Salário como principal determinante de fixação profissional em determinada região

Um ponto comum para grande parte das regiões analisadas é a dificuldade de permanência de médicos nas zonas rurais.

A discussão também seguiu a divisão utilizada em resultados, com a exposição das descrições e reflexões sobre 1. educação em saúde, 2. investimentos em saúde e 3. disparidade salarial, por país e subcontinente.

Educação em Saúde

A China possui programas enfrentam vários desafios. Primeiro, as qualificações educacionais dos profissionais de atenção primária (PCPs) variam muito entre regiões rurais e urbanas. De 2005 a 2013, a porcentagem de PCPs com três ou mais anos de treinamento médico em áreas urbanas foi pelo menos 20,0% maior do que em áreas rurais. Segundo, existem disparidades regionais no número de médicos de família para cada 10.000 pessoas. A parte oriental mais rica da China tem uma proporção de 1,51 médicos de família para cada 10.000 pessoas, quase o dobro da China central (0,70) e ocidental (0,86). Terceiro, médicos mais bem-educados provavelmente preferirão trabalhar em hospitais, que oferecem uma carreira lucrativa com salários e status social mais altos. Pacotes de intervenção que combinam políticas de seleção de alunos que consideram o local de origem e a intenção de carreira com outras estratégias de incentivo valem a pena implementar. Exposição clínica adequada e avaliações regulares e rigorosas são cruciais para melhorar a qualidade do treinamento. A China deve encontrar um equilíbrio na distribuição de médicos de família entre as áreas mais ricas e mais pobres para garantir a equidade.^{12,13,14}

Já no Japão, a má distribuição geográfica de médicos e sua subsequente escassez em áreas rurais têm sido um problema sério no Japão e em outros países. A Medicina de Família, uma nova especialidade certificada pelo conselho iniciada há 10 anos no Japão pela Japan Primary Care Association (JPCA), pode ser uma solução para esse problema.¹⁶

Em Bangladesh, um estudo transversal comparativo foi conduzido para encontrar a associação entre a duração do serviço em unidades de saúde rurais e os fatores de histórico dos médicos para corrigir desequilíbrios geográficos na distribuição de médicos. A associação entre o local de conclusão do exame do certificado do ensino médio (SSC) e a duração dos serviços nas áreas rurais foi considerada estatisticamente significativa ($p = 0,003$). Além disso, nenhum outro fator de histórico foi considerado significativamente associado.¹⁹

Na Tailândia, a aprendizagem baseada na comunidade (CBL) é recomendada pela OMS para promover a retenção de médicos. A CBL pode aumentar a retenção de médicos. Ela deve incorporar experiências significativas, como exposição rural, juntamente com ensino em sala de aula para focar conceitos e integrar o serviço à comunidade.²⁰ O serviço público obrigatório de 3 anos foi implementado em 1967 como uma medida para lidar com a má distribuição de médicos na Tailândia. Atualmente, portanto, a maioria dos graduados em medicina trabalha em hospitais comunitários rurais para seus primeiros empregos.²¹

As Filipinas, para lidar com a má distribuição de prestadores de serviços de saúde e a escassez de médicos em áreas geograficamente isoladas e desfavorecidas das Filipinas, o Programa Nacional de Implantação de Médicos Rurais das Filipinas, ou mais comumente conhecido como programa Médicos para os Bairros (DTTB) foi estabelecido em 1993. No entanto, em 2011, apenas 18% dos DTTBs escolheram permanecer em seus municípios designados após sua implantação de dois anos, denominada retenção.²²

Tanzânia, por sua vez, mostra que muitos estudos se concentraram em abordar a escassez de números e a retenção de médicos em áreas rurais e remotas. Essas estratégias devem se concentrar na ligação do estágio com a primeira consulta e preferências de local de trabalho.²³

Na Austrália, o levantamento de mais informações sobre os indivíduos que escolhem a prática rural pode informar maneiras de melhorar o recrutamento e o treinamento futuros em medicina rural. É a combinação dos níveis de características individuais que sugere um perfil que difere entre estudantes em um caminho de treinamento rural ou geral. Médicos e estudantes de medicina se beneficiam de um alto nível de resiliência para lidar e gerenciar os desafios da profissão e, sem dúvida, ainda mais na prática rural. Junto com certas características demográficas, a combinação e os níveis de temperamento (estável) e características (desenvolvimentistas) apoiam a noção de uma mistura de características pessoais que podem ser indicativas de indivíduos mais adequados para a medicina rural e remota.²⁵

Lesoto tem desafios únicos como um pequeno enclave montanhoso da África do Sul com uma das menores taxas de médico para paciente do mundo. O treinamento em medicina de família no Lesoto usa um modelo descentralizado exclusivo, não baseado em universidade, com estagiários postados em hospitais distritais rurais por todo o país.²⁷

Botswana mostra que estudantes de medicina foram expostos a treinamento descentralizado em ambientes rurais. O FMR (Family Medicine Rotation) foi considerado uma experiência positiva para estudantes de medicina do quinto ano. No entanto, melhorias são necessárias, especialmente com a inconsistência das atividades de aprendizagem entre os locais. Acomodação, suporte logístico e recrutamento de mais funcionários também são necessários para a melhoria da experiência de FMR dos estudantes de medicina.²⁸

No Quênia, aproximadamente 52% dos médicos trabalham em áreas urbanas, 6% em áreas rurais e 42% em locais periurbanos. proporção médico-população de 1,8:10.000. A origem rural dos alunos foi considerada o fator mais importante para a retenção da força de trabalho de saúde rural.³⁰

Enquanto que na África do Sul, os associados clínicos (ClinAs) foram introduzidos na África do Sul como parte da solução para a grave escassez de profissionais de saúde em áreas rurais. Esses ClinAs são baseados em hospitais distritais, onde trabalham sob a supervisão de médicos, reduzindo a sobrecarga de trabalho dos médicos e aumentando o acesso aos cuidados de saúde no Cabo Oriental.³¹

Já na Libéria, há grave escassez de força de trabalho em saúde, que é amplificada em áreas rurais. Muitos liberianos talentosos deixam o país para a pós-graduação; os médicos que ficam estão concentrados em Monróvia. O programa de medicina de família tem um componente de treinamento rural longitudinal apoiado pela Partners in Health no condado de Maryland, onde os residentes ganham experiência em uma região remota e mal atendida. Eles identificam um envolvimento mais prático

no atendimento ao paciente, exposição à saúde da comunidade e tempo individual com o corpo docente como os maiores ativos da experiência de treinamento rural.³²

Na Arábia Saudita, tanto para áreas urbanas quanto rurais, a Universidade Qassim está propondo estabelecer um Programa de Doutorado em Medicina de Família acelerado que duraria 6 anos. Os alunos terão que passar por um período de 6 meses de treinamento extensivo em Medicina de Família e nas especialidades clínicas relevantes.³³

Na Hungria, em uma pesquisa com estudantes de medicina, identificou-se que apenas 5% dos participantes planejam ser médicos de família e 5% dos alunos planejam trabalhar em áreas rurais. Estudantes de medicina de origem rural e interessados em medicina de família têm maior probabilidade de planejar trabalhar em áreas rurais.³⁵

Na Escócia, o NHS Education for Scotland (NES), órgão de treinamento e educação do NHS Scotland, trabalha em parceria com conselhos territoriais de saúde e escolas médicas para abordar o recrutamento e a retenção rurais por meio de uma variedade de iniciativas. A mais antiga delas é a GP Rural Fellowship, que está em vigor desde 2002. O programa GP Rural Fellowship da Escócia representa uma colaboração bem-sucedida entre educação e serviço.³⁶

Na Alemanha, um programa estruturado de treinamento de pós-graduação em clínica geral (CG) - desenvolveu um "dia rural" como uma intervenção para garantir a exposição à saúde rural para estagiários. O dia rural aumentou as atitudes positivas em relação às áreas rurais em geral, mas não teve influência na intenção de trabalhar na prática rural. Mais conscientização e responsabilidade em relação à escassez de força de trabalho em cuidados primários de saúde rurais entre as partes interessadas políticas, treinadores e estagiários são necessárias. A duração da intervenção deve ser estendida e possivelmente complementada pela oferta de rotações em práticas rurais para aumentar o efeito.³⁷

Preconceitos e uma imagem negativa da medicina de família dissuadiram os alunos de escolher uma carreira como CG, enquanto os estagiários de pós-graduação não se sentiam adequadamente preparados para serem totalmente competentes para exercer a profissão fora de uma área metropolitana.³⁸

A Universidade de Magdeburg na Saxônia-Anhalt foi a primeira escola médica na Alemanha a oferecer uma disciplina eletiva rural para alunos de pós-graduação. O curso eletivo levantou uma série de tópicos relevantes para a criação de uma prática rural e forneceu aos alunos uma visão útil sobre as condições de vida e trabalho na prática rural.³⁹

Existe um programa de ensino em uma área rural para estudantes de medicina humana na faculdade de medicina da Universidade Goethe, Frankfurt. Desde o inverno de 2016/2017, geralmente até 15 estudantes interessados por ano tiveram a oportunidade de participar do programa prioritário longitudinal "Landpartie 2.0". O programa dura seis semestres durante o estágio clínico dos estudos médicos e consiste em estágios regulares durante os quais os alunos recebem suporte individual

em uma clínica de família e participam de uma série de seminários e de uma excursão anual de um dia.⁴⁰

Embora os efeitos desses programas sejam positivos, muitas vezes é difícil motivar os alunos a participar, as causas podem ser "identificação com outra disciplina" com 61,0%, seguido diretamente por "não disposto a se comprometer a longo prazo" (56,1%). Em terceiro lugar está "conexões pessoais com outra região" com 30,5%.⁴¹

Na Espanha atual escassez de médicos e enfermeiros de atenção primária está causando dificuldades na substituição, e espera-se que essa escassez aumente. Essa situação é mais pronunciada em ambientes rurais do que em urbanos. Residentes em medicina de família e comunidade e enfermagem treinados em ambientes rurais expressaram satisfação com o programa de especialidade e a maioria dos recursos de atenção primária, mas vivenciaram uma ampla gama de incertezas ao decidir sobre seu futuro profissional em termos de vida em áreas rurais, suporte familiar, suporte financeiro e recrutamento.⁴⁵

Em Portugal, A escassez de médicos em áreas remotas, rurais e outras áreas carentes e a falta de clínicos gerais limitam o acesso aos serviços de saúde. Os desafios enfrentados pelos tomadores de decisão para garantir o acesso aos médicos foram identificados como uma escassez prevista de médicos, desequilíbrios geográficos e má distribuição de médicos por nível de atendimento.⁴⁶

No Canadá, em um estudo para examinar os atributos de estudantes de medicina canadenses na matrícula que previram prática posterior em uma localização rural, foi encontrado uma forte associação entre o interesse profissional em medicina de família rural na entrada na faculdade de medicina e a prática rural pós-residência como médico de família. Quando o interesse profissional inicial em um ambiente rural foi incluído no modelo multivariado, apenas essa variável e idade mais avançada previram prática familiar rural pós-residência.⁴⁷

Nos EUA, programas de residência em medicina de família rural (RFMRPs) enfrentam dificuldades únicas que ameaçam sua sustentabilidade e eficácia, apesar de seu recente sucesso em lidar com a escassez de médicos rurais.⁵⁰

Existem associações entre a quantidade de treinamento rural durante residências em medicina de família (FM) e trabalho rural subsequente. Passar mais da metade dos meses de treinamento de residência em áreas rurais foi associado a chances substancialmente maiores de prática rural. Há um gradiente linear entre níveis crescentes de exposição rural e trabalho rural subsequente.⁵¹

Estudantes de origem urbana podem escolher a prática rural por causa das forças de mercado, bem como incentivos financeiros. A participação em treinamento rural de graduação e pós-graduação é relatada como alterando positivamente a atitude de estudantes de origem urbana. Um pequeno subconjunto desses estudantes tem uma mentalidade predeterminada para praticar ruralmente no momento da matrícula. Obstáculos para escolher uma carreira rural incluem, mas não estão limitados a, falta de oportunidades de emprego e educação para cônjuges/parceiros,

falta de oportunidades recreativas e educacionais para crianças e oportunidades obscuras para educação médica contínua.⁵²

As residências rurais são um mecanismo eficaz para aumentar a colocação de médicos em áreas rurais e carentes de atendimento médico, mas são limitadas em número devido ao financiamento. As parcerias entre centros de saúde comunitários e medicina acadêmica (CHAMPs) podem servir como uma estrutura colaborativa para expansão de residências acadêmicas de cuidados primários fora dos modelos de financiamento tradicionais. As escolas de medicina deveriam considerar ter um programa rural e usar amplamente admissões focadas em áreas rurais.⁵³

Os alunos notaram que em seus locais rurais o ambiente de aprendizagem se estendia além do ensino clínico direto de quatro maneiras principais: (1) relacionamentos com o corpo docente clínico se traduziam em um senso de participação significativa em equipes de saúde; (2) conexões com membros da comunidade fora dos ambientes clínicos levavam a uma maior conscientização sobre preocupações com a saúde; (3) ambientes rurais forneciam espaço importante para refletir sobre suas experiências; e (4) a importância da infraestrutura era destacada. Os alunos também acreditavam que a diversidade de ocupação, educação, atitude e percepção do atendimento médico impactava o aprendizado em ambientes rurais. A metodologia de pesquisa participativa photovoice permitiu uma compreensão mais profunda dos aspectos da experiência de treinamento rural que mais repercutiram entre os alunos em tempo real, usando representações visuais das experiências vividas pelos alunos, conforme definidas pelos alunos.⁵⁴

Em áreas rurais de Minnesota a análise sugeriu que as considerações familiares são o determinante mais importante do local da prática.⁵⁵

Os internistas são mais dominantes em áreas urbanas, especialmente no Nordeste; eles também são mais propensos a praticar no Oeste e no Sul. Os médicos de família são mais propensos a praticar em áreas rurais e áreas de escassez de profissionais de saúde de atenção primária do que os internistas.⁵⁶

Meyers, em um estudo onde quantificou-se as contribuições da força de trabalho rural de graduados em programas de residência em medicina de família treinados em áreas rurais e as compara às contribuições de uma coorte geograficamente correspondente de graduados não treinados em áreas rurais. Médicos treinados em áreas rurais/RTT dedicam substancialmente mais serviços às comunidades rurais do que uma coorte correspondente de graduados não rurais/RTT e destacam a importância dos programas rurais/RTT como um grande contribuinte para a força de trabalho de atenção primária rural nos Estados Unidos.⁵⁷

A Thomas Jefferson University iniciou o Physician Shortage Area Program (PSAP) em 1974. O programa admite seletivamente candidatos à faculdade de medicina que cresceram em uma área rural e planejam atuar em uma área rural. Os graduados têm 8,5 a 9,9 vezes mais probabilidade de ingressar na medicina de família rural do que seus colegas. A retenção de longo prazo dos graduados do PSAP na medicina de família rural foi maior que 70% após 20 a 25 anos. Querer viver na zona rural parece ser essencial para a decisão de prática rural.⁵⁸

Também em 1974, a Faculdade de Medicina Humana da Universidade Estadual de Michigan (MSU-CHM) criou o Rural Physician Program (RPP) para abordar essas questões e aumentar os médicos de atenção primária na Península Superior (UP) de Michigan. Os autores descrevem o programa e analisam 30 anos de resultados. As características do programa, incluindo a segmentação de alunos interessados em áreas rurais, foco em atenção primária e treinamento clínico substancial em uma região rural, podem promover com sucesso carreiras de médicos rurais. O maior benefício é para a região rural onde o programa está sediado.⁵⁹

Os países da América Central, como muitos outros, enfrentam uma escassez de médicos de saúde rural. A maioria das escolas médicas nesta região está localizada em áreas urbanas e se concentra em treinamento de cuidados terciários em vez de saúde comunitária ou cuidados primários, que são mais adequados para a prática rural. No entanto, muitos países exigem que os médicos jovens façam serviço comunitário em comunidades rurais para lidar com a escassez de provedores de saúde. (a) a exposição dos médicos à medicina rural ocorre principalmente durante o tempo de compromisso com o serviço social, em vez de durante o treinamento médico formal; (b) programas educacionais inovadores geralmente não são sustentáveis devido a desafios financeiros e de liderança; (c) a maioria da mão de obra médica está em áreas urbanas, resultando em poucos modelos e professores de médicos rurais; e (d) não há colaboração suficiente para estabelecer sistemas clínicos e educacionais para atender às necessidades de saúde rural. Dessa forma, tornar o treinamento em cuidados primários um componente central da educação em escolas médicas; e expandir os currículos das escolas médicas em comunicação intercultural são determinantes.⁷⁰

No Brasil, a escassez de médicos em áreas rurais e carentes é um obstáculo à implementação da Cobertura Universal de Saúde. Estratégias educacionais em graduações e residências médicas são eficazes. No entanto, é necessário expandir essas intervenções para garantir a oferta de médicos em áreas rurais ou urbanas carentes. Os participantes dessas iniciativas educacionais têm maior probabilidade de trabalhar em áreas rurais ou carentes ou de escolher a medicina de família.⁷¹

O internato rural surge como uma experiência positiva na formação médica, com potencial agregador qualitativo para os envolvidos e influência na futura opção de trabalho, auxiliando na redução da lacuna de recursos humanos no meio rural. O diálogo entre comunidades, equipes de saúde, universidades e gestores locais é essencial para superar os desafios cotidianos e manter as atividades, assim como o apoio institucional aos estudantes e a qualificação do corpo docente.⁷²

Investimentos em Saúde

Na China, para lidar com a escassez de profissionais de saúde nas áreas rurais da Nova Área de Pudongde Xangai, o governo local emitiu uma política de incentivo como uma das reformas médicas. Conforme indicado pela investigação atual, a política de incentivo produziu algum efeito positivo na atração de prestadores de cuidados de saúde para trabalhar nos centros de saúde comunitários rurais, especialmente clínicos gerais, enfermeiros, detentores de diplomas de MS/MD e detentores de títulos profissionais intermediários para serem empregados nos mais

distantes. No entanto, descobriu-se que a população de prestadores de cuidados de saúde de alta qualidade ainda não era suficiente para cobrir todas as áreas rurais, o que sugeria que ainda era difícil atrair tais indivíduos médicos qualificados. Para concluir este estudo, foram feitas três recomendações para os formuladores de políticas levarem em consideração em termos de manutenção de políticas, benefícios para o pessoal de saúde e garantia de seus direitos e interesses legais.¹⁵

No Japão, existem várias lacunas críticas na prestação de serviços de saúde mental rural: a migração de profissionais médicos para centros urbanos, a transformação de estruturas sociais que afetam os cuidados tradicionais e a falta de treinamento especializado em serviços de saúde mental entre médicos de atenção primária.¹⁷

Na Tanzânia, procura-se definir e apoiar planos de carreira para profissionais de saúde que trabalham sob as autoridades do governo local, melhorando as relações de trabalho e a formação de equipes nos locais de trabalho e promovendo a saúde rural com estudantes de medicina durante o treinamento médico.²³

Na Índia a National Rural Health Mission (NRHM) tem sido bem-sucedida na redução das taxas de mortalidade materna e infantil na Índia. O especialista em medicina de família pode ser uma alternativa viável aos médicos especialistas, pois preenchem a lacuna existente e melhoram drasticamente a qualidade dos cuidados de saúde fornecidos.²⁴

Na Austrália, pessoas que vivem em áreas rurais e remotas têm acesso a consideravelmente menos médicos em comparação com populações em grandes cidades. Quatro temas principais foram identificados, incluindo 1) aprendizagem supervisionada em comunidades carentes, 2) impacto do trabalho em contextos pequenos e remotos, 3) equilíbrio entre vida pessoal e profissional e 4) promoção de práticas remotas sustentáveis.²⁶

Em Lesoto, embora a medicina de família no Lesoto ainda esteja nos estágios iniciais de desenvolvimento, este modelo de treinamento descentralizado demonstra uma estratégia eficaz para desenvolver a força de trabalho de saúde rural no Lesoto. Tem o potencial de mudar a força de trabalho médica e o sistema de saúde do Lesoto, e pode ser um modelo para treinamento de médicos em ambientes semelhantes.²⁷

EM Botswana havia uma escassez percebida de profissionais de saúde na atenção primária à saúde, que se acreditava resultar de uma necessidade maior de serviços de saúde, distribuição desigual de profissionais de saúde, migração e muito poucos desses trabalhadores sendo treinados. A migração foi principalmente o resultado de fatores pessoais e familiares desfavoráveis, gestão de saúde e recursos humanos fraca e ineficaz.²⁹

Na Arábia Saudita, há uma escassez de médicos de família qualificados em todos os setores de saúde na Arábia Saudita como resultado da falta de um plano estratégico para o treinamento de médicos de família. Um plano estratégico nacional com objetivos específicos e um orçamento explícito são necessários para lidar com essa escassez.³⁴

Na Hungria, a escassez de médicos de família é um desafio considerável. O número de consultórios vagos está aumentando e as áreas rurais e carentes são mais afetadas.³⁵

Na Escócia, o modelo atual envolve acordos de cofinanciamento entre a NES e os conselhos participantes, apoiando um máximo de 12 bolsistas por ano. O investimento dos Conselhos de Saúde na Fellowship é retornado por meio do compromisso de serviço que os bolsistas fornecem, e a parcela de financiamento da NES permite que os bolsistas tenham tempo educacional protegido para atender às suas necessidades educacionais em relação à medicina rural. Dado esse nível de suporte financeiro, é importante que o resultado da experiência da Fellowship seja compreendido, em particular sua influência no recrutamento e retenção na clínica geral na Escócia rural.³⁶

Na Alemanha concluíram que estratégias devem ser desenvolvidas para aumentar a conscientização e criar uma conexão pessoal com áreas rurais durante o treinamento médico de graduação e pós-graduação. Atenção deve ser dada para destacar a simpatia familiar (creches, escolas), a atratividade das condições de trabalho e para melhorar as deficiências na infraestrutura local (internet e/ou conexões de tráfego).^{38,42}

Diante das crescentes desigualdades e da menor acessibilidade de médicos em áreas rurais, novas estruturas de prestação de cuidados de saúde estão sendo consideradas para dar suporte aos cuidados de saúde locais em comunidades alemãs.⁴³

O estabelecimento de um programa de educação médica na área rural de Siegen está planejado para ser o primeiro passo contra a escassez de médicos nesta região.⁴⁴

Em Portugal, até o momento, nenhuma política de recursos humanos para a saúde foi formulada, apesar da maioria dos documentos revisados afirmar que ela é necessária. Por outro lado, várias estratégias isoladas e ad hoc foram adotadas, como incentivos para escolher a saúde da família como uma especialidade ou trabalhar em uma região carente e recrutamento de médicos estrangeiros por meio de acordos bilaterais.⁴⁶

No Canadá, atualmente, há uma má distribuição de médicos, com áreas rurais enfrentando uma maior escassez de médicos. A força-tarefa entre o College of Family Physicians e a Society of Rural Physicians criou um relatório, "The Rural Road Map for Action" (RRMA) para melhorar a saúde dos canadenses rurais treinando e retraindo um número maior de médicos de família rurais.⁴⁸

A escassez de médicos é um problema persistente em regiões rurais ao redor do mundo, e a zona rural do norte de Ontário, Canadá, não é exceção. Mesmo com intervenções governamentais significativas, incentivos financeiros e contratos específicos das áreas rurais, o recrutamento de médicos para a região continua sendo um desafio contínuo.⁴

Nos EUA, dois temas principais influenciam: (1) o desenvolvimento da comunidade e (2) a capacidade de evoluir para atender às demandas. O desenvolvimento da comunidade possui cinco subtemas: avaliar recursos locais, priorizar a adesão da comunidade, projetar uma clínica de continuidade robusta, identificar ou cultivar um campeão médico local e dar suporte ao corpo docente e preceptores médicos. Os programas que evoluíram para atender às demandas tinham quatro subtemas: rever frequentemente a missão do programa para se alinhar ao escopo da medicina de família, redefinir expectativas na educação médica, integrar experiências longitudinais e implementar inovação no design curricular.⁶⁰

Programas de residência de treinamento rural foram criados para ajudar a lidar com a escassez de médicos rurais. Os participantes citaram os desejos de outras pessoas significativas, trabalho significativo e integração na comunidade local como os fatores mais importantes na retenção rural. O pagamento de empréstimos estudantis e as oportunidades de ensino foram os menos importantes.⁶¹

As médicas têm mais probabilidade do que os médicos de escolher especialidades de atenção primária, mas menos probabilidade de se localizar em áreas rurais. Temas comunitários associados à prática rural bem-sucedida incluem: adequação à comunidade; adequação do cônjuge/parceiro à comunidade; relacionamentos com indivíduos; e relacionamentos com a comunidade. Laços familiares, experiência de treinamento dentro da comunidade, redes sociais e investimento na comunidade foram fatores positivos, enquanto diferenças políticas/culturais foram negativas.⁶²

Três temas principais foram encontrados que influenciam os alunos: perspectiva, escolha e exposição. Os subtemas incluíram: (1) a importância de preceptores de alta qualidade praticando medicina de família de escopo completo, (2) o valor de uma experiência rural e (3) apoio institucional para buscar medicina de família.⁶³

Com a assistência financeira ao empréstimo estudantil, os alunos demonstraram um escopo de prática mais amplo e era mais provável que praticassem em áreas rurais ou subservidas de serviços de saúde.⁶⁴

Outros autores recomendam uma nova estratégia para reforçar a força de trabalho médica rural, focada no uso de parcerias acadêmico-rurais para incorporar rotações rurais como parte rotineira.⁶⁵

Uma escassez de provedores de assistência médica, particularmente em cuidados primários e saúde mental, existe no estado predominantemente rural de Idaho. Foi identificado múltiplos fatores que os provedores de assistência médica consideraram como vantagens ou desvantagens importantes para reter provedores de assistência médica em áreas rurais. No geral, fatores de suporte de instalações e comunidade foram constatados como tendo a maior vantagem na retenção de provedores rurais. Organizações de assistência médica rurais que buscam aumentar a retenção de provedores de assistência médica devem direcionar esforços de retenção para esses fatores.⁶⁶

Os resultados mostram que os hospitais rurais e urbanos têm desempenho semelhante na dimensão eficiência, enquanto os hospitais rurais têm desempenho significativamente melhor do que os hospitais urbanos na dimensão satisfação do paciente. Quando as duas dimensões são consideradas em conjunto, alguns hospitais rurais apresentam o melhor desempenho.⁶⁷

Na América Central as sugestões para mudanças no sistema de saúde incluem: (a) melhorar as condições de vida e de trabalho dos médicos rurais; e (b) estabelecer parcerias entre organizações educacionais, governamentais e não governamentais e a liderança da comunidade rural, para promover o treinamento e os sistemas de saúde rurais.⁷⁰

No Brasil, o Programa Mais Médicos visa diminuir a escassez de médicos e reduzir as disparidades regionais de saúde e envolve três estratégias principais: i) mais vagas e novos Cursos de Medicina com base nas Diretrizes Curriculares revisadas; ii) investimentos na (re)construção de Unidades Básicas de Saúde; iii) provisão de médicos brasileiros e estrangeiros. Evidências indicam redução de 53% no número de municípios com escassez de médicos; no Norte, 91% dos municípios com escassez de médicos foram provisionados, com quase cinco médicos por município, em média. A integração dos profissionais nas Equipes de Saúde da Família fortaleceu e ampliou a capacidade de intervenção, particularmente no contexto da adoção de um modelo de atenção à saúde que engloba diferentes demandas de promoção da saúde, prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças e agravos, para enfrentar o desafio da dupla carga de doenças.⁷³

A saúde rural pode incluir as populações de áreas tradicionalmente reconhecidas como rurais, mas também comunidades ribeirinhas; áreas indígenas; populações quilombolas, de pescadores, mineradores, de alguns trabalhadores temporários; migrantes; áreas remotas e locais de difícil acesso, mesmo dentro de grandes cidades, como favelas, áreas rurais incrustadas, municípios muito pequenos etc.⁷⁴

Disparidade Salarial

Na China, estratégias para relacionamentos paciente-médico, Bianzhi e salário devem ser consideradas para atrair estudantes de medicina e enfermagem do último ano para trabalhar na China rural.¹²

No Japão, os resultados atuais sugerem que o sistema de apoio à carreira representado pelo ikyoku, bem como um programa de desenvolvimento de carreira, são de importância potencial para aumentar a retenção regional por meio dos mecanismos de um senso de pertencimento e um sistema de educação ao longo da vida. Essas descobertas fornecem informações úteis para o desenvolvimento de intervenções políticas adicionais que entrelacem sistemas tradicionais e novos para maximizar sua eficácia.¹⁸

Nas Filipinas, sobre compensação médica, a Lei Universal de Assistência Médica recentemente assinada e Segurança e Proteção foram identificados como fatores nacionais que podem afetar a retenção.²²

Em Botswana, baixos salários e incentivos inadequados para serviços em áreas rurais e remotas também foram fatores identificados como influenciadores da escassez de trabalhadores da saúde em áreas remotas.²⁹

Nos EUA, mais de 12% dos médicos com menos de 55 anos estão insatisfeitos com suas carreiras e mais de 18% relatam planos de deixar o atendimento ao paciente nos próximos 6 anos. Médicos rurais na Pensilvânia têm 18,6% mais chances de relatar insatisfação com a carreira e 29,5% mais chances de deixar o atendimento ao paciente nos próximos 6 anos em comparação com seus colegas urbanos. Proprietários de consultórios rurais têm maiores chances de sair em comparação com proprietários urbanos, sugerindo dificuldades relativamente maiores de administrar um consultório bem-sucedido em áreas rurais. Em relação às maiores fontes de insatisfação, médicos rurais têm maiores chances de relatar a falta de autonomia, mas menores chances de relatar preocupações com salário/renda.⁶⁸

As rendas anuais não ajustadas dos médicos de atenção primária rurais eram semelhantes às de seus colegas urbanos, mas eles tendiam a trabalhar mais horas, completar mais consultas de pacientes e ter uma proporção muito maior de pacientes do Medicaid. Após o ajuste para esforço de trabalho, características do médico e características da prática, os médicos de atenção primária que praticavam em ambientes rurais ganhavam \$ 9.585 (5%) a menos do que seus colegas urbanos.⁶⁹

No Brasil, a pesquisa Demografia Médica 2018 mostrou que 63,1% dos médicos pesquisados consideraram o salário como o principal determinante para a fixação do médico em uma instituição ou cidade. Outro estudo de abrangência nacional revelou que 92% dos médicos consideraram o salário um dos principais fatores para justificar a permanência do profissional em um município.⁷⁵

Em um estudo ecológico e transversal com 78 municípios da Macrorregião de Saúde Norte, Minas Gerais, Brasil; a média salarial encontrada foi de R\$11.188,61 ($\pm$ R\$2.093,71), variando de R\$6.388,20 até R\$17.000,00 pela mesma carga horária.⁷⁶

A Declaração de Limerick sobre Saúde Rural da WONCA Rural (Associação Mundial de Médicos de Família, grupo de saúde rural), em 2022, fez recomendações as quais se concentraram em quatro temas principais: necessidades e prestação de cuidados de saúde rurais, força de trabalho rural, advocacia e política, e pesquisa para cuidados de saúde rurais.⁷⁹

Tais recomendações deveriam nortear a conduta dos serviços de saúde em áreas rurais, porém observa-se que poucos países conseguem colocar em prática algumas dessas recomendações, seja por falta de estrutura, por falta de engajamento político ou mesmo pela falta de interesse da classe médica, tanto profissional quanto acadêmica.

Por fim, há limitações deste estudo, pois pesquisas em países que não usam o termo “medicina de família” podem não ter sido encontrados e incluídos. Nem todos os países possuem estudos sobre as três variáveis do estudo.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escassez de médicos de família em áreas rurais é uma realidade em muitos países, independente de sua condição territorial e econômica.

Observam-se muitos projetos promissores que não obtêm sucesso na captação e retenção de longo prazo de acadêmicos e profissionais pela falta de investimentos em saúde e disparidade salarial. A pesquisa científica em medicina rural também não tem sido incentivada de maneira a atrair pessoas e recursos. Fatores subjetivos podem adicionar influências na escolha entre a prática rural e urbana.

Conclui-se que é necessária uma articulação mais robusta entre os projetos dos setores acadêmicos e profissionais e as parcerias públicas e privadas, tanto nacionais quanto locais, a fim de equilibrar necessidades, recursos e desenvolvimento. Assim, será possível garantir à população rural acesso à assistência primária, com um médico de família cuja remuneração seja equivalente à dos centros urbanos.

REFERÊNCIAS

1. Almeida MM, Floss M, Targa LV, Wynn-Jones J, Chater AB. It is time for rural training in Family Medicine in Brazil! Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. 2018;13(40):1–4. doi:10.5712/rbmfc13(40)1696
2. Vieira Targa L, Floss M, Gusso G, Almeida M, Massakazu Ando N, Lima M, et al. História do Grupo de Trabalho em Medicina Rural da SBMFC. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. 2020 Jun 6;15(42):2365.
3. Ricketts TC, Porterfield DS, Miller RL, Fraher EP. The Supply and Distribution of the Preventive Medicine Physician Workforce. J Public Health Manag Pract. 2021 May-Jun 01;27(Suppl 3):S116-S122. doi: 10.1097/PHH.0000000000001322.
4. Anderson A, Morgan ZJ, Olaisen RH, Bazemore A, Taylor MK, Wang T, et al. Family physician income disparities by race and gender. The Journal of the American Board of Family Medicine. 2022;35(4):859–61. doi:10.3122/jabfm.2022.04.210472
5. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (internet). São Paulo; 2023. (acesso em 2023 abr 28). Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/noticias/medicos-que-atuam-na-zona-rural-atendem-50-da-populacao-do-mundo>
6. Phillips JP, Peterson LE, Fang B, Kovar-Gough I, Phillips RL Jr. Debt and the Emerging Physician Workforce: The Relationship Between Educational Debt and Family Medicine Residents' Practice and Fellowship Intentions. Acad Med. 2019 Feb;94(2):267-273. doi: 10.1097/ACM.0000000000002468.
7. Schiel K, Everard KM, Hooks-Anderson D, Cronholm PF. People, Not Programs: Improving Diversity in the Family Medicine Workforce. Fam Med. 2022 Oct;54(9):718-721. doi: 10.22454/FamMed.2022.683878.
8. Sanoe I, Beyan-Davies K, Anyango S, Ekwen G, Pierre J, Farley J, George M, Marsh RH, Luma M, Okiror D, Sacra R, Cook R. The Role of Family Medicine Training in Addressing Workforce Challenges in Rural Liberia - Early Implementation Experience. Ann Glob Health. 2021 Oct 8;87(1):96. doi: 10.5334/aogh.3249.
9. Sabino Y, Francisco PA, Rambique ODC, Chavez Noya LA, Bucuane AJ, Jantsch AG. One swallow does not a summer make: Twenty years of challenges and achievements of family medicine in Mozambique. Afr J Prim Health Care Fam Med. 2022 Feb 3;14(1):e1-e4. doi: 10.4102/phcfm.v14i1.3335.
10. Targa LV, Camargo TS de. Avaliação do internato médico rural em Medicina de Família e Comunidade da Universidade de Caxias do Sul: reflexões para a educação médica e políticas de saúde. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde. 2022 Jan 13;43(1):51.

11. Souza VA, Gurgel IG, Albuquerque PC. Residência multiprofissional em saúde: (trans)formação para o sus em comunidades quilombolas. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2022;32(3). doi:10.1590/s0103-73312022320313
12. Bao M, Huang C. Job preferences of medical and nursing students seeking employment in rural China: a discrete choice experiment. *BMC Med Educ*. 2021 Mar 5;21(1):146. doi: 10.1186/s12909-021-02573-3. PMID: 33673842; PMCID: PMC7934374.
13. Wu D, Lam TP. At a Crossroads: Family Medicine Education in China. *Acad Med*. 2017 Feb;92(2):185-191. doi: 10.1097/ACM.0000000000001512. PMID: 28121686.
14. 32 Han X, Chen C, Pittman P. Use of Temporary Primary Care Providers in Federally Qualified Health Centers. *J Rural Health*. 2021 Jan;37(1):61-68. doi:10.1111/jrh.12424. Epub 2020 May 1. PMID: 32356936.
15. Jing L, Liu K, Zhou X, Wang L, Huang Y, Shu Z, Lou J, Fan J, Sun X. Health-personnel recruitment and retention target policy for health care providers in the rural communities: A retrospective investigation at Pudong New Area of Shanghai in China. *Int J Health Plann Manage*. 2019 Jan;34(1):e157-e167. doi:10.1002/hpm.2618. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30168615.
16. 34 Yoshida S, Matsumoto M, Kashima S, Koike S, Tazuma S, Maeda T. Geographical distribution of family physicians in Japan: a nationwide cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019 Oct 29;20(1):147. doi: 10.1186/s12875-019-1040-6. PMID: 31664903; PMCID: PMC6819408.
17. Ohta R, Sano C. Family Medicine Implementation to Maternal and Child Health in Rural Japan: A Narrative Review. *Cureus*. 2024 May 14;16(5):e60305. doi:10.7759/cureus.60305. PMID: 38883014; PMCID: PMC11175992.x. Souza, MTD, Silva, M. DD, & Carvalho, RD. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102-106, 2010.
18. Koike S, Okazaki K, Tokinobu A, Matsumoto M, Kotani K, Kataoka H. Factors associated with regional retention of physicians: a cross-sectional online survey of medical students and graduates in Japan. *Hum Resour Health*. 2023 Oct 26;21(1):85. doi: 10.1186/s12960-023-00871-z. PMID: 37885012; PMCID: PMC10604803.
19. Saha L, Dey AC, Talukder HK. Selection of right medical students to combat rural shortage of doctors: could it be a solution? In perspective of Bangladesh. *MedEdPublish* (2016). 2021 Jun 7;10:161. doi: 10.15694/mep.2021.000161.1. PMID:38486586; PMCID: PMC10939572.
20. Boonluksiri P, Tumviriyakul H, Arora R, Techakehakij W, Chamnan P, Umthong N. Community-based learning enhances doctor retention. *Educ Health (Abingdon)*. 2018 May-Aug;31(2):114-118. doi: 10.4103/efh.EfH_153_17. PMID: 30531054.
21. Thailand prepare doctors for work in community hospitals? An analysis of critical incidents. *Hum Resour Health*. 2019 Jul 29;17(1):62. doi:10.1186/s12960-019-0399-8. PMID: 31357987; PMCID: PMC6664783.

22. Flores ELL, Manahan EMR, Lacanilao MPB, Ladaw IMBT, Mallillin MMB, MappataoNTQ, Leonardia JA, Pepito VCF. Factors affecting retention in the Philippine National Rural Physician Deployment Program from 2012 to 2019: a mixed methods study. BMC Health Serv Res. 2021 Nov 5;21(1):1201. doi:10.1186/s12913-021-07219-0. PMID: 34740342; PMCID: PMC8571874.
23. Sirili N, Frumence G, Kiwara A, Mwangu M, Goicolea I, Hurtig AK. "Doctor sready to be posted are jobless on the street..." the deployment process and shortage of doctors in Tanzania. Hum Resour Health. 2019 Feb 1;17(1):11. doi:10.1186/s12960-019-0346-8. PMID: 30709401; PMCID: PMC6359816.
24. Pandey P, Sharma S. In the dark even after a decade! A 10-year analysis of India's National Rural Health Mission: Is family medicine the answer to the shortage of specialist doctor in India? J Family Med Prim Care. 2017 Apr-Jun;6(2):204-207. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_254_16. PMID: 29302518; PMCID: PMC5749057.
25. Eley DS, Laurence C, Cloninger CR, Walters L. Who attracts whom to rural general practice? Variation in temperament and character profiles of GP registrars across different vocational training pathways. Rural Remote Health. 2015 Oct-Dec;15(4):3426. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26572965.
26. Young L, Peel R, O'Sullivan B, Reeve C. Building general practice training capacity in rural and remote Australia with underserved primary care services: a qualitative investigation. BMC Health Serv Res. 2019 May 28;19(1):338. doi:10.1186/s12913-019-4078-1. PMID: 31138189; PMCID: PMC6537426.
27. Bryden B, Bryden M, Steer-Massaró J, Malope S. Family Medicine Training in Lesotho: A Strategy of Decentralized Training for Rural Physician Workforce Development. Front Med (Lausanne). 2021 Jan 14;7:582130. doi:10.3389/fmed.2020.582130. PMID: 33521009; PMCID: PMC7840654.
28. Mbuka DO, Mubuke AG. Family medicine rotation in Botswana: experiences of fifth-year medical students in decentralized rural training sites. Pan Afr Med J. 2023 Feb 2;44:67. doi: 10.11604/pamj.2023.44.67.38504. PMID: 37187597; PMCID: PMC10175651
29. Nkomazana O, Mash R, Shaibu S, Phaladze N. Stakeholders' Perceptions on Shortage of Healthcare Workers in Primary Healthcare in Botswana: Focus Group Discussions. PLoS One. 2015 Aug 18;10(8):e0135846. doi:10.1371/journal.pone.0135846. PMID: 26284617; PMCID: PMC4540466.
30. Dossajee H, Obonyo N, Ahmed SM. Career preferences of final year medical students at a medical school in Kenya--A cross sectional study. BMC Med Educ. 2016 Jan 11;16:5. doi: 10.1186/s12909-016-0528-1. PMID: 26754206; PMCID: PMC4709906.
31. Isebatya G, Kakia A, Iputo JE. Clinical associates and access to healthcare in the Eastern Cape province of South Africa. Afr J Prim Health Care Fam Med. 2022 Mar 28;14(1):e1-e8. doi: 10.4102/phcfm.v14i1.3027. PMID: 35384685; PMCID: PMC8991084.

32. Sanoe I, Beyan-Davies K, Anyango S, Ekwen G, Pierre J, Farley J, George M, Marsh RH, Luma M, Okiror D, Sacra R, Cook R. The Role of Family Medicine Training in Addressing Workforce Challenges in Rural Liberia – Early Implementation Experience. *Ann Glob Health*. 2021 Oct 8;87(1):96. doi:10.5334/aogh.3249. PMID: 34707976; PMCID: PMC8499711.
33. Al-Shafei A, Al-Damegh S, Al-Matham F, Al-Mohaimeed A, Al-Nafeesah A, Hamad-Aldosary A, Al-Otaibi M, Al Wutayd O, Mansour A, El-Gendy O, Fadda W, El-Migdadi F, Al-Qumaizi K, Shaban S. Establishment of an Accelerated Doctor of Family Medicine Program at Unaizah College of Medicine, Qassim University, Kingdom of Saudi Arabia. *J Med Educ Curric Dev*. 2019 Jan 29;6:2382120518818844. doi:10.1177/2382120518818844. PMID: 30729169; PMCID: PMC6351709.
34. Al-Khaldi YM, Al-Ghamdi EA, Al-Mogbil TI, Al-Khashan HI. Family medicine practice in Saudi Arabia: The current situation and Proposed Strategic Directions Plan 2020. *J Family Community Med*. 2017 Sep-Dec;24(3):156-163. doi:10.4103/jfcm.JFCM_41_17. PMID: 28932160; PMCID: PMC5596628.
35. Mohos A, Szöllősi GJ, Kolozsvári LR, Rinfel J, Varga A, Kucsera MM, Hargittay C, Torzsa P. Rural family medicine as a career option among Hungarian medical students. *Eur J Gen Pract*. 2023 Dec;29(1):2174258. doi:10.1080/13814788.2023.2174258. PMID: 36794681; PMCID: PMC9937003.
36. MacVicar R, Clarke G, Hogg DR. Scotland's GP Rural Fellowship: an initiative that has impacted on rural recruitment and retention. *Rural Remote Health*. 2016 Jan-Mar;16(1):3550. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26765331.
37. Flum E, Goetz K, Berger S, Ledig T, Steinhäuser J. Can a 'rural day' make a difference to GP shortage across rural Germany? *Rural Remote Health*. 2016 Jan-Mar;16(1):3628. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26924228.
38. Wilhelmi L, Ingendae F, Steinhäuser J. What leads to the subjective perception of a 'rural area'? A qualitative study with undergraduate students and postgraduate trainees in Germany to tailor strategies against physician's shortage. *Rural Remote Health*. 2018 Nov;18(4):4694. doi: 10.22605/RRH4694. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30447658.
39. Holst J, Normann O, Herrmann M. Strengthening training in rural practice in Germany: new approach for undergraduate medical curriculum towards sustaining rural health care. *Rural Remote Health*. 2015;15(4):3563. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26564099.
40. Seeger L, Becker N, Ravens-Taeuber G, Sennekamp M, Gerlach FM. "Landpartie 2.0" - Conceptual development and implementation of a longitudinal priority program to promote family medicine in rural areas. *GMS J Med Educ*. 2020 Apr 15;37(3):Doc29. doi: 10.3205/zma001322. PMID: 32566731; PMCID: PMC7291387.
41. Sapoutzis N, Schneider A, Brandhuber T, Berberat PO, Wijnen-Meijer M. Programs to encourage working as a general practitioner in rural areas: why do medical students not want to participate? A cross-sectional study. *BMC Med Educ*. 2022 Aug

17;22(1):622. doi: 10.1186/s12909-022-03688-x. PMID: 35978341; PMCID:PMC9382807.

42. Schröder L, Flügel K, Goetz K, Steinhäuser J. Mobility concepts and access to health care in a rural district in Germany: a mixed methods approach. BMC Fam Pract. 2018 May 2;19(1):47. doi: 10.1186/s12875-018-0733-6. PMID: 29720091; PMCID: PMC5932842.

43. Kuhn B, Kleij KS, Liersch S, Steinhäuser J, Amelung V. Which strategies might improve local primary healthcare in Germany? An explorative study from a local government point of view. BMC Fam Pract. 2017 Dec 20;18(1):105. doi: 10.1186/s12875-017-0696-z. PMID: 29262798; PMCID: PMC5738820.

44. Adarkwah CC, Schwaffertz A, Labenz J, Becker A, Hirsch O. GPs' motivation for teaching medical students in a rural area-development of the Motivation for Medical Education Questionnaire (MoME-Q). PeerJ. 2019 Jan 24;7:e6235. doi:10.7717/peerj.6235. PMID: 30697479; PMCID: PMC6348089.

45. Tort-Nasarre G, Vidal-Alaball J, Pedrosa MJF, Abanades LV, Arcarons AF, Rosanas JD. Factors associated with the attraction and retention of family and community medicine and nursing residents in rural settings: a qualitative study. BMC Med Educ. 2023 Sep 13;23(1):662. doi: 10.1186/s12909-023-04650-1. Erratum in: BMC Med Educ. 2023 Nov 2;23(1):823. doi: 10.1186/s12909-023-04814-z. PMID:37705018; PMCID: PMC10500790.

46. de Oliveira AP, Dussault G, Craveiro I. Challenges and strategies to improve the availability and geographic accessibility of physicians in Portugal. Hum Resour Health. 2017 Mar 23;15(1):24. doi: 10.1186/s12960-017-0194-3. PMID:28335776; PMCID: PMC5364681.

47. Mitra G, Gowans M, Wright B, Brenneis F, Scott I. Predictors of rural family medicine practice in Canada. Can Fam Physician. 2018 Aug;64(8):588-596. PMID:30108078; PMCID: PMC6189886.

48. Button BL, Gao M, Dabous J, Oandasan I, Bosco C, Cameron E. The Rural Road Map For Action: an examination of undergraduate medical education in Canada. Can Med Educ J. 2023 Jun 27;14(3):33-40. doi: 10.36834/cmej.74649. PMID: 37465727; PMCID: PMC10351623.

49. DeMiglio L, Jolicoeur J, Lamb IR, Cousins M, Nutbrown L, Orrantia E. Draw to Practice: A Qualitative Study Examining Factors Attracting Physicians to Rural Northern Ontario. Cureus. 2024 Feb 27;16(2):e55074. doi: 10.7759/cureus.55074. PMID: 38550479; PMCID: PMC10977940.

50. Forrest LL, McHugh D, Marquis-Eydman T. Insights for New and Developing Rural Family Medicine Residency Programs. Fam Med. 2023 Feb;55(2):81-88. doi:10.22454/FamMed.2022.810495. Epub 2023 Jan 7. PMID: 36689447; PMCID: PMC10614542.

51. Davis CS, Meyers P, Bazemore AW, Peterson LE. Impact of Service-Based Student Loan Repayment Program on the Primary Care Workforce. Ann Fam Med.

2023 Jul-Aug;21(4):327-331. doi: 10.1370/afm.3002. PMID: 37487722; PMCID:PMC10365874.

52. Myhre DL, Bajaj S, Jackson W. Determinants of an urban origin student choosing rural practice: a scoping review. *Rural Remote Health*. 2015 Jul-Sep;15(3):3483. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26391014.

53. Kardonsky K, Evans DV, Erickson J, Kost A. Impact of a Targeted Rural and Underserved Track on Medical Student Match Into Family Medicine and Other Needed Workforce Specialties. *Fam Med*. 2021 Feb;53(2):111-117. doi:10.22454/FamMed.2021.351484. PMID: 33566345.

54. Castro MG, Roberts C, Hawes EM, Ashkin E, Page CP. Ten-Year Outcomes: Community Health Center/Academic Medicine Partnership for Rural Family Medicine Training. *Fam Med*. 2024 Mar;56(3):185-189. doi:10.22454/FamMed.2024.400615. PMID: 38467006; PMCID: PMC11136635.

55. Mader EM, Roseamelia CA, Lewis SL, Arthur ME, Reed E, Germain LJ. Clinical training in the rural setting: using photovoice to understand student experiences. *Rural Remote Health*. 2016 Apr-Jun;16(2):3877. Epub 2016 May 14. PMID: 27179591.

56. Fritsma T, Henning-Smith C, Gauer JL, Khan F, Rosenberg ME, Clark K, Sopdie E, Sechler A, Sundberg MA, Olson APJ. Factors Associated With Health Care Professionals' Choice to Practice in Rural Minnesota. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2310332. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.10332. PMID: 37140925; PMCID:PMC10160870.

57. Morken C, Bruksch-Meck K, Crouse B, Traxler K. Factors Influencing Rural Physician Retention Following Completion of a Rural Training Track Family Medicine Residency Program. *WMJ*. 2018 Dec;117(5):208-210. PMID: 30674097.

58. Xierali IM. Distributional Differences between Family Physicians and General Internists. *J Health Care Poor Underserved*. 2018;29(2):711-722. doi:10.1353/hpu.2018.0054. PMID: 29805136.

59. Paladine HL, Hustedde C, Wendling A, Sola O, Prasad R, Bjorkman S, Phillips J. The role of rural communities in the recruitment and retention of women physicians. *Women Health*. 2020 Jan;60(1):113-122. doi: 10.1080/03630242.2019.1607801. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31035912.

60. Meyers P, Wilkinson E, Petterson S, Patterson DG, Longenecker R, Schmitz D, Bazemore A. Rural Workforce Years: Quantifying the Rural Workforce Contribution of Family Medicine Residency Graduates. *J Grad Med Educ*. 2020 Dec;12(6):717-726. doi: 10.4300/JGME-D-20-00122.1. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33391596; PMCID: PMC7771603.

61. Alavi M, Ho T, Stisher C, Richardson E, Kelly C, McCrory K, Snellings J, Zurek K, Boltz MW. Factors That Influence Student Choice in Family Medicine A National Focus Group. *Fam Med*. 2019 Feb;51(2):143-148. doi: 10.22454/FamMed.2019.927833. PMID: 30736039.

62. Rabinowitz HK, Motley RJ, Markham FW Jr, Love GA. Lessons Learned as Thomas Jefferson University's Rural Physician Shortage Area Program (PSAP) Approaches the Half-Century Mark. *Acad Med.* 2022 Sep 1;97(9):1264-1267. doi: 10.1097/ACM.00000000000004710. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35442906.
63. Wendling AL, Phillips J, Short W, Fahey C, Mavis B. Thirty Years Training Rural Physicians: Outcomes From the Michigan State University College of Human Medicine Rural Physician Program. *Acad Med.* 2016 Jan;91(1):113-9. doi: 10.1097/ACM.0000000000000885. PMID: 26332428.
64. 12 Davis CS, Meyers P, Bazemore AW, Peterson LE. Impact of Service-Based Student Loan Repayment Program on the Primary Care Workforce. *Ann Fam Med.* 2023Jul-Aug;21(4):327-331. doi: 10.1370/afm.3002. PMID: 37487722; PMCID: PMC10365874.
65. Hawes EM, Rodefeld L, Weinstein DF. Academic Medicine and Rural Health System Partnerships: Enhancing Education While Advancing Physician Workforce Priorities. *Acad Med.* 2024 May 2. doi: 10.1097/ACM.00000000000005753. Epub aheadof print. PMID: 38704825.
66. Moore JD, Lords AM, Casanova MP, Reeves AJ, Lima A, Wilkinson C, Deming SM, Baker RT. Exploring healthcare provider retention in a rural and frontier community in Northern Idaho. *BMC Health Serv Res.* 2024 Mar 27;24(1):381. doi:10.1186/s12913-024-10807-5. PMID: 38539177; PMCID: PMC10976735.
67. Javier Garcia-Lacalle, Emilio Martin, Rural vs urban hospital performance in a 'competitive' public health service, *Social Science & Medicine*, Volume 71, Issue 6, 2010, Pages 1131-1140, ISSN 0277-9536
68. Vick B. Analyzing Rural Versus Urban Differences in Career Dissatisfaction and Plans to Leave Among Pennsylvanian Physicians. *J Rural Health.* 2016 Spring;32(2):164-75. doi: 10.1111/jrh.12139. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26334927.
69. Weeks WB, Wallace AE. Rural-urban differences in primary care physicians' practice patterns, characteristics, and incomes. *J Rural Health.* 2008 Spring;24(2):161-70. doi: 10.1111/j.1748-0361.2008.00153.x. PMID: 18397451.
70. Colon-Gonzalez MC, El Rayess F, Guevara S, Anandarajah G. Successes, challenges and needs regarding rural health medical education in continental Central America: a literature review and narrative synthesis. *Rural Remote Health.* 2015 Jul-Sep;15(3):3361. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26402719.
71. Figueiredo AM, Labry Lima AO, Figueiredo DCMM, Neto AJM, Rocha EMS, Azevedo GD. Educational Strategies to Reduce Physician Shortages in Underserved Areas: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 May 29;20(11):5983. doi: 10.3390/ijerph20115983. PMID: 37297587; PMCID: PMC10252282.
72. Targa LV, Camargo TS de. Avaliação do internato médico rural em Medicina de Família e Comunidade da Universidade de Caxias do Sul: reflexões para a educação

médica e políticas de saúde. Semin. Cienc. Biol. Saude [Internet]. 13º de janeiro de 2022

73. Santos LM, Costa AM, Girardi SN. Mais Medicos Program: an effective actionto reduce health inequities in Brazil. Cien Saude Colet. 2015Nov;20(11):3547-52. English, Portuguese. doi:10.1590/1413-812320152011.07252015. PMID: 26602731.

74. Rev bras med fam comunidade. Florianópolis, 2011 Abr-Jun; 6(19): 142-

75. Pereira, João Alves_Salário de médicos da APS e a tipologia rural-urbano dos municípios e sua relação com o contexto social e de saúde_2021.

76. Pereira JA, Damasceno RF, Vieira MRM, Paula AMB, Haikal DSA. Salário de médicos contratados da Estratégia Saúde da Família e contexto municipal: estudo ecológico. Saúde Debate 2020;44(126):624-39. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012603>

77. Dantas HLL, Costa CRB, Costa LMC, Lúcio IML, Comassetto I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. São Paulo: Rev Recien. 2021; 12(37):334-345.

78. O'Brien, Bridget C. PhD; Harris, Ilene B. PhD; Beckman, Thomas J. MD; Reed, Darcy A. MD, MPH; Cook, David A. MD, MHPE. Standards for Reporting Qualitative Research: A Synthesis of Recommendations. Academic Medicine 89(9): p 1245-1251, September 2014. | DOI: 10.1097/ACM.0000000000000388

79. Glynn L, Murphy AW, Scully R, Strasser R, Quinlan D, Cowley J, Hayes P, O'Donnell P, O'Regan A, Tuli S, Santana MA, Sparrow-Downes VM, Petrazzuoli F, Nowlan S, Collins C, Fogarty F, MacFarlane A, Wynn-Jones J, Chater AB. The Limerick Declaration on Rural Health Care 2022. Rural and Remote Health 2023; 23: 7905. <https://doi.org/10.22605/RRH7905>

Anexo 1. Formulário de organização da coleta de dados.

A. Identificação

Título do artigo
Título do periódico
Autores
País
Idioma
Ano de publicação

B. Instituição sede do estudo

Hospital
Universidade
Centro de pesquisa
Instituição única
Pesquisa multicêntrica
Outras instituições
Não identifica o local

C. Tipo de publicação

Publicação de enfermagem
Publicação médica
Publicação de outra área da saúde. Qual?

D. Características metodológicas do estudo

1. Tipo de publicação

() Final _____

3.3 Características

Idade _____

Sexo: M () F ()

Raça _____

Diagnóstico _____

Tipo de cirurgia _____

3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos _____

4. Tratamento dos dados

5. Intervenções realizadas

6. Resultados

7. Análise

8. Implicações

9. Nível de evidência

E. Avaliação do rigor metodológico

Nome _____

Local de trabalho _____

Graduação _____

1.1 Pesquisa

() Abordagem quantitativa

() Delineamento experimental

() Delineamento quase-experimental

() Delineamento não-experimental

() Abordagem qualitativa

1.2 Não pesquisa

() Revisão de literatura

() Relato de experiência

() Outras _____

2. Objetivo ou questão de investigação

3. Amostra

3.1 Seleção

() Randômica

() Conveniência

() Outra _____

3.2 Tamanho (n)

() Inicial _____

Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)

Identificação de limitações ou vieses Einstein. 2010; 8(1 Pt 1):102-6

5.1 Variável independente _____

5.2 Variável dependente _____

5.3 Grupo controle: sim () não ()

5.4 Instrumento de medida: sim () não ()

5.5 Duração do estudo _____

5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____

7.1 Tratamento estatístico _____

7.2 Nível de significância _____

8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____

8.2 Quais são as recomendações dos autores: _____

Anexo 2. SRQR – Standards for Reporting Qualitative Research.

No.	Topic	Item
Title and abstract		
S1	Title	Concise description of the nature and topic of the study identifying the study as qualitative or indicating the approach (e.g., ethnography, grounded theory) or data collection methods (e.g., interview, focus group) is recommended
S2	Abstract	Summary of key elements of the study using the abstract format of the intended publication; typically includes background, purpose, methods, results, and conclusions
Introduction		
S3	Problem formulation	Description and significance of the problem/phenomenon studied; review of relevant theory and empirical work; problem statement
S4	Purpose or research question	Purpose of the study and specific objectives or questions
Methods		
S5	Qualitative approach and research paradigm	Qualitative approach (e.g., ethnography, grounded theory, case study, phenomenology, narrative research) and guiding theory if appropriate; identifying the research paradigm (e.g., postpositivist, constructivist/interpretivist) is also recommended; rationale ^b
S6	Researcher characteristics and reflexivity	Researchers' characteristics that may influence the research, including personal attributes, qualifications/experience, relationship with participants, assumptions, and/or presuppositions; potential or actual interaction between researchers' characteristics and the research questions, approach, methods, results, and/or transferability
S7	Context	Setting/site and salient contextual factors; rationale ^b
S8	Sampling strategy	How and why research participants, documents, or events were selected; criteria for deciding when no further sampling was necessary (e.g., sampling saturation); rationale ^b
S9	Ethical issues pertaining to human subjects	Documentation of approval by an appropriate ethics review board and participant consent, or explanation for lack thereof; other confidentiality and data security issues
S10	Data collection methods	Types of data collected; details of data collection procedures including (as appropriate) start and stop dates of data collection and analysis, iterative process, triangulation of sources/methods, and modification of procedures in response to evolving study findings; rationale ^b
S11	Data collection instruments and technologies	Description of instruments (e.g., interview guides, questionnaires) and devices (e.g., audio recorders) used for data collection; if/how the instrument(s) changed over the course of the study
S12	Units of study	Number and relevant characteristics of participants, documents, or events included in the study; level of participation (could be reported in results)
S13	Data processing	Methods for processing data prior to and during analysis, including transcription, data entry, data management and security, verification of data integrity, data coding, and anonymization/deidentification of excerpts
S14	Data analysis	Process by which inferences, themes, etc., were identified and developed, including the researchers involved in data analysis; usually references a specific paradigm or approach; rationale ^b
S15	Techniques to enhance trustworthiness	Techniques to enhance trustworthiness and credibility of data analysis (e.g., member checking, audit trail, triangulation); rationale ^b
Results/findings		
S16	Synthesis and interpretation	Main findings (e.g., interpretations, inferences, and themes); might include development of a theory or model, or integration with prior research or theory
S17	Links to empirical data	Evidence (e.g., quotes, field notes, text excerpts, photographs) to substantiate analytic findings
Discussion		
S18	Integration with prior work, implications, transferability, and contribution(s) to the field	Short summary of main findings; explanation of how findings and conclusions connect to, support, elaborate on, or challenge conclusions of earlier scholarship; discussion of scope of application/generalizability; identification of unique contribution(s) to scholarship in a discipline or field
S19	Limitations	Trustworthiness and limitations of findings
Other		
S20	Conflicts of interest	Potential sources of influence or perceived influence on study conduct and conclusions; how these were managed
S21	Funding	Sources of funding and other support; role of funders in data collection, interpretation, and reporting

^aThe authors created the SRQR by searching the literature to identify guidelines, reporting standards, and critical appraisal criteria for qualitative research; reviewing the reference lists of retrieved sources; and contacting experts to gain feedback. The SRQR aims to improve the transparency of all aspects of qualitative research by providing clear standards for reporting qualitative research.

^bThe rationale should briefly discuss the justification for choosing that theory, approach, method, or technique rather than other options available, the assumptions and limitations implicit in those choices, and how those choices influence study conclusions and transferability. As appropriate, the rationale for several items might be discussed together.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Estratégia de prevenção para o câncer de colo de útero: Incidência da cobertura de rastreio e prevenção no município de São Paulo nos anos de 2017 a 2022” realizado pelo(s) aluno(s) Camyla Duarte dos Santos e Gabrielli Amorim Sampaio está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

Assinatura do Orientador do Trabalho

Camyla Duarte dos Santos

Gabrielli Amorim Sampaio

**ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO PARA O CÂNCER DE COLO DE
ÚTERO: INCIDÊNCIA DA COBERTURA DE RASTREIO E
PREVENÇÃO NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO NOS ANOS DE 2017 A
2022.**

São Paulo

2024

**ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO PARA O CÂNCER DE COLO DE
ÚTERO: INCIDÊNCIA DA COBERTURA DE RASTREIO E
PREVENÇÃO NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO NOS ANOS DE 2017 A
2022.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade Santo
Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Driemeyer
Wilbert

São Paulo

2024

S234e Santos, Camyla Duarte dos.
Estratégia de prevenção para o câncer de colo de útero: incidência da cobertura de rastreio e prevenção no município de São Paulo nos anos de 2017 a 2022 / Camyla Duarte dos Santos, Gabrielli Amorim Sampaio. – São Paulo, 2024.
27 p. : il., color.
Orientadora: Débora Driemeyer Wilbert.
TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.
1. Câncer do colo do útero. 2. Prevenção. 3. Rastreio. I. Sampaio, Gabrielli Amorim. II. Wilbert, Débora Driemeyer, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.
CDD 618

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB-8/8391

**ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO PARA O CÂNCER DE COLO DE
ÚTERO: INCIDÊNCIA DA COBERTURA DE RASTREIO E
PREVENÇÃO NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO NOS ANOS DE 2017 A
2022.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert
Orientadora

Profa. Dra. Renata Tonhosolo
Avaliadora

Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise
Avaliador

Conceito Final: _____

Dedicamos este trabalho aos nossos pais (Celio Rocha Sampaio e Valmi Vieira dos Santos) e mães (Tatiana Amorim Sampaio e Edineuza Duarte dos Santos) que acamparam embaixo das nossas montanhas de sonhos para nos impulsionar sempre que caíssemos. Sem vocês nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por todas as bênçãos concedidas ao longo da nossa jornada.

Agradecemos uma à outra, pela nossa excepcional parceria e amizade desde o início da faculdade que ajudou a tornar essa longa caminhada mais leve.

E, por fim, agradecemos a nossa orientadora Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert por acreditar no nosso trabalho e na nossa capacidade e nos acompanhar até aqui.

Camyla Duarte dos Santos, Gabrielli Amorim Sampaio, Débora Driemeyer Wilbert. *Estratégia de prevenção para o câncer de colo de útero: Incidência da cobertura de rastreio e prevenção no município de São Paulo nos anos de 2017 a 2022*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer do colo do útero (CCU) é uma neoplasia maligna gerada por um vírus sexualmente transmissível, o Papilomavírus Humano (HPV), especialmente os subtipos HPV-16 e o HPV-18. O diagnóstico do CCU envolve anamnese, exame físico geral e colposcopia com biópsia. Para rastreio, o Ministério da Saúde recomenda o exame citopatológico em mulheres dos 25 aos 64 anos de idade e para a prevenção, a vacinação de meninos e meninas de 9 a 14 anos. No Brasil, o CCU é a terceira causa de morte por câncer mais comum entre as mulheres. Em 2021, a OMS publicou uma nova diretriz para triagem, tratamento e prevenção do CCU. Entre as metas que devem ser cumpridas até 2030, estão a vacinação contra HPV de 90% das meninas elegíveis e o exame de pelo menos 70% das mulheres elegíveis no mínimo duas vezes durante suas vidas. O objetivo deste estudo é avaliar a viabilidade do cumprimento das metas definidas pela OMS até 2030 no município de São Paulo para rastreio e prevenção do CCU. **METODOLOGIA:** Análise de dados do município de São Paulo no TABNET e INCA sobre a realização de testes colpocitológicos e sobre a cobertura vacinal de meninas desde 2017 até 2022. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram administradas um total de 798.910 doses em meninas imunocompetentes, de 9 a 14 anos, no município de São Paulo, nos anos de 2017 a 2022. Embora exista uma escassez de dados em relação à cobertura vacinal do município de São Paulo no período analisado, dificultando sua análise concreta, foi divulgado pelo portal da prefeitura que a cobertura vacinal no ano de 2023 para as meninas do município de São Paulo foi de 72,4%, o que ainda é 17,6% menos do que a meta estabelecida pela OMS. Durante esse mesmo período, foram realizados ao todo 28.553 exames citopatológicos no município de São Paulo para o rastreio do câncer de colo de útero em mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos que já haviam realizado citologia previa. Em relação a meta da OMS de rastrear 70% da população eletiva pelo menos duas vezes durante a vida, podemos observar que o município de São Paulo rastreou cerca de 81% da população feminina de 25 a 64 anos durante os anos de 2017 a 2022. **CONCLUSÃO:** Apesar dos dados em relação ao município serem favoráveis ao cumprimento da meta da OMS, é necessário um estudo do Brasil como um todo, visto que a meta é dada para os países.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero. Papilomavírus humano. Prevenção. Rastreio

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cervical cancer (CC) is a malignant neoplasm caused by a sexually transmitted virus, the Human Papillomavirus (HPV), especially the HPV-16 and HPV-18 subtypes. The diagnosis of CC involves anamnesis, general physical examination and colposcopy with biopsy. For screening, the Ministry of Health recommends cytopathological examination in women aged 25 to 64 years and, for prevention, vaccination of boys and girls aged 9 to 14 years. In Brazil, CC is the third most common cause of cancer death among women. In 2021, the WHO published a new guideline for screening, treatment and prevention of CC. Among the goals that must be met by 2030 are the vaccination against HPV of 90% of eligible girls and the screening of at least 70% of eligible women at least twice during their lives. The objective of this study is to evaluate the feasibility of meeting the targets set by the WHO until 2030 in the city of São Paulo for screening and prevention of CC. **METHODOLOGY:** Analysis of data from the city of São Paulo in TABNET and INCA on the performance of colposcytological tests and on the vaccination coverage of girls from 2017 to 2022. **RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 798,910 doses were administered to immunocompetent girls, aged 9 to 14, in the city of São Paulo, from 2017 to 2022. Although there is a scarcity of data regarding the vaccination coverage of the city of São Paulo in the period analyzed, making its concrete analysis difficult, it was published on the city hall portal that the vaccination coverage in 2023 for girls in the city of São Paulo was 72.4%, which is still 17.6% less than the target established by the WHO. During this same period, a total of 28,553 cytopathological exams were performed in the city of São Paulo for cervical cancer screening in women aged 25 to 64 who had already undergone previous cytology. In relation to the WHO goal of screening 70% of the population electively at least twice during their lifetime, we can observe that the city of São Paulo screened approximately 81% of the female population aged 25 to 64 during the years 2017 to 2022. **CONCLUSION:** Although the data in relation to the city are favorable to meeting the WHO goal, a study of Brazil as a whole is necessary, since the goal is given to countries.

Keywords: Cervical cancer. Human papillomavirus. Prevention. Tracking.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 METODOLOGIA.....	15
3 RESULTADOS.....	16
3.1 Prevenção – Vacinação de HPV.....	16
3.2 Rastreio – Exame Citopatológico	19
4 DISCUSSÃO	21
5 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	25
ANEXO A - Projeção da população feminina residente no município de São Paulo	

DOS SANTOS, Camyla Duarte¹

SAMPAIO, Gabrielli Amorim²

WILBERT, Débora Driemeyer³

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer do colo do útero (CCU) é uma neoplasia maligna gerada por um vírus sexualmente transmissível, o Papilomavírus Humano (HPV), especialmente os subtipos HPV-16 e o HPV-18. O diagnóstico do CCU envolve anamnese, exame físico geral e colposcopia com biópsia. Para rastreio, o Ministério da Saúde recomenda o exame citopatológico em mulheres dos 25 aos 64 anos de idade e para a prevenção, a vacinação de meninos e meninas de 9 a 14 anos. No Brasil, o CCU é a terceira causa de morte por câncer mais comum entre as mulheres. Em 2021, a OMS publicou uma nova diretriz para triagem, tratamento e prevenção do CCU. Entre as metas que devem ser cumpridas até 2030, estão a vacinação contra HPV de 90% das meninas elegíveis e o exame de pelo menos 70% das mulheres elegíveis no mínimo duas vezes durante suas vidas. O objetivo deste estudo é avaliar a viabilidade do cumprimento das metas definidas pela OMS até 2030 no município de São Paulo para rastreio e prevenção do CCU. **METODOLOGIA:** Análise de dados do município de São Paulo no TABNET e INCA sobre a realização de testes colpocitológicos e sobre a cobertura vacinal de meninas desde 2017 até 2022. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram administradas um total de 798.910 doses em meninas imunocompetentes, de 9 a 14 anos, no município de São Paulo, nos anos de 2017 a 2022. Embora exista uma escassez de dados em relação à cobertura vacinal do município de São Paulo no período analisado, dificultando sua análise concreta, foi divulgado pelo portal da prefeitura que a cobertura vacinal no ano de 2023 para as meninas do município de São Paulo foi de 72,4%, o que ainda é 17,6% menos do que a meta estabelecida pela OMS. Durante esse mesmo período, foram realizados ao todo 28.553 exames citopatológicos no município de São Paulo para o rastreio do câncer de colo de útero em mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos que já haviam realizado citologia previa. Em relação a meta da OMS de rastrear 70% da população eletiva pelo menos duas vezes durante a vida, podemos observar que o município de São Paulo rastreou cerca de 81% da população feminina de 25 a 64 anos durante os anos de 2017 a 2022. **CONCLUSÃO:** Apesar dos dados em relação ao município serem favoráveis ao cumprimento da meta da OMS, é necessário um estudo do Brasil como um todo, visto que a meta é dada para os países.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero. Papilomavírus humano. Prevenção. Rastreio

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cervical cancer (CC) is a malignant neoplasm caused by a sexually transmitted virus, the Human Papillomavirus (HPV), especially the HPV-16 and HPV-18 subtypes. The diagnosis of CC involves anamnesis, general physical examination and colposcopy with biopsy. For screening, the Ministry of Health recommends cytopathological examination in women aged 25 to 64 years and, for prevention, vaccination of boys and girls aged 9 to 14 years. In Brazil, CC is the third most common cause of cancer death among women. In 2021, the WHO published a new guideline for screening, treatment and prevention of CC. Among the goals that must be met by 2030 are the vaccination against HPV of 90% of eligible girls and the screening of at least 70% of eligible women at least twice during their lives. The objective of this study is to evaluate the feasibility of meeting the targets set by the WHO until 2030 in the city of São Paulo for screening and prevention of CC. **METHODOLOGY:** Analysis of data from the city of São Paulo in TABNET and INCA on the performance of colposcycological tests and on the vaccination coverage of girls from 2017 to 2022. **RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 798,910 doses were administered to immunocompetent girls, aged 9 to 14, in the city of São Paulo, from 2017 to 2022. Although there is a scarcity of data regarding the vaccination coverage of the city of São Paulo in the period analyzed, making its concrete analysis difficult, it was published on the city hall portal that the vaccination coverage in 2023 for girls in the city of São Paulo was 72.4%, which is still 17.6% less than the target established by the WHO. During this same period, a total of 28,553 cytopathological exams were performed in the city of São Paulo for cervical cancer screening in women aged 25 to 64 who had already undergone previous cytology. In relation to the WHO goal of screening 70% of the population electively at least twice during their lifetime, we can observe that the city of São Paulo screened approximately 81% of the female population aged 25 to 64 during the years 2017 to 2022. **CONCLUSION:** Although the data in relation to the city are favorable to meeting the WHO goal, a study of Brazil as a whole is necessary, since the goal is given to countries.

Keywords: Cervical cancer. Human papillomavirus. Prevention. Tracking.

¹Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro.

hcamyla@estudante.unisa.br

²Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro.

vgabrielli@estudante.unisa.br

³Professora Orientadora. Doutora, Universidade Santo Amaro – SP –

dwilbert@prof.unisa.br

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é uma neoplasia maligna causada por um vírus sexualmente transmissível que decorre da proliferação descontrolada do epitélio de revestimento após infecção por subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV), especialmente o HPV-16 e o HPV-18 que são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais.^{1,2} A infecção por essas variantes é um fator de risco necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento do CCU, pois nem todas as mulheres contaminadas por elas desenvolvem a doença. Além disso, em mulheres infectadas pelo HPV, fatores como o tabagismo, iniciação sexual precoce, imunossupressão, multiplicidade de parceiros sexuais e o uso de contraceptivos orais são importantes fatores de risco independentes para a progressão para câncer.^{2,4}

Uma das características dessa patologia, de progressão gradual, é sua capacidade de permanecer assintomática em estágios iniciais e, com o tempo, manifestar-se por meio de episódios de sinusorragia, dispareunia, dor pélvica, sangramento vaginal intermitente e secreção vaginal anormal, muitas vezes acompanhados de queixas relacionadas ao trato urinário ou intestinal em casos mais avançados.^{1,4} As lesões iniciam-se por uma neoplasia intraepitelial cervical escamosa (NIC) ou adenocarcinoma in situ (AIS), que podem evoluir para invasão, num processo geralmente lento, e por isso são consideradas lesões pré-cancerosas. A diferença entre elas está na origem das células afetadas e no tipo de célula envolvida. NIC é a lesão pré-cancerosa mais frequente e afeta células escamosas, já o AIS afeta células glandulares. A NIC é classificada em três graus: NIC1, NIC2 e NIC3. Cada grau representa diferentes níveis de anormalidades nas células, NIC 1 é uma lesão de baixo grau com índice muito alto de regressão espontânea, por isso não são tratadas, mas que indica infecção ativa por HPV. A NIC2 é uma lesão de alto grau, com regressão espontânea em cerca de 40% dos casos e a NIC3 é o estágio mais avançado e a forma mais grave, apresentando as maiores chances de progredir para câncer, e, portanto, são universalmente tratadas.^{3,4}

O diagnóstico do CCU envolve anamnese, exame físico geral, colposcopia com biópsia, toque vaginal e toque retal.^{3,4} Em mulheres imunocompetentes é recomendado o exame citopatológico dos 25 aos 64 anos de idade, uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos.⁵ Diante de

lesões citológicas maiores apontadas no exame citopatológico, a colposcopia está indicada e determinará o local e a extensão da biópsia. Esses exames são essenciais para determinar a presença e a amplitude da doença, possibilitando o estadiamento da mesma e auxiliando na escolha do tratamento adequado.³

Como medida preventiva, está disponível a vacina quadrivalente (Gardasil 4V), que protege contra a infecção pelos HPV's 6, 11, 16 e 18. No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) atualmente inclui a vacinação de meninas e meninos com idades entre 9 e 14 anos. Em março de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou a comercialização, em clínicas privadas, de uma nova formulação, a vacina nonavalente (Gardasil 9V), que, além dos quatro tipos mencionados, também oferece proteção contra os HPV's 31, 33, 45, 52 e 58. Essa nova formulação é recomendada para mulheres e homens com idades entre 9 e 45 anos, com a administração das doses de acordo com a faixa etária: para aqueles de 9 a 14 anos, duas doses com um intervalo de 6 meses; e para pessoas com 14 anos e onze meses até 45 anos, três doses com um intervalo de 2 e 6 meses.⁶ Além disso, para indivíduos com a vida sexual ativa, o preservativo é uma forma de prevenção importante, mas a depender de onde estão as regiões infectadas ele não protege adequadamente, nesse caso, a camisinha feminina é mais recomendada por proteger a vulva.⁷

Mesmo sendo considerado um dos tipos de câncer mais evitáveis do mundo, o CCU está entre as causas mais frequentes de morte entre mulheres, principalmente em países em desenvolvimento. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, 342 mil mulheres morreram e cerca de 604 mil receberam o diagnóstico de câncer cervical no mundo.^{8,9} No Brasil, o câncer de colo do útero se mantém como a terceira causa de morte por câncer mais comum entre as mulheres desde 2005. Em 2019, levou cerca de 18 mulheres a óbito por dia e 22 mil internações pelo SUS. É mais prevalente nas regiões norte, nordeste e nas regiões mais pobres do país. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que tenham cerca de 17.010 casos novos para 2023.^{10,11}

Em 2021, a OMS publicou uma nova diretriz para triagem e tratamento de lesões pré-cancerosas cervicais e para a prevenção do CCU. Nela são estabelecidas três principais metas que devem ser cumpridas até 2030, as quais são: vacinação

contra HPV de 90% das meninas elegíveis, examinar pelo menos 70% das mulheres elegíveis no mínimo duas vezes durante suas vidas e tratamento eficaz de 90% das pessoas com teste de rastreio positivo ou lesão cervical, incluindo cuidados paliativos quando necessário. Além disso, ela indica a utilização do teste DNA-HPV como teste de rastreio primário para CCU e sugere tratar as mulheres com teste positivo na abordagem de “rastreio e tratamento”, ou usar o teste de citologia e colposcopia como triagem após um teste de DNA-HPV positivo na abordagem “rastreio, triagem e tratamento”.¹¹ No Brasil, a vacinação contra HPV está disponível pelo SUS desde 2014, já o teste de DNA-HPV acabou de ser incorporado ao SUS, em 2024, e até o momento o rastreio padrão é feito pela citologia.²⁰

Sendo assim, a análise epidemiológica da situação atual do Brasil em relação aos números preconizados pela OMS mostra-se de grande relevância para que se possa entender as lacunas presentes na estratégia de prevenção e rastreio do CCU. Portanto, esse trabalho se propõe a analisar os dados em relação a vacinação e colpocitologia em pessoas elegíveis no município de São Paulo, o qual costuma estar entre os principais municípios em relação à saúde pública, e inferir a situação do Brasil a longo prazo a partir dele.

O objetivo do trabalho é avaliar a viabilidade do cumprimento das metas definidas pela OMS até 2030 no município de São Paulo para rastreio e prevenção do câncer de colo de útero.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, baseado em dados do DATASUS/TABNET e INCA, a partir de dados relacionados à prevenção e ao rastreio de câncer do colo do útero, no município de São Paulo, de 2017 a 2022. Com bases nos critérios de inclusão, foram criadas tabelas distintas relacionadas à prevenção e ao rastreio com base no banco de dados do SISCAN para o rastreio e SI-PNI para a prevenção, disponíveis através da plataforma DATASUS/TABNET.

A população estudada seguiu os seguintes critérios de inclusão:

I. Quanto à prevenção:

- Meninas de 9 a 14 anos, imunocompetentes, que foram vacinadas nos anos de 2017 a 2022.

Na tabela 1, a linha corresponde à quantidade de doses aplicadas nesse período e a coluna a faixa etária das meninas selecionadas. Na tabela 2, a linha corresponde ao ano e a coluna a faixa etária das meninas vacinadas com a primeira ou segunda dose naquele ano.

II. Quanto ao rastreio:

- Mulheres de 25 a 64 anos, que já tenham realizado ao menos uma colpocitologia prévia anteriormente, e que realizaram o exame novamente para rastreio entre os anos de 2017 e 2022.

Na tabela 3, a linha corresponde a faixa etária das mulheres selecionadas e a coluna o ano dos exames realizados.

Os resultados obtidos foram analisados e comparados com os dados disponíveis virtualmente e gratuitamente na plataforma do INCA referentes à prevenção e rastreio do câncer do colo do útero.

Esse estudo dispensou, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a necessidade da submissão e aprovação em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido, por se tratar de um estudo que utilizou dados secundários, disponíveis publicamente e sem prejuízo ou necessidade de identificação da população estudada.

3 RESULTADOS

3.1 Prevenção – Vacinação de HPV

Ao longo dos anos de 2017 e 2022, foram administradas um total de 798.910 doses em meninas imunocompetentes, de 9 a 14 anos, no município de São Paulo. Nesse total, as meninas de 9 anos representam cerca de 48% da população vacinada, as de 10 anos, cerca de 22%, as de 11 anos, cerca de 13%, as de 12 anos, cerca de 8%, as de 13 anos, cerca de 5% e as de 14 anos cerca de 4%.

Nesse período de 2017 a 2022, cerca de 63% de todas as primeiras doses foram aplicadas em meninas de 9 anos de idade, 14% em meninas de 10 anos, 10% em meninas de 11 anos, 6% em meninas de 12 anos, 4% em meninas de 13 anos e, por fim, cerca de 3% em meninas de 14 anos. Já a segunda dose, com número total menor de doses aplicadas, teve sua distribuição caracterizada com 32% das doses aplicadas em meninas de 9 anos, 30% em meninas de 10 anos, 16% em meninas de 11 anos, 10% em meninas de 12 anos, 7% em meninas de 13 anos e 5% em meninas de 14 anos. Sendo assim, tem-se um total de 372.751 segundas doses aplicadas (Tabela 1).

Tabela 1 – Doses da vacina de HPV aplicadas nas meninas do município de São Paulo de 2017 a 2022 por faixa etária.

Dose	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	Total
1ª dose	269.527	60.352	43.021	25.182	17.202	10.875	426.159
2ª dose	118.035	113.023	58.153	38.129	26.447	18.964	372.751
Total	387.562	173.375	101.174	63.311	43.649	29.839	798.910

Fonte: SI-PNI, Tabnet/Datasus, Brasil. (2023)

Do total de doses administradas entre 2017 e 2022, a primeira dose representa 53% (n=426.159 doses) e a segunda, 47% (n=372.751 doses). E, dentre o total de meninas que tomaram a primeira dose, 87% delas também receberam a segunda dose, completando o esquema vacinal contra HPV, preconizado no calendário vacinal brasileiro.

Observa-se ainda, ao longo dos seis anos de vacinação observados neste estudo, uma queda de cerca de 24% em relação aos números de meninas vacinadas em 2017 (n=160.708) e em 2022 (n=121.232). Além disso, observa-se um padrão de queda no total de vacinações a cada ano, com um discreto aumento de 2021 em relação a 2020, provavelmente impactado com a pandemia de Covid-19, seguido novamente por uma baixa em 2022, conforme dados da tabela 2.

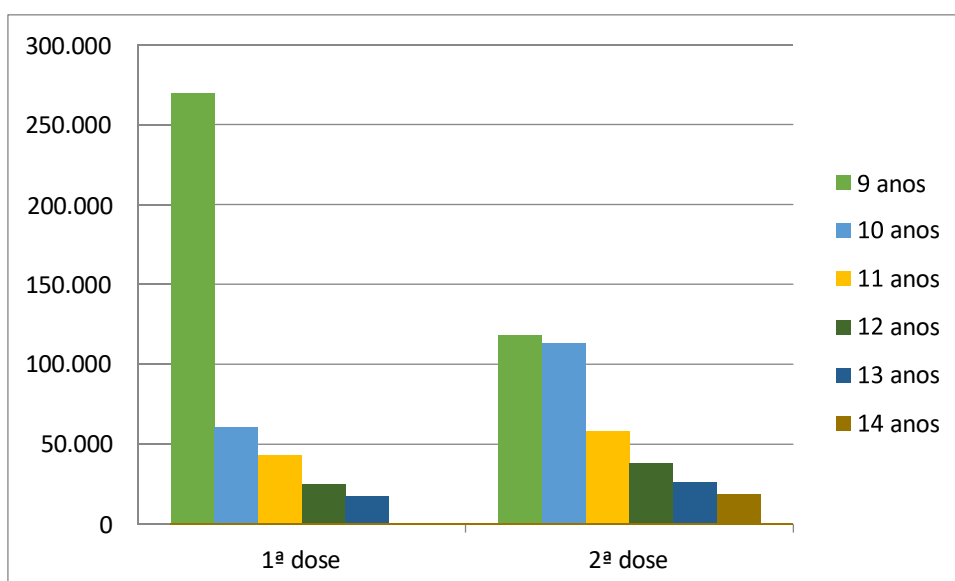
Tabela 2 – Faixa etária vacinada com a primeira ou segunda dose por ano no município de São Paulo.

Ano	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	Total
2017	67.502	36.989	19.412	16.655	13.383	6.767	160.708
2018	67.271	29.224	15.401	9.918	7.848	6.185	135.847
2019	69.000	28.999	14.375	8.775	5.996	5.122	132.267
2020	63.780	25.620	15.123	8.391	4.931	3.566	121.411
2021	62.297	27.401	19.112	9.425	5.411	3.799	127.445
2022	57.712	25.142	17.751	10.147	6.080	4.400	121.232
Total	387.562	173.375	101.174	63.311	43.649	29.839	798.910

Fonte: SI-PNI, Tabnet/Datasus, Brasil (2023)

Nesse contexto de vacinação e prevenção, o gráfico 1 ilustra a informação de que, entre os anos de 2017 e 2022, a dosagem de vacinas foi muito maior na faixa etária de 9 anos. E a segunda dose, com frequências semelhantes entre 9 e 10 anos, provavelmente relacionada com o período de mudança de faixa etária das meninas vacinadas na primeira dose. O impacto da vacinação, em termos que frequência, perde adesões conforme aumenta a idade das meninas.

Gráfico 1 – Quantidade de doses administradas em meninas imunocompetentes de 9 a 14 anos no município de São Paulo.



Fonte: SI-PNI, Tabnet/Datasus, Brasil (2023)

3.2 Rastreio – Exame Citopatológico

Os dados do SISCAN, especificamente sobre rastreio do câncer de colo de útero com coleta para exames citopatológicos, indicam que, entre os anos de 2017 e 2022 foram realizados um todo 28.553 exames citopatológicos no município de São Paulo para o rastreio do câncer de colo de útero em mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos que já haviam realizado citologia previa (Tabela 3).

Pode-se observar, na tabela 3, que esses números absolutos se mantiveram relativamente constantes ao longo dos seis anos, com uma leve diminuição no ano de 2020, impactada pela pandemia de Covid-19 e orientações de isolamento que afetaram todos os setores de saúde, inclusive atenção primária e prevenção.

Tabela 3 – Exames citopatológicos realizados no município de São Paulo nos anos de 2017-2022.

Faixa etária	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
25 a 29 anos	587	502	536	386	439	433	2.883
30 a 34 anos	776	646	803	537	519	577	3.858
35 a 39 anos	826	731	1.002	658	742	689	4.648
40 a 44 anos	756	631	928	575	672	744	4.306
45 a 49 anos	766	645	819	536	681	690	4.137
50 a 54 anos	713	553	826	487	554	661	3.794
55 a 59 anos	491	438	639	373	473	549	2.963
60 a 64 anos	295	251	420	277	319	402	1.964
Total	5.210	4.397	5.973	3.829	4.399	4.745	28.553

Fonte: SISCAN, Tabnet/Datasus, Brasil (2023)

A Tabela 1 ilustra esses dados descritos e mostrando que o ano de 2019 teve uma aderência maior que os demais anos, em todas as faixas etárias, provavelmente em decorrência das ações, na época, voltadas a prevenção do câncer de colo de útero que foram impactadas pela pandemia de COVID-19 em 2020 e que, provavelmente, perderam a prioridade de ações e promoções nos anos subsequentes.

No aspecto cronológico (gráfico 2), observa-se que em 2017, foram realizados um total 5.210 exames citopatológicos em mulheres que já realizaram citologia prévia, dentre elas, a faixa etária de 25 a 29 anos corresponde a 11% desse total. As de 30 a

34 anos correspondem a 15%. Já as mulheres de 35 a 39 anos representam 16% do total. A faixa etária de 40 a 44, 15% do total. As de 45 a 49 anos equivalem a 15%. As de 50 a 54 anos representam 14%. As de 55 a 59 anos, 9% e as de 60 a 64 anos correspondem a 6% do total.

No ano de 2018, um total de 4.397 exames foram feitos, a faixa etária de 25 a 29 realizou uma quantidade correspondente a 11% desses exames. As mulheres de 30 a 34 anos tiveram uma porcentagem de 15%. Já as de 35 a 39 anos correspondem a 17%. As de 40 a 44 anos, 14%. As de 45 a 49 anos correspondem a 15%. As de 50 a 54 anos, 13%. As de 55 a 59 anos um total de 10% e as de 60 a 64 anos correspondem a 6% do total de exames realizados nesse ano.

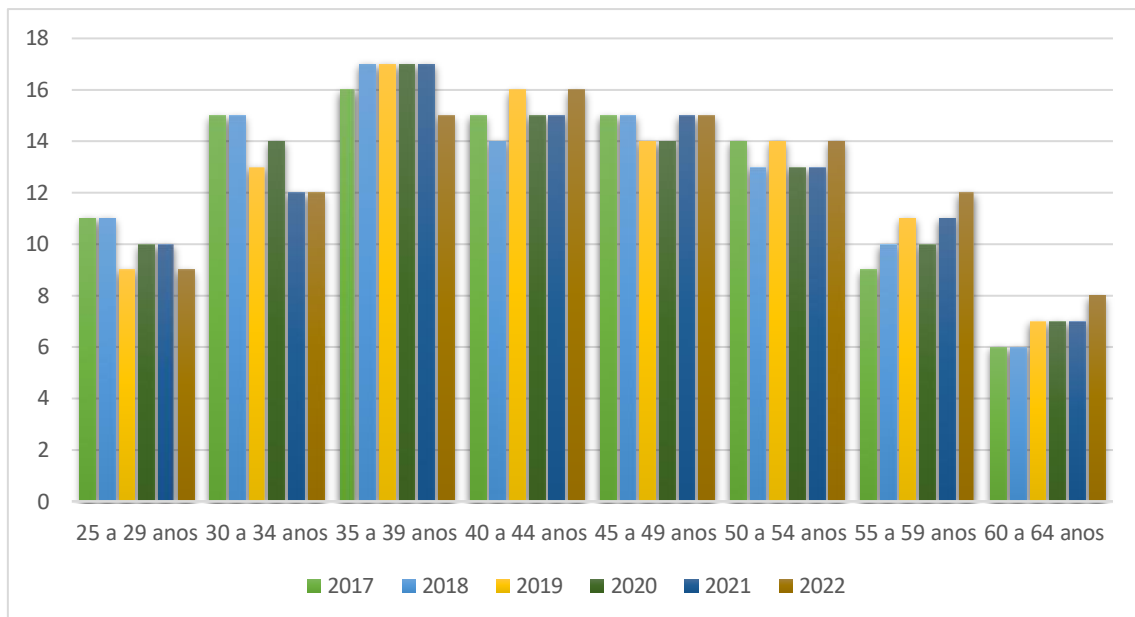
No ano de 2019, o estado de São Paulo atingiu a marca de 5.973 exames de rastreio realizados. As mulheres de 25 a 29 anos correspondem a 9% do total de mulheres que realizaram esse exame. As de 30 a 34 anos são 13% do total. Já as de 35 a 39 anos representam 17%. As de 40 a 44 anos, 16%. As de 45 a 49 e 50 a 54 correspondem a 14%. As de 55 a 59, 11% e as de 60 a 64 anos representam 7%.

No ano de 2020 foram realizados 3.829 exames de rastreio. A faixa etária de 25 a 29 anos responde a porcentagem de 10% do valor total desse ano. As mulheres de 30 a 34 anos representam 14% desse valor. Já as de 35 a 39 anos, 17%. As mulheres de 40 a 44 anos, 15%. As de 45 a 49 anos, 14%. As de 50 a 54 anos, 13%. As de 55 a 59 anos, 10% e as de 60 a 64 anos, 7%.

No ano de 2021 foram feitos 4.399 exames citopatológicos. As mulheres na faixa etária de 25 a 29 anos correspondem a 10% desse total de exames. A faixa etária de 30 a 34 anos corresponde a 12%. As mulheres de 35 a 39 anos representam 17%. As de 40 a 44 anos e 45 a 49 anos, 15%. As mulheres de 50 a 54 anos, 13%. As de 55 a 59 anos, 11% e as da faixa etária de 60 a 64 anos 7%.

No ano de 2022 um total de 4.745 exames para rastreio do câncer de colo de útero foram realizados. A faixa etária composta pelas mulheres de 25 a 29 anos corresponde a 9% desse valor total. As mulheres com 30 a 34 anos representam 12%. As mulheres com 35 a 39 anos, 15%. As com 40 a 44 anos, 16%. A faixa etária compreendida entre 45 a 49 anos, também 15%. As mulheres com 50 a 54 anos, 14%. As com 55 a 59 anos representam 12% e as mulheres com 60 a 64 anos, 8%.

Gráfico 2 - Exames citopatológicos (em porcentagem), realizados no município de São Paulo nos anos de 2017-2022.



Fonte: SISCAN, Tabnet/Datasus, Brasil (2023)

Observa-se constância na realização dos exames, principalmente no grupamento das faixas etárias de 30 a 59 anos de idade.

4 DISCUSSÃO

No período analisado, observou-se uma maior adesão à campanha de vacinação contra o HPV pela população feminina de meninas de 9 a 14 anos no ano de 2017, a partir dele, tem-se uma queda acentuada em todos os outros anos, exceto pelo de 2021. A queda moderada de 2020 em relação a 2019, e o discreto aumento em 2021, podem ser explicadas pelo advento da pandemia de COVID-19 e do *lockdown*, que fez com que as pessoas ficassem em casa e procurassem o serviço de UBS apenas em casos destinados a COVID-19. Já no ano de 2021, com o advento da vacina da COVID-19, as pessoas estavam mais estimuladas à questão da vacinação, o que pode explicar o aumento discreto em 2021.

A distribuição de primeiras doses conforme idade segue um padrão decrescente em que as meninas de 9 anos representam cerca de metade das primeiras doses administradas, o que demonstra que esse é o principal nicho do público-alvo atingido. O mesmo padrão se repete com a distribuição das segundas

doses, sendo as meninas entre 9 e 10 anos responsáveis por representar mais da metade dessas doses administradas.

Embora exista uma escassez de dados em relação à cobertura vacinal do município de São Paulo no período analisado, foi divulgado pelo portal da Prefeitura, que a cobertura vacinal no ano de 2023 para as meninas do município de São Paulo foi de 72,4%, o que ainda é 17,6% menos do que a meta estabelecida pela OMS. Dado o padrão de queda apresentado na tabela 2, infere-se que São Paulo não conseguirá atingir a meta da OMS de vacinar 90% das meninas elegíveis. Apesar disso, o município de São Paulo divulgou em abril de 2024 que passará a adotar a dose única da vacinação contra o HPV como esquema vacinal completo, ao invés de duas doses como era preconizado no período analisado. Tal fato, comparado aos dados da tabela 1 que indicam que a cobertura vacinal da segunda dose atinge apenas 87% da primeira, influencia em um aumento de pelo menos 13% na cobertura vacinal.^{14,15}

Em relação aos exames citopatológicos, a quantidade de exames realizados sofreu alteração ao longo dos anos. O ano de 2019 foi o que teve o maior número de exames realizados, talvez por ser o ano de lançamento dos “Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero”, com o propósito de auxiliar a organização da rede para a detecção precoce do câncer do colo do útero e promover a integralidade da atenção no SUS.¹⁶

No ano de 2020 é possível observar a menor quantidade de exames realizados devido ao impacto da pandemia do COVID-19, onde as mulheres deixaram de procurar os serviços de saúde para realização de testes de rotina, incentivadas também por profissionais da saúde que seguiam recomendações do INCA, que publicou uma nota técnica em março de 2020 informando os profissionais a orientem as pessoas a não procurar os serviços de saúde para rastreamento de câncer na época, remarcando as coletas de exame citopatológico.¹⁷ A quantidade de recursos e campanhas voltadas para essa área da saúde também sofreu uma redução, já que toda a atenção se voltava as unidades de pronto atendimento e ao tratamento de pacientes com COVID. Em resposta a essa diminuição na adesão o Ministério da Saúde pública a portaria GM/MS nº 3.712 que institua um incentivo financeiro federal

para custear o acesso às ações integradas de rastreamento, detecção precoce e controle do câncer no SUS.¹⁸

Em 2021 os números de exames voltam a subir, ano em que o Ministério da Saúde pública o novo “Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030” e divulga a Portaria nº 84, que institui a Câmara Técnica Assessora para o enfrentamento do câncer de colo do útero no âmbito da atenção primária à saúde, tendo o objetivo de promover discussões, avaliar e propor medidas, por meio do intercâmbio de conhecimentos e experiências sobre questões direta ou indiretamente relacionadas ao CCU.¹¹

Nos anos de 2017 a 2021, a prevalência de realização do exame é mais alta na faixa etária de 35 a 39 anos. O que reflete uma idade em que as mulheres estão preocupadas com sua saúde por expectativa de uma gravidez e por isso frequentam mais o serviço de saúde ginecológico, já que com o passar dos anos as mulheres foram postergando suas gestações devido a avanços na educação e carreira, mudanças na prioridade de vida, maior acesso a métodos contraceptivos e avanços na tecnologia reprodutiva.¹⁹

Em relação a meta da OMS de rastrear 70% da população eletiva pelo menos duas vezes durante a vida podemos observar que o município de São Paulo rastreou cerca de 81% da população feminina de 25 a 64 anos durante os anos de 2017 a 2022. Esse feito foi atingido em 6 anos mesmo durante a pandemia, a partir do ano em que a meta foi estabelecida já foram realizados 26% dos exames, valor correspondente a 2 anos (2021 e 2022). Por isso, é de se esperar que o município consiga atingir a marca de 70% nos 10 anos estabelecidos para o cumprimento da meta.

5 CONCLUSÃO

Os números brutos da vacinação contra o HPV no município de São Paulo sofreram queda ao longo dos anos. Vale ressaltar que, no período estudado, o mundo passou pela pandemia de COVID-19, o que pode ter influenciado na queda da vacinação. Após esse período, observa-se um discreto aumento nos números de

vacinas administradas, o que pode ser explicado pelo estímulo à vacinação que o advento da vacina contra o SARS-COV-2 proporcionou.

Além disso, os números de primeira dose administradas foram superiores ao da segunda dose em todo o período estudado. Tal fato, relacionado com a estratégia adotada em 2023, pelo Estado de São Paulo, de dose única de vacinação para meninas imunocompetentes pode indicar que o município de São Paulo estará muito próximo de alcançar a meta estabelecida pela OMS em vacinar 90% do público elegível.

A análise dos dados referentes à realização de exames citopatológicos no município também sofreu uma variação significativa ao longo dos anos avaliados, influenciada por fatores como políticas públicas e impactada pela pandemia de COVID-19. O aumento expressivo no número de exames em 2019, seguido pela queda em 2020, reflete o impacto direto de fatores externos, como a implementação de novas diretrizes e a pandemia global, respectivamente. Já em 2021 e 2022, houve uma recuperação no número de exames devido a incentivos governamentais e novas políticas de saúde.

O município rastreou 81% da população-alvo, demonstrando um progresso significativo em direção a meta da OMS. Esse resultado destaca a importância das políticas públicas contínuas e a capacidade de adaptação do sistema de saúde, mesmo em períodos críticos.

Apesar dos dados em relação ao município de São Paulo serem favoráveis ao cumprimento da meta da OMS, é necessário um estudo do Brasil como um todo, visto que a meta é dada para os países. Além disso, deve-se levar em consideração que o estado de São Paulo é o estado com um dos maiores IDH's do Brasil, o que pode gerar uma superestimação dos dados tanto de cobertura vacinal quanto de prevenção se for usado como parâmetro exclusivo para inferir a situação do restante do país. Portanto, para uma mensuração mais fidedigna da situação do Brasil em relação às metas definidas pela OMS, é necessário um estudo que possa abranger todos os estados do Brasil e seus respectivos municípios.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [citado 6 de setembro de 2023]. Conceito e Magnitude. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/conceito-e-magnitude>
2. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [citado 6 de setembro de 2023]. Fatores de Risco. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/fatores-de-risco>
3. Oliveira, HC; Lemgruber, Ivan; Costa, OT. Tratado de Ginecologia FEBRASGO. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. 1706 p.
4. Cervical Cancer Treatment (PDQ®) - NCI [Internet]. [citado 6 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#top>
5. Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2. ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2016. 35 p.
6. Newton. Informações sobre a Vacinação contra HPV [Internet]. [citado 7 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.febasgo.org.br/pt/noticias/item/1621-informacoes-sobre-a-vacinacao-contrahpv>
7. HPV [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [citado 7 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv>
8. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. HPV e câncer do colo do útero - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-uterio>
10. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. Incidência. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/dados-e-numeros/incidencia>
11. Brasil. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 118 p. : il
12. Histórico | Projeto HPV - HU/UFSC [Internet]. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/projetohpv/historico/>

13. Carvalho CF, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Zeferino LC, Vale DB. Rastreamento do câncer do colo do útero com teste de DNA-HPV: atualizações na recomendação. *Femina*. 2022;50(4):200-7.
14. Vacinação contra HPV completa 10 anos com mais 2 milhões de doses aplicadas na capital paulista | Secretaria Municipal da Saúde | Prefeitura da Cidade de São Paulo. Disponível em: <<https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/noticias/?p=363983#:~:text=Cobertura%20vacinal%20na%20cidade%20de>>.
15. Comunicado Divisão de Imunização, número 4, 2021. Atualização das recomendações da vacinação contra o HPV. BRASIL. Ministério da Saúde.
16. Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Maria Beatriz Kneipp Dias; Caroline Madalena Ribeiro (organizadores). - Rio de Janeiro: Inca, 2019.
17. Ministério da Saúde (BR). Nota Técnica – DIDEPRE/CONPREV/INCA – 30/3/2020 Detecção precoce de câncer durante a pandemia de Covid-19 [Internet]. [Brasília]: Ministério da Saúde (BR); 30 março 2020 [citado 17 abril 2024]. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/03141003-covid-19-nota-tecnica-deteccao-precoce.pdf>
18. Brasil. Ministério da Saúde (BR). PORTARIA GM/MS Nº 3.712, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2020. Institui, em caráter excepcional, incentivo financeiro federal de custeio para o fortalecimento do acesso às ações integradas para rastreamento, detecção precoce e controle do Câncer no Sistema Único de Saúde.
19. Rios-Neto ELG; Miranda-Ribeiro A; Miranda-Ribeiro P. Fertility Differentials by Education in Brazil: From the Conclusion of Fertility to the Onset of Postponement Transition. *Population and Development Review*, 2018, 44 (3): 489–517.
20. Ministério da Saúde incorpora teste inovador para detecção do HPV em mulheres [Internet]. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/marco/ministerio-da-saude-incorpora-teste-inovador-para-deteccao-do-hpv-em-mulheres>

ANEXO A – Projeção da população feminina residente no município de São Paulo

Faixa Etária	2017	2018	2019	2020	2021	2022
25 a 29	481.618	468.703	455.925	443.291	445.999	448.519
30 a 34	527.830	518.882	509.852	500.749	488.043	475.443
35 a 39	523.979	527.632	531.065	534.276	525.987	517.592
40 a 44	473.322	483.572	493.817	504.048	508.376	512.508
45 a 49	425.603	430.812	435.885	440.815	451.150	461.518
50 a 54	393.575	396.648	399.561	402.310	407.929	413.437
55 a 59	359.751	364.171	368.475	372.660	376.255	379.713
60 a 64	306.213	315.422	324.761	334.222	339.004	343.699
Total	3.491.891	3.505.842	3.519.341	3.532.371	3.542.743	3.552.429

Fonte: Fundação SEADE (2024)

**Luiza Hendges Schaedler
Victória Nicole Montanari Derderian Arnaud Sampaio Caruso**

**ACHADOS MAIS RECENTES DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E
FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRENIA**

**São Paulo
2024**

ACHADOS MAIS RECENTES DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRENIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro
– UNISA, como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientadores Prof. Dr. Kalil Duailibi e Dr.
Guilherme Lozi Abdo.

São Paulo

2024

S319a

Schaedler, Luiza Hendges.

Achados mais recentes das alterações estruturais e funcionais da esquizofrenia / Luiza Hendges Schaedler, Victoria Nicole Montanari Derderian, Arnaud Sampaio Caruso. – São Paulo, 2024.

28 p. : il., Color.

Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi

Co-orientador: Prof. Dr. Guilherme Lozi Abdo.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Esquizofrenia. 2. Neuroimagem. 3. Circuito cerebral. I. Derderian, Victoria Nicole Montanari. II. Caruso, Arnaud Sampaio. III. Duailibi, Kalil, orient. IV. Abdo, Guilherme Lozi, co-orient. V. Universidade Santo Amaro. VI. Título.

CDD 616.89

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

ACHADOS MAIS RECENTES DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRENIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadores: Prof. Dr. Kalil Duailibi e Dr. Guilherme Lozi Abdo

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Kalil Duailibi

Orientador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall'Agnol Modesto

Avaliador

Conceito Final _____

Luiza Hendges Schaedler, Victória Nicole Montanari Derderian Arnaud Sampaio Caruso, Kalil Duailibi, Guilherme Lozi Abdo. *Achados mais recentes das alterações estruturais e funcionais na esquizofrenia*. Trabalho de Conclusão de Curso. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esquizofrenia é um transtorno mental neuroprogressivo e crônico que representa um desafio significativo na psiquiatria, caracterizando-se por sintomas positivos, como alucinações e delírios, e negativos, que refletem a perda de funções cognitivas e volitivas. Com uma prevalência de cerca de 1,6 milhões de brasileiros afetados, a doença é a terceira maior causa de perda de qualidade de vida entre jovens adultos. A complexidade da esquizofrenia está relacionada a disfunções em neurotransmissores e circuitos neurais, sendo a neuroimagem essencial para identificar biomarcadores que ajudem a entender sua fisiopatologia. Este estudo se fundamenta na importância de compreender as alterações neurofisiológicas no cérebro dos portadores da doença, com o intuito de facilitar diagnósticos e intervenções terapêuticas. Sendo assim, o objetivo principal é descrever os mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia, enfatizando as alterações funcionais e estruturais identificadas nas pesquisas mais recentes sobre neuroimagem. **METODOLOGIA:** Este estudo trata de uma revisão narrativa, realizada a partir de uma pesquisa no PubMed e no SciELO com os termos: “esquizofrenia”, “fisiopatologia”, “neuroimagem” e “circuito cerebral”. Foram selecionados artigos pertinentes à temática da pesquisa, publicados nos idiomas inglês e português entre os anos de 2019 a 2024. Após a análise, foi possível limitar a pesquisa em um número de 19 artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram constatadas diversas alterações funcionais e estruturais relativas à esquizofrenia, propiciando uma compreensão mais detalhada da fisiopatologia desta condição complexa. Aplicando tecnologias avançadas de neuroimagem, tornou-se possível detectar alterações neuroquímicas típicas em várias regiões do cérebro. Estudos demonstram uma hiperatividade dopaminérgica no gânglio basal, contrastando com a hipoatividade no córtex frontal. Além disso, foram observadas alterações estruturais significativas, como o aumento dos ventrículos laterais e a diminuição da espessura cortical, as quais estão associadas a déficits cognitivos, incluindo dificuldades de memória, atenção e habilidades executivas. A disfunção dos receptores NMDA é outro fator crítico, pois esses receptores desempenham um papel essencial na comunicação sináptica e na plasticidade neuronal. Adicionalmente, o desequilíbrio entre as vias excitatórias e inibitórias no sistema nervoso central contribui para a manifestação dos sintomas psicóticos, sublinhando a complexidade da esquizofrenia e a necessidade de novas abordagens de pesquisa que ajudem a elucidar os mecanismos subjacentes à doença. Essas descobertas ressaltam a importância de uma análise aprofundada das alterações neuroquímicas e estruturais, a fim de promover uma compreensão mais holística e integrada da esquizofrenia. **CONCLUSÃO:** A neuroimagem desempenha um papel crucial na identificação das alterações estruturais, funcionais e neuroquímicas no cérebro entre cérebros saudáveis

e aqueles acometidos pela esquizofrenia, permitindo a detecção de biomarcadores neurofuncionais que elucidam a fisiopatologia da doença.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Fisiopatologia. Neuroimagem. Circuito cerebral.

ABSTRACT

BACKGROUND: Schizophrenia is a neuroprogressive and chronic mental disorder that represents a significant challenge in psychiatry. It is characterized by positive symptoms, such as hallucinations and delusions, and negative symptoms, which reflect a loss of cognitive and volitional functions. With a prevalence of about 1.6 million affected Brazilians, the disorder ranks as the third leading cause of loss of quality of life among young adults. The complexity of schizophrenia is related to dysfunctions in neurotransmitters and neural circuits, making neuroimaging essential for identifying biomarkers that help in understanding its pathophysiology. This study is based on the importance of understanding the neurophysiological changes in the brains of individuals with the disorder, aiming to facilitate diagnosis and therapeutic interventions. Therefore, the main objective is to describe the pathophysiological mechanisms of schizophrenia, emphasizing the functional and structural changes identified in the latest neuroimaging research. **METHODOLOGY:** This study is a narrative review, conducted through research on PubMed and SciELO using the terms: "schizophrenia," "pathophysiology," "neuroimaging," and "brain circuits." Relevant articles published in English and Portuguese between the years 2019 and 2024 were selected. After analysis, the search was limited to 19 articles. **RESULTS AND DISCUSSION:** Several functional and structural changes related to schizophrenia were identified, providing a more detailed understanding of the pathophysiology of this complex condition. By applying advanced neuroimaging technologies, it became possible to detect typical neurochemical changes in various brain regions. Studies demonstrate dopaminergic hyperactivity in the basal ganglia, contrasting with hypoactivity in the frontal cortex. Additionally, significant structural changes were observed, such as increased lateral ventricle size and reduced cortical thickness, which are associated with cognitive deficits, including memory, attention, and executive function difficulties. NMDA receptor dysfunction is another critical factor, as these receptors play an essential role in synaptic communication and neuronal plasticity. Moreover, the imbalance between excitatory and inhibitory pathways in the central nervous system contributes to the manifestation of psychotic symptoms, highlighting the complexity of schizophrenia and the need for new research approaches to elucidate the underlying mechanisms of the disorder. These findings emphasize the importance of in-depth analysis of neurochemical and structural changes to promote a more holistic and integrated understanding of schizophrenia. **CONCLUSION:** Neuroimaging plays a crucial role in identifying structural, functional, and neurochemical changes in the brain between healthy individuals and those affected by schizophrenia, allowing the detection of neurofunctional biomarkers that shed light on the disease's pathophysiology.

Keywords: Schizophrenia. Physiopathology. Neuroimaging. Brain circuit.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	
2. METODOLOGIA.....	
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	
REFERÊNCIAS.....	

ACHADOS MAIS RECENTES DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRENIA

RECENT FINDINGS ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ALTERATIONS IN SCHIZOPHRENIA

SCHAEDLER, Luiza Hendges¹

CARUSO, Victória N M D A S²

DUALIBI, Kalil³

ABDO, Guilherme Lozil⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esquizofrenia é um transtorno mental neuroprogressivo e crônico que representa um desafio significativo na psiquiatria, caracterizando-se por sintomas positivos, como alucinações e delírios, e negativos, que refletem a perda de funções cognitivas e volitivas. Com uma prevalência de cerca de 1,6 milhões de brasileiros afetados, a doença é a terceira maior causa de perda de qualidade de vida entre jovens adultos. A complexidade da esquizofrenia está relacionada a disfunções em neurotransmissores e circuitos neurais, sendo a neuroimagem essencial para identificar biomarcadores que ajudem a entender sua fisiopatologia. Este estudo se fundamenta na importância de compreender as alterações neurofisiológicas no cérebro dos portadores da doença, com o intuito de facilitar diagnósticos e intervenções terapêuticas. Sendo assim, o objetivo principal é descrever os mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia, enfatizando as alterações funcionais e estruturais identificadas nas pesquisas mais recentes sobre neuroimagem. **METODOLOGIA:** Este estudo trata de uma revisão narrativa, realizada a partir de uma pesquisa no PubMed e no SciELO com os termos: “esquizofrenia”, “fisiopatologia”, “neuroimagem” e “circuito cerebral”. Foram selecionados artigos pertinentes à temática da pesquisa, publicados nos idiomas inglês e português entre os anos de 2019 a 2024. Após a análise, foi possível limitar a pesquisa em um número de 19 artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram constatadas diversas alterações funcionais e estruturais relativas à esquizofrenia, propiciando uma compreensão mais detalhada da fisiopatologia desta condição complexa. Aplicando tecnologias avançadas de neuroimagem, tornou-se possível detectar alterações neuroquímicas típicas em várias regiões do cérebro. Estudos demonstram uma hiperatividade dopaminérgica no gânglio basal, contrastando com a hipoatividade no córtex frontal. Além disso, foram observadas alterações estruturais significativas, como o aumento dos ventrículos laterais e a diminuição da espessura cortical, as quais estão associadas a déficits cognitivos, incluindo dificuldades de memória, atenção e habilidades executivas. A disfunção dos receptores NMDA é outro fator crítico, pois esses receptores desempenham um papel essencial na comunicação sináptica e na plasticidade neuronal. Adicionalmente, o desequilíbrio

entre as vias excitatórias e inibitórias no sistema nervoso central contribui para a manifestação dos sintomas psicóticos, sublinhando a complexidade da esquizofrenia e a necessidade de novas abordagens de pesquisa que ajudem a elucidar os mecanismos subjacentes à doença. Essas descobertas ressaltam a importância de uma análise aprofundada das alterações neuroquímicas e estruturais, a fim de promover uma compreensão mais holística e integrada da esquizofrenia.

CONCLUSÃO: A neuroimagem desempenha um papel crucial na identificação das alterações estruturais, funcionais e neuroquímicas no cérebro entre cérebros saudáveis e aqueles acometidos pela esquizofrenia, permitindo a detecção de biomarcadores neurofuncionais que elucidam a fisiopatologia da doença.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Fisiopatologia. Neuroimagem. Circuito cerebral.

ABSTRACT

BACKGROUND: Schizophrenia is a neuroprogressive and chronic mental disorder that represents a significant challenge in psychiatry. It is characterized by positive symptoms, such as hallucinations and delusions, and negative symptoms, which reflect a loss of cognitive and volitional functions. With a prevalence of about 1.6 million affected Brazilians, the disorder ranks as the third leading cause of loss of quality of life among young adults. The complexity of schizophrenia is related to dysfunctions in neurotransmitters and neural circuits, making neuroimaging essential for identifying biomarkers that help in understanding its pathophysiology. This study is based on the importance of understanding the neurophysiological changes in the brains of individuals with the disorder, aiming to facilitate diagnosis and therapeutic interventions. Therefore, the main objective is to describe the pathophysiological mechanisms of schizophrenia, emphasizing the functional and structural changes identified in the latest neuroimaging research. **METHODOLOGY:** This study is a narrative review, conducted through research on PubMed and SciELO using the terms: "schizophrenia," "pathophysiology," "neuroimaging," and "brain circuits." Relevant articles published in English and Portuguese between the years 2019 and 2024 were selected. After analysis, the search was limited to 19 articles. **RESULTS AND DISCUSSION:** Several functional and structural changes related to schizophrenia were identified, providing a more detailed understanding of the pathophysiology of this complex condition. By applying advanced neuroimaging technologies, it became possible to detect typical neurochemical changes in various brain regions. Studies demonstrate dopaminergic hyperactivity in the basal ganglia, contrasting with hypoactivity in the frontal cortex. Additionally, significant structural changes were observed, such as increased lateral ventricle size and reduced cortical thickness, which are associated with cognitive deficits, including memory, attention, and executive function difficulties. NMDA receptor dysfunction is another critical factor, as these receptors play an essential role in synaptic communication and neuronal plasticity. Moreover, the imbalance between excitatory and inhibitory pathways in the central nervous system contributes to the manifestation of psychotic symptoms, highlighting the complexity of schizophrenia and the need for new research approaches to elucidate the underlying mechanisms of the disorder. These findings emphasize the importance of in-depth analysis of neurochemical and structural changes to promote a more holistic and integrated understanding of schizophrenia. **CONCLUSION:** Neuroimaging plays a crucial role in identifying structural, functional, and neurochemical

changes in the brain between healthy individuals and those affected by schizophrenia, allowing the detection of neurofunctional biomarkers that shed light on the disease's pathophysiology.

Keywords: Schizophrenia. Physiopathology. Neuroimaging. Brain circuit.

1 INTRODUÇÃO

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. lu.schaedler23@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. vmderderian@gmail.com

³ Professor Orientador. Mestre e Especialista em Psiquiatria, Universidade Santo Amaro - SP. kalilduailibi@uol.com.br

⁴ Médico Preceptor Orientador. Médico Psiquiatra com residência médica em psiquiatria pela FMABC e título de especialista pela Associação Brasileira de Psiquiatria, Universidade Santo Amaro - SP. guilhermeabdo@hotmail.com

A esquizofrenia representa um dos maiores desafios na área da psiquiatria, sendo caracterizada por sua extrema complexidade em relação à etiologia, progressão e formas de tratamento. Por se tratar de um transtorno multifatorial que possui apresentações clínicas heterogêneas, as pesquisas clínicas abordam diversos aspectos de hierarquia do funcionamento cerebral, desde alterações sinápticas até a circuitaria de redes neurais.^{1,2}

Atualmente, a esquizofrenia é considerada um transtorno mental neuroprogressivo e crônico, que pode ser categorizado de diversas maneiras. A sintomatologia apresentada pelos portadores engloba essencialmente sintomas positivos e negativos. Os sintomas positivos incluem alucinações e delírios, representando a ruptura com a realidade. Além disso, são observados comportamentos e pensamentos desorganizados, requerendo tratamento contínuo ao longo da vida. Já os sintomas negativos, são aqueles que refletem uma perda ou diminuição das funções volitivas e cognitivas, como apatia, anedonia, alogia e embotamento afetivo, levando ao retraimento e diminuição do desempenho social, entre outros.^{1,3}

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a esquizofrenia é a terceira causa de perda da qualidade de vida nas pessoas entre os 15 e 44 anos. Cerca de 1,6 milhões de brasileiros sofrem com a doença e com seu estigma, sendo uma das principais causas de incapacidade (OMS, 2021). As primeiras manifestações desse transtorno tendem a surgir no final da adolescência ou início da vida adulta, sendo

entre 15 e 25 anos para homens e entre 25 e 30 anos, com um segundo pico aos 40 anos, para mulheres. Além disso, é preocupante o fato de que os pacientes esquizofrênicos têm uma expectativa de vida reduzida em média de 15 a 20 anos em comparação com a população em geral, com um aumento de 5 a 10% no risco de morte por suicídio em relação aos indivíduos sem esse transtorno.¹

Ademais, a doença está relacionada a outras comorbidades clínicas, principalmente as cardiovasculares, uma das principais causas de mortalidade em pacientes portadores da esquizofrenia. Isso ocorre devido ao tratamento com antipsicóticos típicos e atípicos, sendo que os antipsicóticos atípicos estão mais relacionados a alterações glicêmicas e lipídicas, como uma síndrome metabólica, hipertensão arterial, ganho de peso e maior risco de morbidade cardiovascular, enquanto os antipsicóticos típicos estão mais associados a sintomas extrapiramidais.⁴

A fisiopatologia da esquizofrenia é caracterizada por uma complexa interação de disfunções em vários sistemas cerebrais. Estudos têm destacado o papel dos neurotransmissores, como dopamina, serotonina e glutamato na regulação de processos cognitivos e emocionais, cujas disfunções estão associadas aos diversos sintomas da doença. Além disso, desregulações nos circuitos neurais desempenham um papel crucial nos processos cognitivos e emocionais. Por exemplo, modificações na conectividade entre o córtex pré-frontal e outras regiões cerebrais, visualizadas na neuroimagem, podem contribuir para déficits na atenção, memória de trabalho e processamento emocional.⁵

A princípio, a utilização da neuroimagem é de extrema importância para identificar biomarcadores na esquizofrenia, pois permite detectar mudanças visíveis nas características moleculares e celulares da doença, bem como nos circuitos do cérebro. Estes biomarcadores têm a capacidade de oferecer uma visão direta das causas fisiopatológicas da doença, com o intuito de detectar os riscos, diagnóstico,⁶ alvos terapêuticos e a resposta ao tratamento da esquizofrenia.

A pesquisa proposta para este trabalho justifica-se pela importância de compreender as alterações neurofisiológicas no cérebro esquizofrênico. Ao apontar tais mudanças, busca-se obter conhecimento apurado sobre o que ocorre dentro do

sistema nervoso, já que se trata de um transtorno mental de grande complexidade e relevância clínica. Além disso, esse estudo procura reunir as alterações cerebrais das pesquisas mais recentes relacionadas à neuroimagem funcional e estrutural. Tal compreensão é fundamental para possibilitar futuras intervenções farmacológicas com maior nível de eficácia. Desta forma, compreender as alterações neurobiológicas promove uma visão mais informada e empática dos indivíduos portadores da doença, buscando facilitar o tratamento e o diagnóstico dos pacientes portadores de esquizofrenia.

Assim sendo, o objetivo deste estudo é descrever os mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia conhecidos até o momento, a partir de alterações funcionais e estruturais.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata de uma revisão narrativa. Foram consultados os achados literários nas bases de dados PubMed e SciELO. Somente foram selecionados os artigos de 2019 a 2024, nas línguas portuguesa e inglesa.

Para o desenvolvimento do estudo, foram utilizados artigos de revisão sistemática de literatura narrativa, estudos de revisão sistemática com meta-análise e ensaios clínicos.

Como critério de exclusão, foram eliminados artigos que não se adequam ao tema, que possuem mais de 5 anos desde a data de publicação, que não se encontram na língua inglesa ou portuguesa e que não proporcionam uma visão integrada das diferenças neurobiológicas na esquizofrenia.

Foram utilizados os seguintes descritores: “*schizophrenia*”, “esquizofrenia”, “*physiopathology*”, “fisiopatologia”, “*neuroimaging*”, “neuroimagem”, “*brain circuit*” e “circuito cerebral”. A fim de relacionar estes, foram utilizados marcadores booleanos (AND, OR, NOT).

Nas plataformas de pesquisa foram encontrados 6.747 artigos com o descritor “*schizophrenia*” e 10.705 artigos para “*neuroimaging*”. Já para o descritor “*schizophrenia AND neuroimaging*”, 503 artigos publicados. Ao pesquisar

“physiopathology” foram exibidos 32.285 artigos, para “schizophrenia AND physiopathology” 526 e para “neuroimaging AND physiopathology” 1.014 artigos. Ademais, para o descritor “brain circuit” foram encontrados 3.869 artigos, “brain circuit AND schizophrenia” 221 artigos, “brain circuit AND neuroimaging” 516 artigos e por fim, “brain circuit AND physiopathology” 348 artigos. Ao pesquisar os descritores na língua portuguesa, foram obtidos 30 resultados para “esquizofrenia” e 5 para “neuroimagem”. Para “esquizofrenia E neuroimagem” não foram achados estudos. Para “fisiopatologia” existem 910 artigos, para “fisiopatologia E esquizofrenia” e “fisiopatologia e neuroimagem” os resultados foram nulos. Além disso, ao pesquisar “circuito cerebral” os resultados foram 7, “circuito cerebral E esquizofrenia”, “circuito cerebral E neuroimagem” e “circuito cerebral E fisiopatologia” não foram encontrados resultados.

Em suma, ao pesquisar os descritores supracitados, com os critérios de inclusão e exclusão, foi possível limitar a pesquisa em um número de 19 artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a análise desta revisão, foram constatadas diversas alterações funcionais e estruturais relativas à esquizofrenia, propiciando uma compreensão mais detalhada da fisiopatologia desta condição complexa. Aplicando tecnologias avançadas de neuroimagem, tornou-se possível detectar alterações neuroquímicas típicas em várias regiões do cérebro. Evidentemente, a esquizofrenia tem sido vinculada a uma hiperatividade dopaminérgica, definida por níveis elevados de glutamato e dopamina no gânglio basal, confrontado com baixos níveis de glutamato, dopamina e GABA no córtex frontal. Essas descobertas apuram a hipótese de que a hiperatividade na via mesolímbica está correlacionada aos sintomas positivos da esquizofrenia, como alucinações e delírios, enquanto a hipoatividade na via mesocortical está relacionada aos sintomas cognitivos e negativos, como apatia e isolamento social.⁷⁻⁹

A relação entre a via mesolímbica e os sintomas positivos, assim como a associação da via mesocortical com os sintomas negativos e cognitivos, realça a complexidade e corrobora a ideia de que a esquizofrenia não é uma condição única, todavia um conjunto de manifestações clínicas que variam em intensidade e

características. O tratamento farmacológico atual destes pacientes é feito com antipsicóticos que atuam bloqueando os receptores de dopamina e, desta maneira, controlando os sintomas positivos, enquanto nem sempre aborda de modo eficaz os outros sintomas. Por conseguinte, há uma necessidade urgente de pesquisar e implementar novas terapias que possam modular a dopamina de modo mais preciso, pretendendo atuar tanto nos circuitos cerebrais hiperativos como nos hipoativos.^{2, 5, 6, 10}

Além das alterações neuroquímicas, foram evidenciadas modificações estruturais expressivas, compondo-se de um aumento no volume dos ventrículos laterais e uma decorrente diminuição no córtex cerebral. Tal redução da matéria cinzenta resulta em uma diminuição da espessura cortical, o que tem sido consistentemente descrito em estudos de neuroimagem envolvendo pacientes com esquizofrenia. A redução da espessura cortical não apenas repercute a perda de neurônios e conexões sinápticas, como também está associada a um declínio nas funções cognitivas, como memória, atenção e habilidades executivas. Esses déficits cognitivos são característicos da esquizofrenia e estão relacionados diretamente com o prognóstico a longo prazo dos pacientes.^{7, 12, 13}

Ademais, outra descoberta relevante é a disfunção nos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), que executam um papel essencial na transmissão sináptica, plasticidade sináptica e diversas outras funções cerebrais. Esses receptores são fundamentais para a comunicação eficaz entre os neurônios e a manutenção da função cerebral habitual. A alteração dos receptores NMDA na esquizofrenia pode levar a uma diminuição na densidade sináptica, preconizando uma superpodaç o de sinapses. A superpodaç o refere-se a um processo an malo onde um excesso de sinapses   eliminado, o que pode resultar em déficits cognitivos e exacerba o dos sintomas negativos. Essa perda sináptica   singularmente preocupante já que os sintomas cognitivos e negativos são os mais resistentes ao tratamento, impactando substancialmente a qualidade de vida dos pacientes.^{6, 7, 11}

Além do mais, foi identificado um desequilíbrio na rela o excitatória e inibitória do sistema nervoso central, que pode acarretar na desinibi o de projeções excitatórias do córtex frontal e demais regiões que controlam os neurônios de dopamina. Este desequilíbrio resulta em desregulações na liberação de dopamina, corroborando para a

manifestação de sintomas psicóticos. A desregulação da dopamina é um dos principais alvos terapêuticos, mas a complexidade do sistema e as variações individuais entre os pacientes tornam o tratamento particularmente desafiador. O entendimento deste desequilíbrio neuroquímico é crítico para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que possibilitam restabelecer o equilíbrio entre os sistemas excitatórios e inibitórios, possivelmente melhorando os resultados clínicos para os pacientes portadores de esquizofrenia.^{11, 12}

Um aspecto aditivo é o possível déficit dopaminérgico no córtex pré-frontal e sua associação com a desregulação da homeostase glicêmica. A intolerância à glicose e o risco ampliado de diabetes tipo 2 em pacientes esquizofrênicos têm sido constantemente descritos. Existem estudos que propõe que a desregulação dopaminérgica tem potencial de ser um fator contribuinte para alterações na homeostase da glicose, como aumento da glicemia de jejum, resistência à insulina e menor tolerância à glicose desde o início da doença. Isto refere maior risco de diabetes mellitus e implicações para o monitoramento e tratamento.¹⁴

Um dos artigos salienta que ocorre aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), um achado que tem implicações expressivas para a patogênese da esquizofrenia. A BHE é uma barreira crucial que preserva o cérebro de substâncias neurotóxicas e agentes patogênicos. Contudo, a revisão encontrou evidências de comprometimento das células endoteliais que compõem a BHE, decorrendo em níveis elevados de albumina e imunoglobulinas no líquido cefalorraquidiano. Este aumento na permeabilidade possibilita o ingresso de moléculas neurotóxicas e neuroativas no cérebro, amplificando suas concentrações e potencialmente exacerbando os sintomas psicóticos, além de poder estar associado a resistência ao tratamento e outros aspectos da esquizofrenia.^{14, 15}

Ademais, as pesquisas denotam que não há uma associação direta entre os níveis de glutamato e GABA no córtex cingulado anterior e a resistência ao tratamento em pacientes com primeiro episódio psicótico. Tal descoberta desafia as teorias atuais que postulam que desequilíbrios nesses neurotransmissores são essenciais para a esquizofrenia resistente ao tratamento. A falta de correlação relevante entre esses neurotransmissores e a falta de responsividade ao tratamento pressupõe a viabilidade

de que outros fatores, como variações genéticas ou influências de fatores ambientais, efetuem um papel mais primordial. Isso desperta a necessidade de um enfoque em pesquisas mais abrangentes que considerem múltiplos fatores, abrangendo aspectos neuroquímicos, genéticos e ambientais, para compreender inteiramente quais os mecanismos subjacentes à resistência pelo tratamento.^{16, 17}

Outrossim, a análise post-mortem de tecidos cerebrais de pacientes portadores de esquizofrenia realça e comprova de que modo as alterações epigenéticas têm a capacidade de exercer um papel crucial no decurso dos sintomas dessa doença complexa. Essas alterações exteriorizam a maneira com que fatores ambientais têm o poder de influência sob expressão genética de forma com que contribuam para o desenvolvimento e progressão da esquizofrenia. Além disso, o estudo preconiza o uso de tecidos periféricos para a identificação e definição de biomarcadores epigenômicos, que tem o potencial de prover compreensão e percepções valiosas acerca de eventos retroativos associados à doença. Esses biomarcadores, não apenas contribuem com o esclarecimento dos mecanismos a respeito da esquizofrenia, mas também retratam uma promessa significativa para o avanço de intervenções terapêuticas mais personalizadas, eficazes e satisfatórias, capacitando o tratamento futuro baseado em um entendimento mais profundo dos processos epigenéticos implicados.¹⁸

Para o diagnóstico da esquizofrenia, devem estar presentes dois (ou mais) dos seguintes sintomas por um mês ou menos (se tratados com sucesso): delírios, alucinações ou discurso desorganizado; ou comportamento grosseiramente desorganizado/catatônico; ou sintomas negativos como expressão emocional diminuída ou avolia. Além disso, o funcionamento em áreas importantes como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, devem estar acentuadamente abaixo do nível prévio, e os sinais de perturbação devem persistir por pelo menos seis meses, incluindo um mês de sintomas ativos. O diagnóstico deve excluir transtorno esquizoafetivo e transtornos afetivos com características psicóticas e não deve ser atribuído a substâncias ou condições médicas. Em casos com histórico de transtornos do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico de esquizofrenia é

feito somente se houver delírios ou alucinações proeminentes por pelo menos um mês.¹⁹

As técnicas de neuroimagem desempenham um papel crucial na compreensão da neuropatologia da esquizofrenia, possibilitando observar alterações estruturais, funcionais e neuroquímicas no cérebro. Dentre elas, pode-se dividir em três grandes áreas, neuroimagem estrutural, neuroimagem funcional e neuroimagem com espectroscopia, sendo que, cada uma oferece uma visão única das alterações cerebrais. Para avaliação da estrutura cerebral é utilizada a ressonância magnética estrutural (RM), enquanto a função cerebral é analisada por meio da ressonância magnética funcional (fMRI) e da tomografia por emissão de pósitrons (PET), que auxiliam na identificação de padrões de atividade neuronal. Por fim, a atividade cerebral e a conectividade são avaliadas com o uso da imagem por tensor de difusão (DTI), um método de RMI que produz imagens de tecidos biológicos a partir da taxa de difusão da água, especialmente da substância branca.²⁰

Embora o DSM e a CID não incluam biomarcadores, a neuroimagem oferece insights valiosos sobre as alterações cerebrais associadas ao transtorno. Um método de extrema importância é a morfometria baseada em voxel, usada na fMRI, por exemplo, que contém informações sobre a densidade ou a atividade de tecidos, permitindo uma análise detalhada da estrutura e função cerebral. Esta observação pode ser feita na Figura 1, que revela a comparação entre grupos de esquizofrenia de início precoce, esquizofrenia prodrômica e voluntários sadios utilizando a comparação morfológica baseada em voxel com análise Post hoc, evidenciando que o volume de substância cinzenta do hipocampo, amígdala e caudado foram significativamente menores no grupo de esquizofrenia prodrômica em relação ao grupo controle (pacientes saudáveis).²⁰

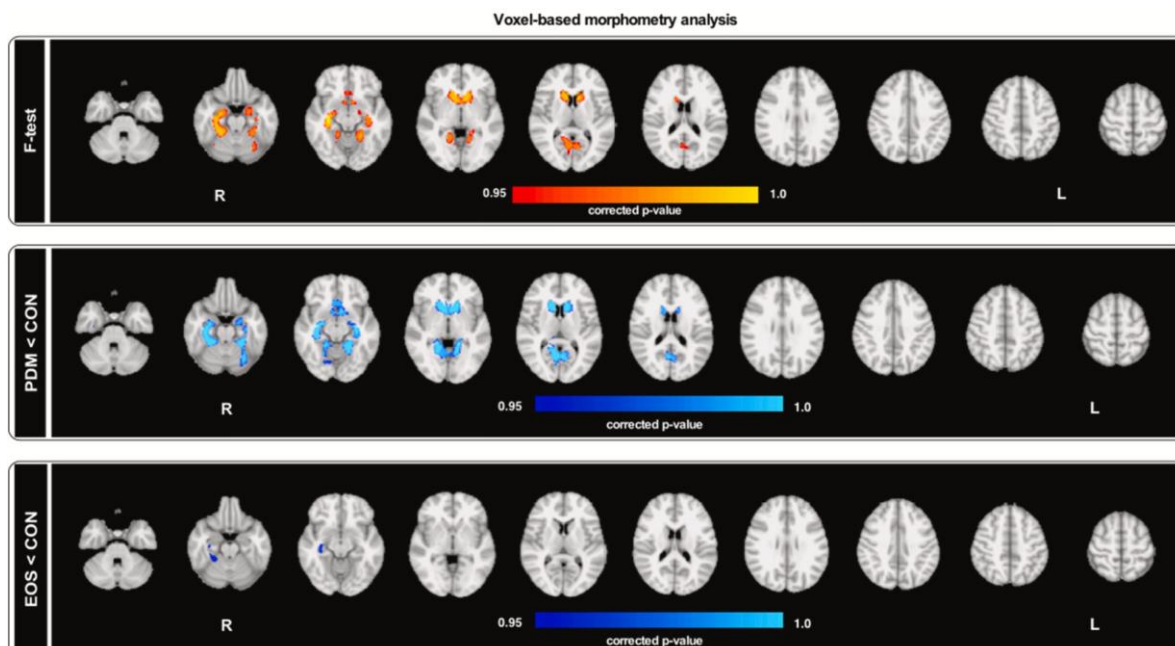


Figura 1. Análise da morfometria baseada em voxel. EOS: Esquizofrenia de início precoce. PDM: Pródromo da esquizofrenia.

Para facilitar a discussão do tema tratado neste trabalho, foi elaborada uma Tabela 1 contendo todos os artigos utilizados na pesquisa. Cada publicação foi organizada em seções que incluem: autoria, título do artigo e as principais informações obtidas em cada estudo.

Tabela 1. Artigos utilizados nesta revisão. Tabela com todos os artigos utilizados para realização desta revisão. Estão divididos em autoria, título do artigo e as principais informações.

AUTORIA	TÍTULO DO ARTIGO	INFORMAÇÕES PRINCIPAIS
Jauhar S.; et al.	<i>Schizophrenia</i>	Mais comum em homens; Sintomas positivos, negativos e comprometimento cognitivo; Aumento dos ventrículos laterais; Tratamento com antipsicóticos bloqueadores de receptores de dopamina e TCC.

Pscheidt S. L.; et al.	<i>Cardiovascular diseases and use of antipsychotics in schizophrenia: a review</i>	O uso de antipsicóticos típicos e atípicos para tratar a esquizofrenia está relacionado a alterações nos níveis de açúcar e lipídios, síndrome metabólica, pressão alta, ganho de peso e problemas cardiovasculares. Estudos mostraram que há subdiagnóstico e subtratamento de doenças crônicas nessa população. A mortalidade por doenças cardiovasculares é consideravelmente maior em pacientes tratados com antipsicóticos em comparação com a população em geral.
Kraguljac N. V.; et al.	<i>Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia</i>	Múltiplos perfis genéticos, neurobiológicos e fenotípicos; Neuroimagem promissora na captura de variações fenotípicas nos alvos moleculares e circuito cerebral; BIOMARCADORES: Indicação da base fisiopatológica da doença, validação de novos tratamentos e previsão de resposta ao tratamento; Biomarcadores na neuroimagem: Hiperatividade dopaminérgica e disfunção no receptor NMDA. Este estudo revisa possíveis biomarcadores de neuroimagem, como hiperatividade dopaminérgica, disfunção do receptor NMDA, entre outros, para ajudar no diagnóstico, tratamento e acompanhamento da esquizofrenia, destacando a necessidade de mais pesquisas nessa área.

van der Pluijm M.; et al.	<i>Glutamate and GABA levels in the anterior cingulate cortex in treatment resistant first episode psychosis patients</i>	Não houve associação dos níveis de glutamato e GABA no primeiro episódio psicótico com resistência ao tratamento.
Wu Q.; et al.	<i>Prefrontal cortical dopamine deficit may cause impaired glucose metabolism in schizophrenia</i>	Déficit dopaminérgico no córtex pré-frontal pode estar associado com desregulação da homeostase glicêmica, podendo ser a causa de intolerância à glicose em pacientes esquizofrênicos.
Stanca S.; et al.	<i>The Cellular Dysfunction of the Brain–Blood Barrier from Endothelial Cells to Astrocytes: The Pathway towards Neurotransmitter Impairment in Schizophrenia</i>	Aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, demonstrada pelo aumento de albumina e imunoglobulinas no LCR, favorece a concentrações aumentadas de moléculas neurotóxicas e neuroativas no cérebro.
Howes O. D.; et al.	<i>Neuroimaging in schizophrenia: an overview of findings and their implications for synaptic changes</i>	Pacientes com esquizofrenia exibem alterações cerebrais significativas, conforme evidenciado por estudos de ressonância magnética estrutural e metabólica; Menores volumes de matéria cinzenta; Redução da espessura cortical; Padrões anormais de girificação; Possível diminuição na densidade sináptica em certas áreas cerebrais na esquizofrenia. No entanto, a generalização dessas descobertas para diferentes grupos de pacientes é limitada devido a lacunas na evidência.

Lin Z.; et al.	<i>Associations between brain abnormalities and common genetic variants for schizophrenia: a narrative review of structural and functional neuroimaging findings</i>	A esquizofrenia é uma doença complexa com origens genéticas ainda não totalmente compreendidas. Estudos de neuroimagem mostram que variantes genéticas comuns estão ligadas a mudanças no cérebro, nas áreas como o córtex frontal, temporal e hipocampo. Essas descobertas têm implicações significativas para diagnóstico e tratamento, mas desafios persistem, como a necessidade de mais amostras, superação de limitações metodológicas e tecnológicas, estudos longitudinais e compreensão das interações gene-ambiente.
McCutcheon R. A.; et al.	<i>Schizophrenia-An Overview</i>	A esquizofrenia é uma condição complexa com causas multifatoriais. A neurociência identificou circuitos cerebrais-chave relacionados a sintomas como alucinações e déficits cognitivos. Tratamentos atuais visam principalmente o receptor de dopamina D2, mas podem causar efeitos colaterais. Novas descobertas sugerem alvos de tratamento adicional para sintomas não bem tratados atualmente.
Kuo S. S.; et al.	<i>Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies</i>	Estudos de ressonância magnética na esquizofrenia revelaram volumes cerebrais menores em média e uma variabilidade aumentada nos volumes intracranianos, especialmente nos ventrículos laterais e terceiro. Isso destaca a importância de uma análise mais detalhada dos volumes cerebrais, particularmente dos ventrículos, para uma melhor compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia.

Howes D.; et al.	O. <i>Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance</i>	A neurociência identificou importantes refinamentos no desenvolvimento normal das sinapses e no equilíbrio entre excitação e inibição cortical, além de revelar marcadores de densidade sináptica reduzida em pacientes com esquizofrenia. Descobertas genéticas também apontam para variantes associadas à sinalização do GABA e glutamatérgica, bem como aos processos neurodesenvolvimentais na esquizofrenia. O desequilíbrio cortical E/I, combinado com disfunção dopaminérgica, está na raiz dos sintomas psicóticos. A superpodação de sinapses, incluindo entradas glutamatérgicas para interneurônios corticais frontais, pode desregular o equilíbrio E/I, contribuindo para sintomas cognitivos e negativos. Além disso, esse desequilíbrio pode desinibir projeções excitatórias do córtex frontal, afetando neurônios dopaminérgicos mesoestriatais e resultando em disfunção dopaminérgica e sintomas psicóticos. Essa abordagem integrada não só ajuda a entender a epidemiologia e a apresentação clínica da esquizofrenia, mas também identificar novos alvos para tratamento e prevenção.
Edgar J. C.; et al.	<i>Magnetoencephalography for Schizophrenia</i>	Transtorno mental crônico; Distúrbios no pensamento, percepção e comportamento; Etiologia: Fatores ambientais + genéticos; Cerca de metade dos indivíduos diagnosticados com esquizofrenia apresentam comprometimento ao longo da vida.

Khavari B.; et al.	<i>Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers</i>	A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave que causa incapacidade em jovens com forte componente genético, embora fatores ambientais também desempenham um papel importante em seu desenvolvimento. Exploram-se as marcas epigenéticas, como a metilação do DNA e a modificação de histonas, juntamente com mediadores emergentes de RNA, como miRNAs e lncRNAs, e seu potencial na fisiopatologia da esquizofrenia. A análise post-mortem de tecido cerebral destaca sua relevância. Além disso, considera-se a aplicação de tecidos periféricos para a descoberta de biomarcadores epigenômicos na esquizofrenia. Esses biomarcadores podem informar sobre eventos passados e orientar o tratamento futuro.
Hung C. C.; et al.	<i>Cystine/Glutamate Antiporter in Schizophrenia: From Molecular Mechanism to Novel Biomarker and Treatment</i>	O glutamato, um neurotransmissor excitatório, desempenha um papel crucial na patogênese da esquizofrenia, sugerindo novas direções no desenvolvimento de medicamentos para a doença. O sistema antiporter cistina/glutamato xc- está envolvido na regulação da liberação de glutamato, e pacientes com esquizofrenia mostram downregulation de suas subunidades. Estudos sobre esse sistema desde os anos 1980 compilam suas características biológicas, funcionais e farmacológicas. Essas descobertas têm potencial para melhorar a compreensão da esquizofrenia e para

		o desenvolvimento de biomarcadores e tratamentos inovadores.
Merritt K.; et al.	<i>Variability and magnitude of brain glutamate levels in schizophrenia: a meta and mega-analysis</i>	Investigar a variabilidade das medidas de glutamato em pacientes com esquizofrenia em comparação com controles. Maior variabilidade nos metabólitos glutamatérgicos em várias regiões cerebrais, especialmente no córtex frontal medial, córtex pré-frontal dorsolateral e tálamo. A meta-análise das diferenças médias revelou níveis mais baixos de glutamato no córtex frontal medial, níveis mais altos de glutamina no tálamo e maiores níveis de Glx no gânglio basal em pacientes em comparação com controles.
Faden J.; et al.	<i>Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations</i>	A esquizofrenia afeta cerca de 1% da população mundial e apresenta sintomas positivos, negativos e cognitivos. Existem diversas causas ambientais e fisiopatológicas envolvendo diferentes neurotransmissores e circuitos cerebrais. O tratamento atual envolve principalmente antagonistas dos receptores de dopamina, eficazes nos sintomas positivos, mas menos nos negativos e cognitivos. Estão em estudo medicamentos não dopaminérgicos. Tratamentos psicossociais complementam a terapia medicamentosa.

Howes D.; et al.	O.	<i>Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments</i>	A esquizofrenia causa incapacidade global e o tratamento atual, focado no bloqueio do receptor de dopamina D2, é limitado. Evidências neurobiológicas mostram alterações neurotransmissoras no gânglio basal e córtex frontal, ligadas à disfunção dos circuitos cerebrais e sintomas psicóticos. Isso aponta para a necessidade de novas abordagens terapêuticas.
Wen D.; et al.		<i>Abnormality of subcortical volume and resting functional connectivity in adolescents with early-onset and prodromal schizophrenia</i>	A estrutura e função cerebral estão anormais na EOS e PDS, com as anomalias concentradas principalmente no sistema límbico, incluindo o hipocampo, amígdala, núcleo caudado, giro do cíngulo e precúneo. Esses achados fornecem uma nova direção para a intervenção precoce e melhoria do prognóstico de pacientes com esquizofrenia.
Shukla K.; et al.	D.	<i>Anterior Cingulate Glutamate and GABA Associations on Functional Connectivity in Schizophrenia</i>	A investigação é um dos primeiros estudos a examinar as conexões entre conectividade funcional e os níveis de glutamato e GABA na esquizofrenia (SCZ). Os resultados indicam que o glutamato e o GABA desempenham um papel importante na modulação da conectividade funcional no cérebro saudável. A ausência de correlações de glutamato e GABA em áreas onde a SCZ mostrou conectividade funcional significativamente reduzida pode sugerir que essa relação químico-funcional está interrompida na SCZ.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características típicas da esquizofrenia abrangem uma diversidade de disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais, embora não haja um sintoma patognomônico. A condição está fortemente ligada a disfunções sociais e ocupacionais significativas. Estatísticas evidenciam que cerca de 5 a 6% dos pacientes com esquizofrenia tem o suicídio consumado, enquanto aproximadamente 20% apresentam pelo menos uma tentativa.

A fim de estabelecer as alterações neurobiológicas entre um cérebro considerado saudável e outro portador da esquizofrenia é indispensável o uso da neuroimagem como principal ferramenta utilizada, já que esta é promissora na captura de variações fenotípicas nos alvos moleculares e no circuito cerebral. Desta forma, torna-se possível identificar os biomarcadores que são a base fisiopatológica da doença, ou seja, as alterações neurofuncionais que ocorrem no cérebro do paciente acometido.

REFERÊNCIAS

1. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2019 Oct 30;77(2).
2. Faden J, Citrome L. Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations. *Medical Clinics of North America*. 2023 Jan;107(1):61–72.
3. Edgar JC, Guha A, Miller GA. Magnetoencephalography for Schizophrenia. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2020 May;30(2):205–16.
4. Pscheidt SL, Zardeto HN, Sá Junior AR de, Schneider IJC. Doenças cardiovasculares e uso de antipsicóticos na esquizofrenia: uma revisão. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2022 Jul;71(3):253–72.
5. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):473-486. Epub 2022 Jan 28. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X
6. Kraguljac NV, McDonald WM, Widge AS, Rodriguez CI, Tohen M, Nemeroff CB. Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2021 Jan 5;178(6). doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030340.
7. Howes OD, Cummings C, Chapman GE, Shatalina E. Neuroimaging in schizophrenia: an overview of findings and their implications for synaptic changes. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Nov 19;48(1). doi: 10.1038/s41386-022-01426-x
8. Hung CC, Lin CH, Lane HY. Cystine/Glutamate Antiporter in Schizophrenia: From Molecular Mechanism to Novel Biomarker and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Sep 8;22(18):9718–8.
9. Merritt K, McCutcheon RA, Aleman A, Ashley S, Beck K, Block W, et al. Variability and magnitude of brain glutamate levels in schizophrenia: a meta and mega-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2023 Feb 17;28(5):2039–48.
10. Lin Z, Long Y, Wu Z, Xiang Z, Ju Y, Liu Z. Associations between brain abnormalities and common genetic variants for schizophrenia: a narrative review of structural and functional neuroimaging findings. *Annals of Palliative Medicine*. 2021 Sep;10(9):10031–52.

11. Howes OD, Shatalina E. Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance. *Biological Psychiatry*. 2022 Jun;92(6):501–13.
12. Howes OD, Bukala BR, Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. *Nature Reviews Neurology*. 2024;20(1):22–35. doi: 10.1038/s41582-023-00904-0.
13. Kuo SS, Pogue-Geile MF. Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019 Mar;98:85–94.
14. Wu Q, Long Y, Peng X, Song C, Xiao J, Wang X, et al. Prefrontal cortical dopamine deficit may cause impaired glucose metabolism in schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 2024 Feb 6;14(1):1–10.
15. Stanca S, Rossetti M, Bokulic Panichi L, Bongioanni P. The cellular dysfunction of the brain-blood barrier from endothelial cells to astrocytes: The pathway towards neurotransmitter impairment in schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jan 19;25(2):1250–0.
16. van der Pluijm M, Alting M, Schrantee A, Edden RAE, Booij J, de Haan L, et al. Glutamate and GABA levels in the anterior cingulate cortex in treatment resistant first episode psychosis patients. *Schizophrenia research*. 2024 Feb;264:471–8.
17. Shukla DK, Wijtenburg SA, Chen H, Chiappelli JJ, Kochunov P, Hong LE, et al. Anterior Cingulate Glutamate and GABA Associations on Functional Connectivity in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2019 Apr 25;45(3):647–58.
18. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic dysregulation in schizophrenia: In search of disease etiology and biomarkers. *Cells*. 2020;9(8):1837.
19. American Psychiatric Association. *DSM-5 TM guidebook the essential companion to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
20. Wen D, Wang J, Yao G, Liu S, Li X, Li J, et al. Abnormality of subcortical volume and resting functional connectivity in adolescents with early-onset and prodromal schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2021 Aug 1;140:282–8.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Desafios para a prevenção da sífilis congênita durante o pré-natal: Uma revisão de literatura” realizado pela aluna Jéssica Alves de Castro Silveira está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Ma. Marcela Maria Pandolfi

Assinatura do Orientador do Trabalho

Jéssica Alves de Castro Silveira

**DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA
DURANTE O PRÉ-NATAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

São Paulo

2024

DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA DURANTE O PRÉ-NATAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade Santo
Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador(a) Prof. Ma. Marcela Maria Pandolfi

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

S586d

Silveira, Jéssica Alves de Castro

Desafios para a prevenção da sífilis congênita durante o pré-natal:
Uma revisão de literatura / Jéssica Alves de Castro Silveira. – São
Paulo, 2024.

22 p. : P&B

Orientador: Profa. Me. Marcela Maria Pandolfi.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo
Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Sífilis congênita. 2. Prevenção. 3. Pré-natal. I. Pandolfi, Marcela
Maria. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.9513

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO DE SÍFILIS CONGÊNITA DURANTE O PRÉ-NATAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Ma. Marcela Maria Pandolfi.

São Paulo, 22 de Novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Ma. Marcela Maria Pandolfi

Orientador

Prof. Dra. Renata Tonhosolo

Avaliador

Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise

Avaliador

Conceito Final _____

Jéssica Alves de Castro Silveira, Marcela Maria Pandolfi. Desafios para a prevenção de Sífilis Congênita durante o pré-natal: Uma revisão de literatura. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria *Treponema pallidum*. A transmissão dessa infecção pode ser por contato sexual ou transmissão vertical. O diagnóstico da sífilis envolve testes sorológicos e diretos, com destaque para os testes não treponêmicos (TNT) e treponêmicos (TT). A detecção precoce da infecção durante o pré-natal é essencial para a prevenção da sífilis congênita, sendo recomendado o rastreamento de todas as gestantes no início da gravidez. O tratamento adequado com Penicilina Benzatina durante a gravidez reduz consideravelmente o risco de transmissão transplacentária. **OBJETIVO:** Identificar as dificuldades encontradas no pré-natal para o diagnóstico e tratamento da sífilis durante a gestação, com foco na prevenção da sífilis congênita e na redução da morbimortalidade. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com trabalhos publicados entre 2013-2023, em português e inglês, nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Revistas eletrônicas. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram selecionados 9 artigos, 3 foram excluídos por não cumprirem os critérios de seleção. A sífilis adquirida pode ser dividida em algumas fases de evolução da infecção: Sífilis primária, Sífilis secundária, Sífilis Latente precoce, Sífilis Latente Tardia e Sífilis Terciária. Durante a gestação, caso a gestante não seja diagnosticada ou não tratada adequadamente, existem grandes probabilidades de transmissão vertical de sífilis, chamada de Sífilis Congênita. Mesmo sendo uma infecção curável, os casos ainda continuam altos devido a alguns fatores elencados neste trabalho, são eles: ausência de pré-natal adequado, início tardio do pré-natal, reinfecção pela ausência/inadequação do tratamento do parceiro sexual, perfil socioeconômico vulnerável das gestantes, baixa escolaridade, ausência de flexibilidade do trabalho das gestantes para comparecer a consultas de pré-natal, escassez de testes rápidos de sífilis nas Unidades Básicas de Saúde, equipes de saúde despreparadas para informar a família perante essa infecção e suas consequências para o feto. **CONCLUSÃO:** É essencial que todas as gestantes recebam os devidos cuidados do pré-natal e exames de sífilis para detecção precoce da infecção. Todas as mulheres grávidas que receberem o diagnóstico de sífilis adquirida devem receber o tratamento rápido e adequado, bem como seus parceiros sexuais. Por fim, a educação à saúde deve ser de responsabilidade dos profissionais que realizam o pré-natal para informar à paciente sobre os riscos da infecção tanto da gestante quanto ao feto e salientar a importância do tratamento adequado do parceiro sexual, com o intuito de prevenir a reinfecção.

Palavras-chave: Sífilis congênita. Prevenção. Pré-natal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Syphilis is a sexually transmitted infection (STI) caused by the bacterium *Treponema pallidum*. This infection can be transmitted through sexual contact or vertical transmission. The diagnosis of syphilis involves serological and direct tests, with emphasis on non-treponemal (TNT) and treponemal (TT) tests. Early detection of the infection during prenatal care is essential for the prevention of congenital syphilis, and screening of all pregnant women is recommended at the beginning of pregnancy. Adequate treatment with Benzathine Penicillin during pregnancy considerably reduces the risk of transplacental transmission.

OBJECTIVE: To identify the difficulties encountered in prenatal care for the diagnosis and treatment of syphilis during pregnancy, with a focus on the prevention of congenital syphilis and the reduction of morbidity and mortality.

METHODOLOGY: This is an integrative literature review, with works published between 2013-2023, in Portuguese and English, in the MEDLINE, LILACS and electronic journals databases.

RESULTS AND DISCUSSION: Nine articles were selected, 3 were excluded for not meeting the selection criteria. Acquired syphilis can be divided into some phases of infection evolution: primary syphilis, secondary syphilis, early latent syphilis, late latent syphilis and tertiary syphilis. During pregnancy, if the pregnant woman is not diagnosed or not treated properly, there is a high probability of vertical transmission of syphilis, called congenital syphilis. Even though it is a curable infection, the number of cases remains high due to some factors listed in this study, which are: lack of adequate prenatal care, late start of prenatal care, reinfection due to lack of/inadequate treatment of the sexual partner, vulnerable socioeconomic profile of pregnant women, low level of education, lack of flexibility in the work of pregnant women to attend prenatal consultations, shortage of rapid syphilis tests in Basic Health Units, health teams unprepared to inform the family about this infection and its consequences for the fetus.

CONCLUSION: It is essential that all pregnant women receive appropriate prenatal care and syphilis tests for early detection of the infection. All pregnant women diagnosed with acquired syphilis should receive prompt and appropriate treatment, as should their sexual partners. Finally, health education should be the responsibility of professionals who provide prenatal care to inform patients about the risks of infection for both the pregnant woman and the fetus and to emphasize the importance of adequate treatment for the sexual partner, in order to prevent reinfection.

Keywords: Congenital syphilis. Prevention. Prenatal care.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS	13
4 DISCUSSÃO	17
4.1 A IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO DE SÍFILIS EM GESTANTES DURANTE O PRÉ-NATAL.....	18
4.2 AS CONSEQUÊNCIAS DA SÍFILIS NÃO TRATADA.....	19
4.3 O TRATAMENTO DOS PARCEIROS.....	19
4.4 PERFIL SOCIOECONÔMICO DAS GESTANTES INFECTADAS.....	21
4.5 PRINCIPAIS DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO	21
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24

DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA DURANTE O PRÉ-NATAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SILVEIRA, Jéssica Alves de Castro¹

PANDOLFI, Marcela Maria²

RESUMO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria *Treponema pallidum*. A transmissão dessa infecção pode ser por contato sexual ou transmissão vertical. O diagnóstico da sífilis envolve testes sorológicos e diretos, com destaque para os testes não treponêmicos (TNT) e treponêmicos (TT). A detecção precoce da infecção durante o pré-natal é essencial para a prevenção da sífilis congênita, sendo recomendado o rastreamento de todas as gestantes no início da gravidez. O tratamento adequado com Penicilina Benzatina durante a gravidez reduz consideravelmente o risco de transmissão transplacentária. O objetivo deste trabalho é identificar as dificuldades encontradas no pré-natal para o diagnóstico e tratamento da sífilis durante a gestação, com foco na prevenção da sífilis congênita e na redução da morbimortalidade. Este presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com trabalhos publicados entre 2013-2023, em português e inglês, nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Revistas eletrônicas. Foram selecionados 9 artigos, 3 foram excluídos por não cumprirem os critérios de seleção. A sífilis adquirida pode ser dividida em algumas fases de evolução da infecção: Sífilis primária, Sífilis secundária, Sífilis Latente precoce, Sífilis Latente Tardia e Sífilis Terciária. Durante a gestação, caso a gestante não seja diagnosticada ou não tratada adequadamente, existem grandes probabilidades de transmissão vertical de sífilis, chamada de Sífilis Congênita. Mesmo sendo uma infecção curável, os casos ainda continuam altos devido a alguns fatores elencados neste trabalho, são eles: ausência de pré-natal adequado, início tardio do pré-natal, reinfecção pela ausência/inadequação do tratamento do parceiro sexual, perfil socioeconômico vulnerável das gestantes, baixa escolaridade, ausência de flexibilidade do trabalhos das gestantes para comparecer a consultas de pré-natal, escassez de testes rápidos de sífilis nas Unidades Básicas de Saúde, equipes de saúde despreparadas para informar a família perante essa infecção e suas consequências para o feto. Portanto, é essencial que todas as gestantes recebam os devidos cuidados do pré-natal e exames de sífilis para detecção precoce da infecção. Todas as mulheres grávidas que receberem o diagnóstico de sífilis adquirida devem receber o tratamento rápido e adequado, bem como seus parceiros sexuais. Por fim, a educação à saúde deve ser de responsabilidade dos profissionais que realizam o pré-natal para informar à paciente sobre os riscos da infecção tanto da gestante quanto ao feto e salientar a importância do tratamento adequado do parceiro sexual, com o intuito de prevenir a reinfecção.

Palavras-chave: Sífilis congênita. Prevenção. Pré-natal.

ABSTRACT

Syphilis is a sexually transmitted infection (STI) caused by the bacterium *Treponema pallidum*. This infection can be transmitted through sexual contact or vertical

transmission. The diagnosis of syphilis involves serological and direct tests, with emphasis on non-treponemal (TNT) and treponemal (TT) tests. Early detection of the infection during prenatal care is essential for the prevention of congenital syphilis, and screening of all pregnant women is recommended at the beginning of pregnancy. Adequate treatment with Benzathine Penicillin during pregnancy considerably reduces the risk of transplacental transmission. The objective of this study is to identify the difficulties encountered in prenatal care for the diagnosis and treatment of syphilis during pregnancy, with a focus on the prevention of congenital syphilis and the reduction of morbidity and mortality. This study is an integrative literature review of studies published between 2013 and 2023, in Portuguese and English, in the MEDLINE, LILACS and electronic journals databases. Nine articles were selected, three of which were excluded for not meeting the selection criteria. Acquired syphilis can be divided into several stages of infection progression: primary syphilis, secondary syphilis, early latent syphilis, late latent syphilis and tertiary syphilis. During pregnancy, if the pregnant woman is not diagnosed or not treated properly, there is a high probability of vertical transmission of syphilis, called congenital syphilis. Even though it is a curable infection, the number of cases remains high due to some factors listed in this study, which are: lack of adequate prenatal care, late start of prenatal care, reinfection due to lack of/inadequate treatment of the sexual partner, vulnerable socioeconomic profile of pregnant women, low level of education, lack of flexibility in the work of pregnant women to attend prenatal consultations, shortage of rapid syphilis tests in Basic Health Units, health teams unprepared to inform the family about this infection and its consequences for the fetus. Therefore, it is essential that all pregnant women receive proper prenatal care and syphilis tests for early detection of the infection. All pregnant women diagnosed with acquired syphilis should receive prompt and appropriate treatment, as should their sexual partners. Finally, health education should be the responsibility of professionals who provide prenatal care to inform patients about the risks of infection for both the pregnant woman and the fetus and to emphasize the importance of adequate treatment for the sexual partner, in order to prevent reinfection.

Keywords: Congenital syphilis. Prevention. Prenatal care.

¹ Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. pjessica2@estudante.unisa.br

² Professor Orientador. Mestra, Universidade Santo Amaro-SP. mpandolfi@prof.unisa.br

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) sistêmica, crônica e curável causada pelo agente etiológico *Treponema pallidum*, uma bactéria espiroqueta gram-negativa exclusiva do ser humano. Sua transmissão ocorre por meio de relações sexuais desprotegidas, transfusão de sangue contaminado ou transmissão vertical (da mãe infectada para o bebê durante a gestação ou o parto) A

Essa IST é de notificação compulsória no Brasil, sendo uma das IST's mais comuns globalmente, acometendo cerca de 8 milhões de casos por ano, sendo uma das principais causas de morte fetal evitável em todo o mundo, principalmente nas Américas². Já no cenário nacional, em 2023 foram registrados quase 250.000 casos de sífilis adquirida, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e mais de 25.000 casos de sífilis congênita em todo o país.^{3,4}

A sífilis adquirida se divide em algumas fases de acordo com a história natural da doença, como sífilis primária, sífilis latente (precoce e tardia), sífilis secundária, e sífilis terciária. Na sífilis primária ocorre uma ferida, geralmente única, conhecida como “cancro duro”, localizada no local de entrada da bactéria (pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus, boca ou outros locais da pele). É uma ferida rica em bactérias indolor, não acompanha prurido ou material purulento e desaparece sozinha, independente do tratamento. Na sífilis latente precoce (até um ano de infecção) e na sífilis latente tardia (após um ano de infecção) ambas possuem ausência de sinais e sintomas. Na sífilis secundária podem surgir manchas no corpo, geralmente sem prurido, incluindo palmas das mãos e plantas dos pés. Alguns sinais e sintomas podem acompanhar essa fase, como febre, mal-estar, dor de cabeça e ínguas pelo corpo. Por fim, a sífilis terciária pode surgir até 40 anos após a infecção com sintomatologia principal de lesões cutâneas, ósseas, cardiovasculares e neurológicas, podendo levar o indivíduo à morte.⁵

Quando se diz respeito à sífilis congênita, trata-se da transmissão da mãe infectada para o feto durante a gravidez, via transplacentária, ou no momento do parto, por contato direto com a lesão sifilítica, ocorrendo por falha da adesão ao diagnóstico e tratamento ou até mesmo inexistência dos mesmos, o que pode ocasionar em sequelas precoces e tardias. Os sinais e sintomas das sequelas precoces de sífilis congênita podem ocasionar acometimento renal e hepático; lesões mucocutâneas, como exantema macular e bolhas, acometimento oftalmológico, como coriorretinite e uveíte; alterações hematológicas, ósseas e neurológicas; rinite persistente (mucossanguinolenta). Na sífilis tardia, os sinais presentes são nariz em sela, dentes de Hutchinson, fissuras periorais, articulação de Clutton, tibia em sabre, escápulas aladas, atraso mental, surdez e hidrocefalia.⁶ Ademais, algumas intercorrências são comuns ao feto, tais como aborto e prematuridade. Segundo o Ministério da Saúde,

recomenda-se que seja ofertado a toda gestante o teste de infecção de sífilis na primeira consulta pré-natal, preferencialmente no primeiro trimestre da gravidez, sendo iniciado o tratamento após um teste reagente. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza testes treponêmicos e não treponêmicos para detecção de sífilis adquirida, sendo que no teste rápido de sífilis o resultado sai em até 30 minutos.⁵

Os métodos diagnósticos de sífilis adquirida e congênita são divididos em exames diretos e testes imunológicos. Os exames diretos são os testes que realizam a pesquisa de *T. pallidum* em amostras coletadas diretamente das lesões sifilíticas. Já os testes imunológicos/sorológicos são os métodos mais utilizados na rotina clínica, úteis para o rastreio de indivíduos assintomáticos e para o diagnóstico de pacientes com sinais e sintomas sugestivos de sífilis. Esses testes sorológicos são divididos em testes não treponêmicos (TNT) e testes treponêmicos (TT). Os TNT são aqueles que mensuram imunoglobulinas (IgM e IgG) produzidas pelo sistema imunológico em resposta ao material liberado pelas bactérias e/ou pela célula hospedeira danificada pela infecção. Além do uso para o diagnóstico, os TNT podem ser utilizados para o monitoramento da resposta ao tratamento e para o controle de cura da doença, visto que, após o tratamento, os títulos declinam e, na maioria dos indivíduos imunocompetentes, tornam-se não reativos em seis meses. Já os TT detectam anticorpos específicos produzidos contra os antígenos de *T. pallidum* e podem ser úteis para detectar sífilis recente que passou despercebida aos TNT.^{5,7}

Em relação ao tratamento da infecção é necessária a aplicação de Penicilina benzatina, sendo o medicamento de primeira escolha para erradicação do agente etiológico. As doses dessa medicação dependem do estágio em que a infecção se encontra, que variam de 2.400.000 UI a 7.200.000 UI. Caso não seja possível sua aplicação devido a alergia, deve ser realizada a dessensibilização para que seja possível sua aplicação, uma vez que a droga é a única capaz de atravessar a barreira hematoplacentária e tratar o feto. Vale ressaltar que o acompanhamento da evolução da doença e do tratamento é feito com sorologia mensal de VDRL através de posterior declínio de titulação (teste não treponêmico).^{1,5}

Dessa forma, o objetivo geral deste trabalho é identificar as dificuldades apresentadas durante o pré-natal para o diagnóstico e tratamento da sífilis na gestação e, conseqüentemente, prevenir a sífilis congênita e morbimortalidade.

2 METODOLOGIA

O presente estudo descritivo consiste em uma revisão integrativa de literatura, baseado na análise de artigos científicos publicados entre 2013 e 2023, em inglês e português, nas bases de dados PubMed, Scielo, MedLine, Revistas eletrônicas e portais oficiais do Ministério da Saúde. Para isso, foram realizadas buscas na Biblioteca Virtual de Saúde de acordo com os descritores “Prevenção”, “Sífilis congênita”, “Desafios”, e “Pré-natal” juntamente com os operadores booleanos.

Os artigos selecionados foram organizados e analisados em uma tabela bibliométrica com os seguintes dados: Título, Ano de publicação, Autores, Local de publicação, Método e Conclusão. Para esse estudo, as partes dos artigos selecionados foram analisadas sob aspecto criterioso principalmente no que tange aos resultados/discussão e conclusão dos artigos científicos.

Este estudo não necessitou de procedimentos éticos em pesquisa, pois não envolveu seres humanos em sua execução.

3 RESULTADOS

A busca através dos descritores e filtros definidos na BVS encontrou 9 artigos disponíveis, que atendiam aos descritores definidos. Desses, três estudos foram excluídos por não estarem disponíveis de forma gratuita. Portanto, com base nos critérios de seleção definidos, foram incluídos 6 estudos. A análise dos artigos selecionados está descrita a seguir.

Quadro 1 - Descrição dos artigos encontrados

Título	Ano de publicação	Autores	Local de publicação	Método	Conclusão
Challenges and outcomes of implementing a national syphilis follow-up system for the elimination of congenital syphilis in	2023	Delvaux, Thérèse; Ouk, Vichea; Samreth, Sovannarith; Yos, Socheata; Tep, Romain;	MEDLINE	Um estudo operacional, usando dados quantitativos coletados por meio de um sistema de acompanham	Os testes de sífilis e o tratamento adequado permaneceram abaixo das metas de eliminação no

Cambodia: a mixed-methods study.		Pall, Chamroen; Keo, Vannak; Deng, Serongkea; Khin Cho, Win Htin; Hul, Sivantha; Chhorn, Somnang; Tuot, Sovannary; Kim, Rattana.		ento (dados de coorte) e dados qualitativos transversais, foi conduzido no Camboja entre 2019 e 2020	Camboja. As principais barreiras se referem ao acesso ao sistema de saúde, a disponibilidade e dos testes, a falta de preparo da equipe profissional para tratar o bebê, os efeitos colaterais das medicações e o não tratamento dos parceiros.
A New Call to Action to Combat an Old Nemesis: Addressing Rising Congenital Syphilis Rates in the United States.	2021	Machefsky, Aliza M; Loosier, Penny S; Cramer, Ryan; Bowen, Virginia B; Kersh, Ellen N; Tao, Guoyu; Gift, Thomas L; Hogben, Matthew; Carry, Monique; Ludovic, Jennifer A; Thorpe, Phoebe; Bachmann, Laura H.	MEDLINE	Estudo qualitativo e bibliográfico.	As questões que envolvem a CS são multifatoriais e as soluções não são simples. Elas tocam em níveis sociais e individuais e precisam ser abordadas por vários setores. Os provedores de assistência médica devem estar familiarizados com os requisitos de teste e estar atentos às taxas de sífilis em sua comunidade.
Increase in congenital syphilis cases and challenges in prevention in Japan, 2016-2017.	2021	Kanai, Mizue; Arima, Yuzo; Shimada, Tomoe; Hori, Narumi; Yamagishi, Takuya; Sunagawa, Tomimasa;	MEDLINE	Estudo de série de casos para descrever as características de pacientes com SC e suas mães.	Aumentar a conscientização sobre a prevenção da sífilis durante a gravidez, o teste do parceiro e considerar

		Tada, Yuki; Takahashi, Takuri; Ohnishi, Makoto; Matsui, Tamano; Oishi, Kazunori.			testes adicionais de sífilis no terceiro trimestre da gravidez durante períodos de maior prevalência de sífilis é imperativo.
O perfil de nascidos vivos com sífilis congênita precoce na adesão à terapêutica de seguimento / The profile of living bords with precious congenital syphilis in adherence to follow- up therapy	2017	Tertuliano, Gisele Cristina; Portal, Michelle Almeida de Souza.	Coleciona SUS (Brasil), CONASS, SES-RS	Tratou-se de uma pesquisa quantitativa, transversal, desenvolvida no município de Cachoeirinha (RS). Foram avaliadas 16 casos de acompanham ento durante o período de março a maio de 2018;	A eliminação da sífilis congênita depende da qualificação na assistência à saúde, portanto, a educação permanente dos profissionais em saúde envolvidos no cuidado pré- natal deve ser estimulada, a fim de promover o diagnóstico precoce, tratamento adequado e acompanham ento dos pacientes, para alcançar o objetivo de prevenir a sífilis congênita.
Syphilis ascendant: a brief history and modern trends.	2016	Willeford, Wesley G; Bachmann, Laura H.	MEDLINE	Revisão da literatura	Numerosos desafios estão à frente da saúde pública na tentativa de dobrar a curva do aumento ascendente da sífilis. Para combater adequadamen te essa

					infecção, será necessário fornecer financiamento suficiente aos departamentos de saúde pública, acesso adequado aos recursos de saúde para permitir a triagem necessária dos pacientes, e os profissionais de cuidados primários precisarão se envolver completamente com seus pacientes para entender suas práticas sexuais e oferecer as intervenções necessárias.
Desafíos en la prevención de la transmisión madre-hijo de VIH y sífilis en el Conurbano bonaerense: un estudio cualitativo / Challenges in preventing mother-to-child transmission of HIV and syphilis in suburban Buenos Aires: a qualitative study	2013	Siegel, Eva Laura; Vazquez, Mariana.	LILACS	Foram realizadas entrevistas semiestruturadas com profissionais de hospitais públicos da periferia de Buenos Aires. Foram analisadas as percepções de risco das gestantes para HIV e sífilis	a falta de aconselhamento pré e pós-teste, as expectativas das pacientes gestantes e o tabu em relação a temas considerados pessoais, a falta de padronização dos exames, informalidade das estratégias preventivas são os principais desafios para a prevenção de sífilis congênita.

Fonte: Autoria própria, 2024.

4 DISCUSSÃO

A sífilis adquirida é uma infecção sexualmente transmissível por meio da bactéria conhecida como *Treponema pallidum*, podendo ser facilmente detectada por meio de testes treponêmicos e não treponêmicos, o que inclui também os testes rápidos. A história natural da doença é de forma lenta, podendo variar com períodos sintomáticos e assintomáticos. Quando não é tratada corretamente na fase primária da doença, pode evoluir para outras fases da doença, como sífilis secundária, sífilis latente precoce e tardia e sífilis terciária. (BRASIL, 2023)¹. Durante o pré-natal da gestante, segundo o protocolo do Ministério da Saúde, a detecção de sífilis ocorre por meio de testes laboratoriais no início da gravidez e no início do terceiro trimestre, justamente para diagnosticar e realizar o tratamento correto com Penicilina Benzatina com o objetivo de evitar a transmissão vertical. Caso a gestante não seja diagnosticada ou não realize o tratamento corretamente, a probabilidade de sífilis congênita é alta, cerca de 70 a 100% nas fases primária e secundária da doença, reduzindo-se para aproximadamente 30% nas fases tardias da infecção materna (latente tardia e terciária).⁸

Mesmo sendo uma infecção curável, a prevalência e incidência de sífilis adquirida e congênita continuam altas. Segundo o DATASUS, departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil, o número total de casos de sífilis congênita notificados no Brasil em 2023 foi de 24.468, sendo que 42% dos casos notificados eram da região Sudeste.⁹

Diante da análise dos artigos, observou-se que existe uma grande lacuna na detecção de sífilis durante o pré-natal. No que se refere à assistência durante o pré-natal, mulheres com transmissão vertical da infecção (sífilis congênita) apresentaram início mais tardio da assistência pré-natal, sendo que os melhores resultados obtidos quando o tratamento ocorre entre a 24^a e 28^a semana gestacional, menor proporção de número adequado de consultas, menor realização de uma ou duas sorologias para sífilis e menor registro de sorologias reagentes no cartão de pré-natal.¹⁰

Ademais, também foi observado que existem altas taxas de reinfecção devido à ausência de tratamento do parceiro ou tratamento inadequado. Sobre isso, quando a gestante é detectada com sífilis adquirida, o parceiro também deve fazer o teste rápido e realizar o tratamento corretamente em caso de infecção reagente para sífilis. No entanto, são vários os fatores que impedem que o acesso do parceiro ao diagnóstico ou ao tratamento sejam realizados.¹¹

Nos casos em que o tratamento de primeira linha, atualmente realizado com a penicilina benzatina, não puder ser realizado, o recém-nascido deve ser tratado para sífilis congênita antes do resultado dos testes de detecção. Essa é uma das estratégias preconizadas na prevenção das complicações da doença, mas as taxas de realização dessa regra são ínfimas. Além disso, a carência de padronização do tratamento em território nacional, bem como a complexidade dos protocolos de investigação e interpretação dos exames diagnósticos também configuram importantes barreiras à prevenção.¹²

4.1 A IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO DE SÍFILIS EM GESTANTES DURANTE O PRÉ-NATAL

Uma vez identificada a latência da sífilis durante a gestação, é mandatório realizar o tratamento no mínimo com 30 dias de antecedência ao parto. Ao realizar o tratamento no tempo correto, com a dose ideal de penicilina benzatina, que varia de 2.400.000 UI a 7.200.000 UI para cada fase da doença, a sífilis pode ser considerada tratada e o feto é considerado não exposto à sífilis.¹³

A importância do tratamento nessas condições se dá pela praticidade e grande disponibilidade do tratamento nas unidades de saúde do Brasil, além da eficácia terapêutica, que garante a cura da infecção e a prevenção de transmissão ao feto. Seguindo essa padronização, atenua-se ao máximo as chances de sífilis congênita e o neurodesenvolvimento do feto seguirá saudável, independentemente do status sorológico da mãe antes do diagnóstico.¹¹

Nesse sentido, a sífilis congênita é tida como um importante marcador da qualidade de assistência ao pré-natal, uma vez que a transmissão vertical da sífilis só acontece quando o cuidado falha em alguma etapa da prevenção - seja na triagem,

no diagnóstico, no tratamento da gestante, no tratamento dos parceiros e no acompanhamento do status sorológico.¹⁴

4.2 AS CONSEQUÊNCIAS DA SÍFILIS NÃO TRATADA

Havendo da exposição vertical do feto à sífilis através da doença latente na mãe, as sequelas podem ser irreversíveis. Os acometimentos mais comuns são visuais, auditivos e neurológicos. Quanto antes for realizado o diagnóstico e tratamento, menores são as extensões do dano. Para tanto, é necessário um acompanhamento longitudinal e próximo do recém-nascido exposto à sífilis não tratada na gestação, de modo que todas as intervenções necessárias sejam tomadas no momento adequado.¹⁴

Não obstante, um estudo¹⁵ realizado nos EUA em 2021 aponta que ao menos 6,8% dos fetos acometidos pela sífilis congênita em 1 ano nasceram mortos ou morreram durante os 6 primeiros anos de vida. Outros 38,1% apresentaram ao longo da vida sintomas como pseudoparalisia, secreção nasal abundante, icterícia devido à hepatite sífilítica, alterações ósseas longas, hepatoesplenomegalia, entre outras alterações capazes de interferir gravemente na qualidade de vida. Além disso, 31,1% dos casos de sífilis congênita naquele ano nasceram prematuros, o que resulta em atrasos do desenvolvimento global e riscos associados ao nascimento e crescimento.¹⁵

Os estudos indicam que uma grave consequência da sífilis congênita é a perda de visão devido à uveíte anterior, posterior ou panuveíte, processo ocasionado pela neurosífilis. A demora no diagnóstico e tratamento podem piorar a progressão do acometimento e resultar em danos ainda mais catastróficos.¹³

Não obstante, além das consequências de desenvolvimento infantil devido a transmissão vertical da sífilis, as gestantes também são vítimas dos efeitos da doença ao longo da gestação. São relatados quadros de abortamento tardio, hidropsia fetal e parto prematuro em gestantes com sífilis não tratada. Ademais, o quadro psicológico associado ao adoecimento durante a gestação também é relacionado a transtornos mentais e de conduta em mulheres grávidas.¹⁶

4.3 O TRATAMENTO DOS PARCEIROS

Para garantir a cura da gestante e impedir uma reinfecção, os seus parceiros sexuais devem obrigatoriamente serem tratados. Uma vez que a doença cursa com um quadro assintomático no primeiro momento do seu curso, é extremamente importante que haja o rastreio de todas as mulheres gestantes e seus parceiros. Mesmo tendo realizado o tratamento corretamente, caso entre novamente em contato com o *Treponema pallidum*, haverá novamente a infecção, e esta, carece de novo tratamento.^{10,12}

Os estudos indicam que este é um dos fatores determinantes para a falha terapêutica na maior parte das gestantes estudadas. Acredita-se que a abordagem sobre infecções sexualmente transmissíveis durante a gestação seja um tópico de difícil conscientização, sendo alvo de distanciamento das mulheres e seus parceiros. Assim, torna-se difícil a realização dos testes e quando diagnosticada, o tratamento também não recebe a importância que deveria.^{11,12}

Em um estudo realizado no Japão entre 2016-2017, treze gestantes que tiveram filhos infectados pela sífilis congênita participaram da pesquisa e apenas três tiveram seus parceiros testados. Desses, os três foram diagnosticados com sífilis e também foram tratados. Esse resultado escancara a complexidade de lidar com essa questão na prática, evidenciando o despreparo profissional da equipe de saúde na atenção primária para reconhecer os casos de sífilis na gestação, convocar e tratar parceiros.¹¹

Em Cachoeirinha (RS), entre março a maio de 2018, somente 37,5% dos parceiros de todas as gestantes acompanhadas pelo serviço foram chamados ao pré-natal. Entende-se que a ausência do genitor no pré-natal, especialmente ao longo do acompanhamento e vigilância quanto ao rastreio da sífilis, é determinante no acesso dificultado a esses parceiros quando há a necessidade de tratar. A sua presença desde o início da assistência é primordial para a sensibilização acerca da seriedade da condição e a importância da investigação e tratamento adequados.¹⁴

Além disso, em grande parte dos casos, o distanciamento do tema tanto pelos parceiros quanto pelas gestantes ocorre até mesmo da gravidez. Uma orientação inadequada sobre saúde sexual, sobre a prevenção de infecções sexualmente transmissíveis e da própria gestação, que frequentemente acontecem devido a

normas sociais que desestimula discussões acerca da sexualidade, também distanciam esses cidadãos do cuidado e consciência em saúde necessários para a prevenção da sífilis congênita. Muitas vezes, nesses casos, quando há uma gravidez não planejada, o estigma associado à gestação é determinante para o distanciamento da mulher e do parceiro em relação aos serviços de saúde.^{15,16}

4.4 PERFIL SOCIOECONÔMICO DAS GESTANTES INFECTADAS

Em todos os estudos, constatou-se que o perfil socioeconômico das gestantes cujos filhos nasceram com sífilis congênita corresponde a mulheres de baixa escolaridade, classes sociais mais baixas, jovens, solteiras, que possuíam outras infecções sexualmente transmissíveis. A maior parte das mulheres, contudo, estavam em acompanhamento regular do pré-natal.¹¹

Observa-se que a baixa escolaridade está intimamente associada ao acesso à informação dos cuidados com a saúde, especialmente em relação ao desconhecimento dos riscos inerentes à ausência de diagnóstico e tratamento. Além disso, a rede de apoio fraca ou inexistente também foi um fator determinante nestes resultados e saúde.^{13,14}

Não obstante, ainda que o baixo poder socioeconômico esteja relacionado à dificuldade de compreensão quanto aos riscos envolvidos na vigência da doença, também é possível relacionar que a falta de moradia, alimento, segurança, a pobreza e o encarceramento associados a esta condição agravam ainda mais a dificuldade ao acesso em saúde e a preocupação com saúde sexual e a gravidez, efetivamente bloqueando a assistência necessária ao longo do pré-natal.^{10,15}

Além disso, outras características frequentemente associadas a este perfil socioeconômico pontuado nos estudos podem corroborar esse cenário. Mulheres que trabalham com remuneração por hora trabalhada podem não possuir flexibilidade de tempo necessárias para comparecimento às consultas agendadas do pré-natal. O tempo e dinheiro investidos em transporte e a incapacidade de encontrar pessoas ou lugares para ficar com outros filhos para que seja possível o comparecimento em consulta também é citado nos estudos.^{13,15}

4.5 PRINCIPAIS DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO

A principal forma de prevenção à sífilis congênita é o diagnóstico precoce e o tratamento em tempo e doses adequadas da sífilis gestacional. Para que isso ocorra, é necessário um sistema de saúde eficiente, com profissionais capacitados e protocolos padronizados, associados a uma população consciente e que possua fácil acesso à assistência. No Brasil, existem muitos desafios para a erradicação dessa condição.^{12,17}

Um dos fatores mais citados nos estudos é o escasso conhecimento populacional acerca da doença e suas consequências. O desconhecimento e estigma provoca uma interpretação equivocada em relação à doença. Uma vez que a maior parte das gestantes infectadas se apresentam assintomáticas, o quadro pode sugerir uma sensação de baixo potencial agressivo, favorecendo o não tratamento e seguimento.¹⁴

Os principais fatores responsáveis pela complexidade do cuidado à sífilis congênita e à sua prevenção foram:

- Longo tempo entre a realização do teste e o resultado;
- Falta de kits de teste e medicamentos;
- Falta de disponibilidade de testes através do SUS em todos os serviços;
- Desincentivo dos parceiros à testagem de suas parceiras, devido ao receio de terem que lidar com a doença e a sua origem;
- Busca pelo tratamento frente a um teste positivo;
- Desafios para testar bebês em maternidade;
- Problemas relacionados ao sistema de relatórios;
- Acompanhamento iniciado tardiamente;
- Diagnóstico e tratamentos tardios;
- Desconhecimento sobre como tratar adequadamente os bebês;
- Os efeitos colaterais da medicação;
- Falta de contrarreferência entre os níveis de atenção;
- Processo de preenchimento das fichas tidos como complicados e tediosos pelos profissionais;
- Desafios com o sistema de acompanhamento e relatórios;
- Parceiros sexuais pouco colaborativos e participativos;
- Escassez testes rápidos de sífilis nas unidades de saúde;

- Longos tempos de espera nos serviços de saúde;
- Dificuldades financeiras;
- Treinamento insuficiente dos profissionais;
- Equipes em saúde pouco claras quanto ao manejo, diagnóstico e seguimento;
- As longas distâncias entre o domicílio e os estabelecimentos de saúde, especialmente o hospital de referência.^{17,18}

Outros aspectos elencados foram a falha na assistência, através da falta de realização de testes de sífilis oportunos, ausência de tratamento materno, e a identificação tardia de reinfecção durante a gravidez. Ademais, o despreparo profissional na solicitação dos testes rápidos para as gestantes e seus parceiros ao longo acompanhamento pré-natal, além das falhas com o compromisso do tratamento adequado e a vigilância sorológica também são apontados como elementos cruciais para o crescimento dos casos de sífilis congênita.^{15,17,18}

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A assistência pré-natal de qualidade é essencial para a prevenção da sífilis congênita. A testagem oportuna para sífilis sempre deve ser realizada e o tratamento adequado deve ser efetuado frente a todos os diagnósticos, tanto da gestante quanto dos parceiros, bem como o acompanhamento da queda da titulação. A notificação compulsória é mandatória e deve ser realizada para fins epidemiológicos e de vigilância em saúde.

As principais barreiras à identificação precoce e tratamento eficaz para a sífilis durante a gestação estão relacionadas ao acesso dificultado à insumos e aos serviços de saúde, bem como a complexidade de interpretação das titulações e delonga do tempo para sair o resultado. Além disso, a abordagem aos parceiros sexuais e o comparecimento das gestantes às consultas também são fatores determinantes para a alta prevalência da sífilis gestacional e por consequência, a sífilis congênita. Não obstante, o escasso conhecimento populacional acerca da doença e suas consequências corrobora todos os outros fatores.

A educação em saúde para profissionais e população geral é crucial para ampliar os conhecimentos acerca da sífilis, do seu diagnóstico e tratamento. Além disso, são necessárias políticas públicas que contemplem medidas para facilitar o acesso de gestantes de baixo nível socioeconômico aos serviços de saúde, de modo que esta barreira seja ultrapassada e favoreça a garantia de assistência ao pré-natal. Também são necessários mais estudos que ofereçam alternativas para superar os desafios impostos pela complexidade de interpretação e acompanhamento da sífilis.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília: MS; 2022.
2. OMS. **Casos de sífilis aumentam nas Américas** - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/22-5-2024-casos-sifilis-aumentam-nas-americas>>.
3. TABNET. Win32 3.2: **Sífilis Adquirida - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação** - Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/sifilisadquiridabr.def>>.
4. TABNET. Win32 3.2: **SÍFILIS CONGÊNITA - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação** - Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/sifilisbr.def>>.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sífilis**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sifilis>>.
6. LEITE, Jéssica C. B.; ARAGÃO, Sânkia M. L. Sífilis congênita e suas complicações: uma revisão de literatura. **Revista de APS**, v. 23, 2020.
7. PEELING, R. W. et al. Syphilis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, 12 out. 2018.
8. BVS. **Curso Básico de Vigilância Epidemiológica**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/CBVE_sifilis.pdf>.
9. TABNET. Win32 3.2: **SÍFILIS CONGÊNITA - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação** - Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/sifilisbr.def>>.
10. DOMINGUES, R. M. S. M.; LEAL, M. DO C. **Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo Nascer no Brasil**. Cadernos de Saúde Pública, v. 32, n. 6, 2016.

11. KANAI, Mizue et al. Aumento de casos de sífilis congênita e desafios na prevenção no Japão, 2016–2017. **Csiro Publishing**, v. 18, n. 2, p. 197-199, 2021.
12. SIEGEL, Eva Laura; VAZQUEZ, Mariana. Desafíos en la prevención de la transmisión madre-hijo de VIH y sífilis en el Conurbano bonaerense: un estudio cualitativo. **Actual. SIDA. infectol**, p. 31-36, 2013.
13. WILLEFORD, Wesley G.; BACHMANN, Laura H. Syphilis ascendant: a brief history and modern trends. **Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines**, v. 2, p. 1-4, 2016.
14. TERTULIANO, Gisele Cristina; DE SOUZA PORTAL, Michelle Almeida. **O perfil de nascidos vivos com sífilis congênita precoce na adesão à terapêutica de seguimento**. Boletim da Saúde, v. 26, n. 2, p. 71-81, 2017.
15. MACHEFSKY, Aliza M. et al. A new call to action to combat an old nemesis: addressing rising congenital syphilis rates in the United States. **Journal of Women's Health**, v. 30, n. 7, p. 920-926, 2021.
16. BOMFIM, Vitoria Vilas Boas da Silva et al. A importância do pré-natal no diagnóstico e tratamento da sífilis congênita. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 7, p. e7969-e7969, 2021.
17. DELVAUX, Thérèse et al. Challenges and outcomes of implementing a national syphilis follow-up system for the elimination of congenital syphilis in Cambodia: a mixed-methods study. **BMJ open**, v. 13, n. 1, p. e063261, 2023.
18. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil**. Brasília: MS; 2023

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **CARACTERÍSTICAS PSICOPÁTICAS EM PACIENTES COM TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE BORDERLINE E NARCISISTA** realizado pelo(s) aluno(s) **Carolina Campos Tasso Nicastro e Mariana Pinheiro Lima** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Esp. Décio Gilberto Natrielli Filho

Assinatura do Orientador do Trabalho

Carolina Campos Tasso Nicastro
Mariana Pinheiro Lima

**CARACTERÍSTICAS PSICOPÁTICAS EM PACIENTES COM
TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE BORDERLINE E
NARCISISTA**

São Paulo

2024

CARACTERÍSTICAS PSICOPÁTICAS EM PACIENTES COM TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE BORDERLINE E NARCISISTA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Esp. Décio Gilberto
Natrielli Filho

São Paulo

2024

N498c

Nicastro, Carolina Campos Tasso

Características psicopáticas em pacientes com transtorno de personalidade borderline e narcisista / Carolina Campos Tasso Nicastro, Mariana Pinheiro Lima. - 2024.

22 p. : il., P&B.

Orientador: Prof. Décio Gilberto Natrielli Filho.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Psicopatia. 2. Borderline. 3. Narcisista. I. Lima, Mariana Pinheiro. II. Natrielli Filho, Décio Gilberto. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 155.26

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

CARACTERÍSTICAS PSICOPÁTICAS EM PACIENTES COM TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE BORDERLINE E NARCISISTA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Esp. Décio Gilberto Natrielli Filho

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Esp. Décio Gilberto Natrielli Filho

Orientador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall`Agnol Modesto

Avaliador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

Conceito Final

Carolina Campos Tasso Nicastro, Mariana Pinheiro Lima, Décio Gilberto Natrielli Filho. *Características psicopáticas em pacientes com transtorno de personalidade borderline e narcisista*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Os Transtornos de Personalidade são padrões persistentes de comportamento que se manifestam como respostas inflexíveis a diversas situações pessoais e sociais, desviando das normas culturais e afetando a vida desde a infância até a idade adulta. Este estudo aborda três tipos de Transtornos de Personalidade, sendo eles a Psicopatia, o Transtorno da Personalidade Borderline e o Transtorno da Personalidade Narcisista. **METODOLOGIA:** Esta revisão narrativa, explora artigos científicos publicados na plataforma "PubMed" nos últimos dez anos. **DISCUSSÃO:** Apesar de terem aspectos distintos da psicopatia, O Transtorno da Personalidade Borderline e o Transtorno da Personalidade Narcisista compartilham características muito comuns aos psicopatas, incluindo falta de empatia, agressividade e aspectos de grandiosidade. **CONCLUSÃO:** Os transtornos de personalidade afetam o funcionamento emocional, comportamental e interpessoal dos indivíduos.

Palavras-chave: Psicopatia. Transtorno da Personalidade Borderline. Transtorno da Personalidade Narcisista. Empatia. Agressão.

ABSTRACT

BACKGROUND: Personality Disorders are persistent patterns of behavior that manifest as inflexible responses to various personal and social situations, deviating from cultural norms and affecting life from childhood to adulthood. This study addresses three types of Personality Disorders: Psychopathy, Borderline Personality Disorder, and Narcissistic Personality Disorder. **METHODOLOGY:** This narrative review explores scientific articles published on the "PubMed" platform over the past ten years. Discussion: Although they have distinct aspects from psychopathy, Borderline Personality Disorder and Narcissistic Personality Disorder share common characteristics with psychopaths, including a lack of empathy, aggressiveness and grandiosity. **CONCLUSION:** Personality disorders affect the emotional, behavioral, and interpersonal functioning of individuals.

Keywords: Psychopathy. Borderline Personality Disorder. Narcissistic Personality Disorder. Empathy. Aggression.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA.....	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS	19

CARACTERÍSTICAS PSICOPÁTICAS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE E NARCISISTA

PSYCHOPATHIC FEATURES IN PATIENTS WITH BORDERLINE AND NARCISSISTIC PERSONALITY DISORDERS

NICASTRO, Carolina¹

LIMA, Mariana²

NATRIELLI, Décio Gilberto³

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os Transtornos de Personalidade são padrões persistentes de comportamento que se manifestam como respostas inflexíveis a diversas situações pessoais e sociais, desviando das normas culturais e afetando a vida desde a infância até a idade adulta. Este estudo aborda três tipos de Transtornos de Personalidade, sendo eles a Psicopatia, o Transtorno da Personalidade Borderline e o Transtorno da Personalidade Narcisista. **METODOLOGIA:** Esta revisão narrativa, explora artigos científicos publicados na plataforma "PubMed" nos últimos dez anos. **DISCUSSÃO:** Apesar de terem aspectos distintos da psicopatia, O Transtorno da Personalidade Borderline e o Transtorno da Personalidade Narcisista compartilham características muito comuns aos psicopatas, incluindo falta de empatia, agressividade e aspectos de grandiosidade. **CONCLUSÃO:** Os transtornos de personalidade afetam o funcionamento emocional, comportamental e interpessoal dos indivíduos.

Palavras-chave: Psicopatia. Transtorno da Personalidade Borderline. Transtorno da Personalidade Narcisista. Empatia. Agressão.

BACKGROUND: Personality Disorders are persistent patterns of behavior that manifest as inflexible responses to various personal and social situations, deviating from cultural norms and affecting life from childhood to adulthood. This study addresses three types of Personality Disorders: Psychopathy, Borderline Personality Disorder, and Narcissistic Personality Disorder. **METHODOLOGY:** This narrative review explores scientific articles published on the "PubMed" platform over the past ten years. **Discussion:** Although they have distinct aspects from psychopathy, Borderline Personality Disorder and Narcissistic Personality Disorder share common characteristics with psychopaths, including a lack of empathy, aggressiveness and grandiosity. **CONCLUSION:** Personality disorders affect the emotional, behavioral, and interpersonal functioning of individuals.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. carolctn@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. marianapinheirolimam@gmail.com

³ Professor Orientador. Especialista, Universidade Santo Amaro -SP – defilho@prof.unisa.br

Keywords: Psychopathy. Borderline Personality Disorder. Narcissistic Personality Disorder. Empathy. Aggression.

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos da personalidade (TPs), conforme definidos pelo Manual Diagnóstico e Estatísticos de Transtornos Mentais (DSM-5), são padrões persistentes e duradouros de comportamento que se manifestam como respostas inflexíveis a diversas situações pessoais e sociais. Esses padrões representam desvios significativos da maneira como uma pessoa média em uma determinada cultura percebe, pensa, sente e se relaciona com os outros. Geralmente, esses transtornos têm início na infância ou adolescência e continuam afetando o indivíduo ao longo da vida adulta. Diferentemente dos transtornos mentais, os TPs são vistos como extremos da variação do comportamento humano e não como um processo patológico específico e, também, apresentam um caráter consistente e potencialmente vitalício²⁹. Os transtornos de personalidade são reconhecidos como entidades nosológicas com características psicobiológicas, de etiologia multifatorial, e associados a predisposições genéticas, experiências educacionais inadequadas, traumas ou uma interação complexa entre esses fatores¹⁶.

Este estudo será voltado para três tipos de transtorno da personalidade, sendo eles a Psicopatia, Transtorno da Personalidade Borderline e Transtorno da Personalidade Narcisista.

Psicopatia

Para uma melhor compreensão da psicopatia é necessário caracterizar o Transtorno de Personalidade Antissocial (TPA). Segundo o DSM-5, este transtorno é caracterizado por um comportamento de indiferença e violação dos direitos dos outros, surgindo na infância ou adolescência e persistindo até a vida adulta. Indivíduos com TPA frequentemente quebram normas sociais e leis, mostram tendências à falsidade e manipulação, agem de forma impulsiva e agressiva, e não se importam com a segurança ou bem-estar de si mesmos ou dos outros. A ausência de remorso é comum, com indiferença em relação às

consequências de seus atos. Suas características mais notórias incluem a falta de empatia, arrogância e charme superficial.

O conceito de psicopatia é visto como uma subcategoria ou um termo alternativo para descrever aspectos mais profundos e específicos do TPA, sendo assim, podemos dizer que todo psicopata é antissocial, mas nem todo antissocial é psicopata.

A psicopatia é uma condição psicológica complexa e intrigante, caracterizada por uma notável falta de sensibilidade emocional e dificuldade em controlar impulsos. Indivíduos que apresentam traços psicopáticos frequentemente demonstram um padrão de comportamento reservado, mostrando pouco interesse em se envolver em grupos sociais e exibindo uma notável indiferença em relação à opinião alheia¹⁵.

Os modelos estruturais da psicopatia oferecem uma visão abrangente dessa condição, identificando-a como uma síndrome que abarca diversos traços como charme superficial, autoestima elevada, manipulação, falta de empatia, comportamento delinquente e impulsividade¹², além da incapacidade de compreender e responder aos sinais sociais de submissão, como expressões faciais de medo, tristeza ou vergonha¹. Em sua essência, a psicopatia se caracteriza não apenas por dificuldades nas relações interpessoais, mas também pela ausência de consciência e desinibição¹².

O comprometimento empático é uma característica fundamental quando o assunto é psicopatia. Os processos de empatia são capazes de reduzir a agressão, um aspecto também observado em indivíduos psicopatas. Eles atuam tanto desencorajando a agressão através do reconhecimento do sofrimento alheio quanto promovendo um aprendizado empático sobre ações prejudiciais. Expressões emocionais ajudam as pessoas a entenderem as consequências negativas de certos comportamentos, encorajando-as a não repeti-los, em um processo similar ao condicionamento associativo, no qual a negatividade desses comportamentos é internalizada e evitada¹.

A psicopatia é mencionada como um preditor de recidiva criminal em ambientes forenses. Isso significa que indivíduos com características psicopáticas, como a falta de empatia e a manipulação, têm maior probabilidade

de reincidirem em comportamentos criminosos e agressivos após serem punidos ou encarcerados.

A etiologia da psicopatia tem sido investigada por meio de estudos genéticos comportamentais, especialmente em gêmeos, visando entender a herança desse transtorno. Tais pesquisas apontam grande influência genética nos traços psicopáticos, além de uma notável influência de fatores ambientais específicos para cada indivíduo³¹.

Diagnosticar um indivíduo com psicopatia é uma tarefa complexa e desafiadora, principalmente pelo fato de que a distinção entre os diagnósticos de personalidade antissocial e psicopatia é frequentemente mal compreendida no ambiente clínico. Enquanto o TPA é um diagnóstico clínico incluído no DSM-5, caracterizado por um padrão generalizado de desrespeito e violação dos direitos dos outros, a psicopatia, embora também seja um transtorno da personalidade, não está no DSM-5 e é definida por aspectos forenses³¹.

Transtorno de Personalidade Borderline

O transtorno da personalidade borderline (TPB), de acordo com o DSM-5, é caracterizado por um padrão persistente de instabilidade nas relações interpessoais, na autoimagem, nos afetos e por impulsividade acentuada. Este transtorno possui etiologia multifatorial³⁶, desde predisposição genética até fatores ambientais na infância como agressões físicas, abusos sexuais, separação materna, negligência parental, são fatores contribuintes para o desenvolvimento de transtornos de personalidade borderline³³.

Segundo o DSM-5, a impulsividade é comum, assim como comportamentos autodestrutivos. Muitos apresentam episódios de automutilação ou tentativas de suicídio, que frequentemente estão associados ao medo de rejeição ou abandono. Esses indivíduos são altamente reativos a estresses interpessoais, com mudanças bruscas de humor e sentimentos crônicos de vazio. Raiva intensa e dificuldade de controle emocional também são características marcantes, assim como episódios temporários de paranoia ou dissociação.

O TPB é uma condição crônica e subdiagnosticada. A maioria dos pacientes que o apresentam, também manifestam condições psiquiátricas adicionais. Indivíduos diagnosticados com TPB mostram-se instáveis, depressivos, ansiosos e com emoções disfóricas. Clinicamente, o comportamento impulsivo desses indivíduos pode levar a danos ao paciente como maior probabilidade de abusos de substâncias, comportamentos sexuais de alto risco, comportamento autodestrutivo, compulsão alimentar acarretando em obesidade²⁸.

Para a realização do diagnóstico clínico de borderline, conforme descrito no DSM-5, é necessário uma avaliação psiquiátrica abrangente com avaliação de prontuário médico e informações de familiares, além da realização de um diagnóstico diferencial para outros transtornos similares²².

Transtorno de Personalidade Narcisista

De maneira geral, o narcisismo pode ser descrito como um forte foco psicológico na própria pessoa. Dito de outro modo, trata-se da ocupação mental consigo mesmo. Sob essa perspectiva, pode-se dizer que todo indivíduo é narcisista até um certo ponto, sendo controverso considerar o narcisismo sempre como um problema de saúde ou simplesmente como egoísmo¹³.

O Transtorno da Personalidade Narcisista (TPN), trata-se de uma condição patológica que apresenta um padrão persistente de grandiosidade, caracterizado por comportamentos arrogantes, falta de empatia e sensibilidade excessiva à rejeição¹⁵. Embora possam criar uma impressão inicial positiva, com o tempo, os narcisistas tendem a ser vistos como arrogantes e egocêntricos, concentrados excessivamente em suas próprias necessidades, mostrando-se também excessivamente sensíveis e emocionalmente instáveis¹⁵. Conforme mencionado anteriormente, a falta de empatia está fortemente relacionada ao TPN, sendo vista mais como uma falta de disposição de reconhecer ou identificar-se com os sentimentos dos outros, em vez de uma incapacidade, ou seja, não é simplesmente uma deficiência, mas sim uma disfunção influenciada por diversos fatores motivacionais e situacionais⁷.

Incapazes de ver o mundo a partir da perspectiva dos outros, os narcisistas frequentemente demonstram uma aversão intensa à rejeição social, acompanhada de uma resposta emocionalmente intensa a qualquer desafio à sua autoridade. Enquanto um narcisista grandioso é consumido pela inveja e uma agressividade não manifesta, um narcisista tímido tende a evitar interações interpessoais devido ao receio de ser rejeitado ou criticado¹⁵.

O transtorno da personalidade narcisista também possui etiologia múltipla, alguns estudos indicam predisposição genética para o quadro, assim como episódios traumáticos na infância podem vir a contribuir para surgimento do transtorno na vida adulta. Em contrapartida, elogios excessivos e admiração parental exacerbada na infância podem estar relacionados ao TPN³⁵.

O DSM-5 descreve que, estes pacientes, devem atender critérios específicos que incluem um padrão estável e persistente de grandiosidade e autoimportância, necessidade de admiração, falta de empatia, exploração interpessoal, inveja e comportamentos arrogantes, que começam no início da idade adulta e estão presentes em uma variedade de contextos³².

O estudo tem como objetivo identificar possíveis relações entre os transtornos borderline e narcisista com a psicopatia. Pontuar características em comum, analisar comportamentos e ações que possam se relacionar com tais transtornos.

2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, abrangendo análises de artigos científicos publicados entre janeiro de 2014 e março de 2024. Realizou-se uma busca sistemática na base de dados eletrônica PubMed utilizando os descritores "Psychopathy", "Borderline" e "Narcissism". Inicialmente, aplicou-se a estratégia de busca "Title/abstract" com os descritores "Psychopathy" e "Borderline", combinados pelo operador lógico "AND". Posteriormente, o filtro temporal dos últimos dez anos foi implementado.

Em uma segunda etapa, a mesma estratégia de busca foi aplicada utilizando os descritores "Psychopathy" e "Narcissism", mantendo o uso do

operador "AND" e o filtro temporal mencionado. Os critérios de inclusão permaneceram os mesmos.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção de artigos foram: publicações a partir de 2014, incluindo artigos originais, livros, documentos, revisões narrativas e sistemáticas. Os critérios de exclusão definidos para esta revisão incluíram publicações com mais de dez anos, ensaios clínicos, metanálises e estudos randomizados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos foram discutidos a partir da criação de assuntos pertinentes que cruzam as características psicopáticas com os transtornos de personalidade Borderline e Narcisista, explorando as complexidades e conexões entre essas condições.

3.1. Empatia

A disfunção dos processos empáticos está muito presente nos transtornos de personalidade. A empatia é caracterizada por sua complexidade, abrangendo processos emocionais e cognitivos detalhados, que estão ligados à capacidade de perceber e reagir aos estados emocionais e mentais de outras pessoas⁷.

Ao falar de psicopatia, é imprescindível citar a falta de empatia como um de seus modelos estruturais. Essa deficiência empática, além de contribuir para a desconexão emocional comumente associada aos psicopatas, também prejudica sua capacidade de reconhecer e reagir de maneira adequada aos sinais sociais de submissão, sofrimento e angústia dos outros, podendo assim, levar a interações sociais superficiais e a uma notável indiferença em relação aos sentimentos alheios¹.

Assim como na psicopatia, pacientes com Transtorno da Personalidade Borderline também podem apresentar um déficit na capacidade de identificar e compreender os sentimentos dos outros em situações de alta reatividade emocional³³. Tal dificuldade implica em um agravamento das oscilações de humor intensas e dos comportamentos impulsivos que são muito comuns em

pessoas com TPB, podendo resultar em consequências adversas para sua autoimagem e conexões interpessoais²⁸.

Os narcisistas tendem apresentar dificuldades empáticas ao focar excessivamente em suas próprias necessidades e desejos, mostrando-se insensíveis às preocupações e sentimentos dos outros¹⁵. Indivíduos que apresentam o TPN podem compreender o estado emocional dos outros, mas não experimentam preocupação empática, utilizando a compreensão apenas para ganhos próprios. Quando se deparam com situações que não beneficiam seu ego, os narcisistas tendem a se desconectar emocionalmente, apresentando uma baixa sensibilidade ao sofrimento alheio, o que os aproxima das características psicopáticas.

A ausência de empatia pode influenciar negativamente a capacidade desses indivíduos de sustentar relacionamentos interpessoais saudáveis. Isso pode resultar em respostas emocionais intensas diante da rejeição social, além de comportamentos caracterizados por arrogância e egocentrismo¹⁵.

3.2. Agressão

A agressão pode ser definida como comportamento direcionado a prejudicar ou ferir outro ser vivo que está motivado a evitar tal tratamento. Trata-se de uma parte natural e adaptativa do repertório comportamental dos mamíferos, porém a empatia, por meio do reconhecimento do sofrimento alheio, é capaz de reduzir a agressividade e evitar que esta se torne exagerada e constante¹.

Como dito anteriormente, existe uma persistência de falta de empatia não apenas na psicopatia, mas também no TPB e TPN. Pacientes que apresentam essa carência empática, enfrentam desafios para controlar sua agressividade¹, já que estas duas características estão diretamente relacionadas. Sendo assim, pacientes psicopatas e pacientes com Transtornos de Personalidade Borderline e Narcisista tendem a exibir muitos episódios de agressão e impulsividade, desencadeado por um déficit em seus processos empáticos. A impulsividade e comportamento agressivo, manifesta-se como resposta a emoções intensas,

como raiva e frustração nos transtornos de personalidade borderline e narcisista.

3.3. Autoestima elevada e Grandiosidade

A autoestima elevada e a grandiosidade são características centrais tanto da psicopatia, quanto do Transtorno da Personalidade Narcisista (TPN). O narcisismo não se limita a apenas um traço de personalidade exagerado, é uma condição patológica com um padrão de comportamento de grandiosidade e necessidade de admiração, uma vez que possuem aversão a rejeição social¹⁵.

Tanto os psicopatas como indivíduos com transtorno da personalidade narcisista (TPN) compartilham de características comportamentais semelhantes, tal como a autoestima elevada e superioridade em relação aos demais. Entretanto, indivíduos narcisistas buscam constante validação externa a fim de reforçar o ego de que são seres especiais e dignos de reconhecimento¹⁵. Já os psicopatas não dependem de uma validação externa, possuem esse traço mais internalizado e utilizam do mesmo para manipular e controlar os outros¹². Diferentemente, do que ocorre com a psicopatia e o narcisismo, não existem estudos concretos que comprovem a característica de autoestima elevada e grandiosidade no transtorno da personalidade borderline.

3.4. Características da psicopatia não presentes no TPB e no TPN

3.4.1. Falta de remorso ou culpa:

A psicopatia é caracterizada pela ausência de remorso ou culpa em relação a comportamentos socialmente irresponsáveis e manipuladores. Embora possam apresentar quadros de deficiência empática, o TPB e o TPN, geralmente, apresentam dificuldades em lidar com certas emoções de forma que não há uma completa falta de remorso ou culpa²⁷.

3.4.2. Falta de sensibilidade emocional e controle de impulsos:

A falta de sensibilidade emocional e controle de impulsos é uma característica central da psicopatia, como descrito em diversos estudos. Entretanto, essa característica não é tão proeminente no TPB e no TPN, sendo que estes pacientes evidenciam uma sensibilidade emocional e uma capacidade variável de controlar seus impulsos²⁷.

3.4.3. Irresponsabilidade impulsiva:

Na psicopatia, é comum uma irresponsabilidade impulsiva. Sendo assim, os psicopatas tendem a agir sem pensar nas consequências de seus atos, buscando constantemente novidades e riscos sem considerar possíveis implicações. Por outro lado, no Transtorno da Personalidade Borderline e no Transtorno da Personalidade Narcisista, por mais que apresentem episódios impulsivos, não é frequente encontrar a mesma falta de responsabilidade persistente²⁷.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base uma análise aprofundada dos transtornos de personalidade, é possível concluir que a psicopatia, o transtorno da personalidade borderline e o transtorno da personalidade narcisista são condições complexas e de múltiplos aspectos que afetam significativamente o funcionamento emocional, interpessoal e comportamental dos indivíduos. Esses distúrbios compartilham algumas características em comum, como dificuldades em compreender e responder aos sinais sociais, comportamentos impulsivos e uma variedade de sintomas que prejudicam a qualidade de vida.

A disfunção de processos empáticos está presente nesses transtornos de personalidade, apesar de manifestar-se de formas diversas em cada um. Enquanto na psicopatia, a falta de empatia é marcada pela ausência completa de compaixão e preocupação com o bem-estar do próximo, no TPB e no TPN ela está mais associada a flutuações intensas de humor, instabilidade emocional e dificuldades em reconhecer e lidar com os sentimentos dos outros.

No entanto, há diferenças significativas entre esses três transtornos, como por exemplo a autoestima elevada que está presente na psicopatia e no narcisismo, mas é ausente no paciente borderline. A falta de remorso ou culpa, característica da psicopatia, não é tão evidente no transtorno da personalidade borderline e no transtorno da personalidade narcisista, assim como a falta de sensibilidade emocional e o controle de impulsos.

Compreender as características dos transtornos mentais é crucial para fornecer intervenções eficazes e promover uma melhor qualidade de vida para os pacientes. Por isso, são necessários estudos contínuos e aprofundados, visando aprimorar os métodos diagnósticos, intervenção e suporte para aqueles que enfrentam esses desafios de saúde mental.

REFERÊNCIAS

1. BLAIR, RJR. Traits of empathy and anger: implications for psychopathy and other disorders associated with aggression. Royal Society of London. Série B, Ciências Biológicas , v. 373, n. 1744, pág. 20170155, 2018.
2. HANY, K. A. F. ;. M. Antisocial Personality Disorder. 1. ed. internet: StatPearls Publishing LLC., 2023.
3. PATIN, A.; HURLEMANN, R. Social Cognition. In: Cognitive Enhancement. Cham: Springer International Publishing, 2015. v. 228p. 271–303.
4. MATUSIEWICZ, A. K. et al. Current directions in laboratory studies of personality pathology: Examples from borderline personality disorder, psychopathy, and schizotypy. Personality disorders, v. 9, n. 1, p. 2–11, 2018.
5. KOLLA, N. J.; VINETTE, S. A. Monoamine oxidase A in antisocial personality disorder and borderline personality disorder. Current behavioral neuroscience reports, v. 4, n. 1, p. 41–48, 2017.
6. WATSON, D.; CLARK, L. A. Comorbidity and heterogeneity: Two challenges for personality pathology research. Personality disorders, v. 14, n. 1, p. 39–49, 2023.

7. BASKIN-SOMMERS, A.; KRUSEMARK, E.; RONNINGSTAM, E. Empathy in Narcissistic Personality Disorder: From Clinical and Empirical Perspectives
8. v. 5, n. 3, pág. 323–333, 2014.
9. BARROS, AJS et al. Tentativas de neonaticidas em série: relato de caso e breve revisão da literatura. *Revista de ciências forenses*, v. 61, n. 1, pág. 280–283, 2016.
10. SKRYABIN, V. Y. Analysing *Joker*: an attempt to establish diagnosis for a film icon. *BJPsych bulletin*, v. 45, n. 6, p. 329–332, 2021.
11. CALVILLO, D. P.; LEÓN, A.; RUTCHICK, A. M. Personality and misinformation. *Current opinion in psychology*, v. 55, n. 101752, p. 101752, 2024.
12. JAUK, E.; DIETERICH, R. Addiction and the dark triad of personality. *Frontiers in psychiatry*, v. 10, 2019.
13. SALAZAR, J.; PAGE, B.; RIPOLL, C. Features, state and context of narcissism in drug misuse. *Substance use & misuse*, v. 56, n. 1, p. 11–24, 2021.
14. SHARPE, B. M. et al. Does Machiavellianism meaningfully differ from psychopathy? It depends. *Behavioral sciences & the law*, v. 39, n. 5, p. 663–677, 2021.
15. SENNFELT, D.; CONUS, P.; ELOWE, J. The impact of aversive personality traits on the psychotic-spectrum of disorders. *L'Encephale*, v. 48, n. 5, p. 563–570, 2022.
16. GUTIÉRREZ, F.; VALDESOIRO, F. The evolution of personality disorders: A review of proposals. *Frontiers in psychiatry*, v. 14, 2023.
17. DURADONI, M. et al. Dark personality traits and counterproductive work behavior: A PRISMA systematic review. *Psychological reports*, 2023.
18. DI GIACOMO, E. et al. The dark side of empathy in narcissistic personality disorder. *Frontiers in psychiatry*, v. 14, 2023.
19. LUOTO, S.; VARELLA, M. A. C. Pandemic leadership: Sex differences and their evolutionary–developmental origins. *Frontiers in psychology*, v. 12, 2021.
20. DURADONI, M. et al. Cognitive Empathy and the Dark Triad: A literature review. *European Journal of Investigation in Health Psychology and Education*, v. 13, n. 11, p. 2642–2680, 2023.
21. DAVIS, A. C.; VAILLANCOURT, T.; ARNOCKY, S. The dark tetrad and male clients of female sex work. *Frontiers in psychology*, v. 11, 2020.

22. PAULHUS, D. L.; CURTIS, S. R.; JONES, D. N. Aggression as a trait: the Dark Tetrad alternative. *Current opinion in psychology*, v. 19, p. 88–92, 2018.
23. CIOCCA, G. et al. Sexological aspects related to tinder use: A comprehensive review of the literature. *Sexual medicine reviews*, v. 8, n. 3, p. 367–378, 2020.
24. TURI, A.; REBELEŞ, M.-R.; VISU-PETRA, L. The tangled webs they weave: A scoping review of deception detection and production in relation to Dark Triad traits. *Acta psychologica*, v. 226, n. 103574, p. 103574, 2022.
25. RAIMONDO, S.; LÉGER, A.-S.; GASMAN, I. The psychopathological profile of cannibalism: A review of five cases. *Journal of forensic sciences*, v. 64, n. 5, p. 1568–1573, 2019.
26. KOWALSKI, C. M. et al. Dark triads, tetrads, tents, and cores: Why navigate (research) the jungle of dark personality models without a compass (criterion)? *Acta psychologica*, v. 221, n. 103455, p. 103455, 2021.
27. MASI, G. et al. Psychiatric evaluation of youths with Disruptive Behavior Disorders and psychopathic traits: A critical review of assessment measures. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 91, p. 21–33, 2018.
28. MENDEZ-MILLER, M.; NACCARATO, J.; RADICO, J. A. Borderline Personality Disorder. *American family physician*, v. 105, n. 2, 2022.
29. KENDELL, R. E. The distinction between personality disorder and mental illness. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, v. 180, n. 2, p. 110–115, 2002.
30. Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 71, n. 6, p. 727–731, 2001.
31. WERNER, K. B.; FEW, L. R.; BUCHOLZ, K. K. Epidemiology, comorbidity, and behavioral genetics of Antisocial Personality Disorder and psychopathy. *Psychiatric annals*, v. 45, n. 4, p. 195–199, 2015.
32. SKODOL, A. E.; BENDER, D. S.; MOREY, L. C. Narcissistic personality disorder in DSM-5. *Personality disorders*, v. 5, n. 4, p. 422–427, 2014.
33. CHAPMAN, J. et al. Borderline Personality Disorder. 1. ed. internet: StatPearls Publishing LLC., 2023.
34. ASSOCIATION, American Psychiatric. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
35. MITRA, P.; TORRICO, T. J.; FLUYAU, D. Narcissistic personality disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

36. RUOCCO, A. C.; CARCONE, D. A neurobiological model of borderline personality disorder: Systematic and integrative review. Harvard review of psychiatry, v. 24, n. 5, p. 311–329, 2016.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade” realizado pelo(s) aluno(s) Laura Franco de Moraes Jorge Racy, Rafael Vasconcellos Gusmão, Rodrigo Àzar Abdou e Weverton Augusto Sacchi Leite, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Me. Alexandre Raphael Junior

Assinatura do Orientador do Trabalho

Laura Franco de Moraes Jorge Racy

Rafael Vasconcellos Gusmão

Rodrigo Àzar Abdou

Weverton Augusto Sacchi Leite

**Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em
pacientes com transtornos de ansiedade.**

São Paulo

2024

**Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em
pacientes com transtornos de ansiedade.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Rildo Yamaguti
Lima e Prof. Me. Alexandre Raphael
Junior

São Paulo

2024

**Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em
pacientes com transtornos de ansiedade.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Rildo Yamaguti Lima e Prof. Me. Alexandre Raphael
Junior

São Paulo, 22 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Me. Rildo Yamaguti Lima e Prof. Me. Alexandre Raphael Junior

Orientador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall'Agnol Modesto

Avaliador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

Conceito Final

Laura Franco de Moraes Jorge Racy, Rafael Vasconcellos Gusmão, Rodrigo Âzar Abdou, Weverton Augusto Sacchi Leite, Prof. Me. Rildo Yamaguti Lima e Prof. Me. Alexandre Raphael Junior. *Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento da ansiedade, mas seu uso contínuo pode ter efeitos adversos. Este trabalho visa investigar os efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade, com o objetivo de auxiliar na formulação de políticas de saúde e na prática médica. Os benzodiazepínicos atuam no sistema nervoso central, potencializando a ação do GABA e resultando em efeitos sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Este trabalho tem como objetivo contribuir para a compreensão dos efeitos adversos do uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico, reunindo artigos dos últimos 25 anos e utilizando descritores como "benzodiazepínicos", "transtornos de ansiedade", "efeitos adversos", e "uso contínuo". **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os benzodiazepínicos são absorvidos rapidamente após administração oral e distribuídos para o cérebro e regiões de maior perfusão sanguínea. A metabolização dos benzodiazepínicos ocorre no fígado, onde são transformados em metabólitos inativos. A excreção dos benzodiazepínicos ocorre principalmente pela urina. Os benzodiazepínicos potencializam os efeitos do neurotransmissor GABA no sistema nervoso central, aumentando a abertura dos canais lentos de cloreto e resultando em uma hiperpolarização da membrana neuronal. Os benzodiazepínicos podem causar tolerância, dependência e síndrome de abstinência com uso prolongado. A tolerância ocorre quando a sensibilidade dos receptores diminui, levando a uma diminuição da resposta. A dependência é um ciclo de abuso que resulta na necessidade de doses cada vez maiores para obter o mesmo efeito. A síndrome de abstinência ocorre quando o uso do medicamento é interrompido ou reduzido abruptamente, causando sintomas como tremor, sudorese e convulsões. A terapia combinada com benzodiazepínicos e antidepressivos (ISRSs e IRSNs) é a muito indicada atualmente para o tratamento de transtornos de ansiedade. **CONCLUSÃO:** Os benzodiazepínicos são uma classe farmacológica importante no tratamento da ansiedade, mas seu uso deve ser criterioso e individualizado. A associação com antidepressivos pode ser uma abordagem promissora para o tratamento de longo prazo de transtornos de ansiedade, reduzindo o risco de dependência.

Palavras-chave: benzodiazepínicos.transtornos de ansiedade.efeitos adversos.uso contínuo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anxiety disorder is a common psychiatric condition that affects the quality of life of many people. Benzodiazepines are a class of drugs widely used to treat anxiety, but their continuous use can have adverse effects. This study aims to investigate the adverse effects of the continuous use of benzodiazepines in patients with anxiety disorders, with the aim of helping to formulate health policies and medical practice. Benzodiazepines act on the central nervous system, potentiating the action of GABA and resulting in sedative, anxiolytic, anticonvulsant and muscle relaxant effects. Continuous use of benzodiazepines can have adverse effects, such as dependence, tolerance and impaired quality of life. This study aims to contribute to understanding the adverse effects of continuous use of benzodiazepines in patients with anxiety disorders.

METHODOLOGY: This is a systematic literature review carried out in the Scielo, PubMed and Google Scholar databases, gathering articles from the last 25 years and using descriptors such as “benzodiazepines”, “anxiety disorders”, “adverse effects”, and “continuous use”.

RESULTS AND DISCUSSION: Benzodiazepines are rapidly absorbed after oral administration and distributed to the brain and regions of greater blood perfusion. Benzodiazepines are metabolized in the liver, where they are transformed into inactive metabolites. Benzodiazepines are excreted mainly through the urine. Benzodiazepines potentiate the effects of the neurotransmitter GABA in the central nervous system, increasing the opening of slow chloride channels and resulting in hyperpolarization of the neuronal membrane. Benzodiazepines can cause tolerance, dependence and withdrawal syndrome with prolonged use. Tolerance occurs when the sensitivity of the receptors decreases, leading to a diminished response. Dependence is a cycle of abuse that results in the need for higher and higher doses to achieve the same effect. Withdrawal syndrome occurs when use of the drug is stopped or reduced abruptly, causing symptoms such as tremor, sweating and convulsions. Combination therapy with benzodiazepines and antidepressants (SSRIs and SNRIs) is currently the most widely indicated for the treatment of anxiety disorders.

CONCLUSION: Benzodiazepines are an important pharmacological class in the treatment of anxiety, but their use must be judicious and individualized. Combining them with antidepressants may be a promising approach for the long-term treatment of anxiety disorders, reducing the risk of addiction.

Keywords: benzodiazepines.anxiety disorders.adverse effects.continuous use.

SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
3 METODOLOGIA.....	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS	26

Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade.

FRANCO DE MORAES JORGE RACY, Laura¹

VASCONCELLOS GUSMÃO, Rafael²

ÀZAR ABDON, Rodrigo³

AUGUSTO SACCHI LEITE, Weverton⁴

YAMAGUTI LIMA, Rildo¹

RAPHAEL JUNIOR, Alexandre²

RESUMO

Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento da ansiedade, mas seu uso prolongado pode ter efeitos adversos. Este trabalho visa investigar os efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade, com o objetivo de auxiliar na formulação de políticas de saúde e na prática médica. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico. A metabolização dos benzodiazepínicos ocorre no fígado, onde são transformados em metabólitos inativos. A excreção dos benzodiazepínicos ocorre principalmente pela urina. Os benzodiazepínicos podem causar tolerância, dependência e síndrome de abstinência com uso prolongado. A tolerância ocorre quando a sensibilidade dos receptores diminui, levando a uma diminuição da resposta. A terapia combinada com benzodiazepínicos e antidepressivos é a muito indicada atualmente para o tratamento de transtornos de ansiedade. Por fim, os benzodiazepínicos são uma classe farmacológica importante no tratamento da ansiedade, mas seu uso deve ser criterioso e individualizado.

Palavras-chave: benzodiazepínicos.transtornos de ansiedade.efeitos adversos.uso contínuo.

¹Graduando – laura.racy@hotmail.com

²Graduando – rafaelvasgus@gmail.com

³ Graduando – rodrigoabdou14@gmail.com

⁴ Graduando - weverton-45@hotmail.com

Professor Orientador - Universidade Santo Amaro - SP – e-mail@email.com

² Professor Orientador - Universidade Santo Amaro - SP -

ABSTRACT

Benzodiazepines are a class of drugs widely used to treat anxiety, but their continuous use can have adverse effects. This study aims to investigate the adverse effects of the continuous use of benzodiazepines in patients with anxiety disorders, in order to help formulate health policies and medical practice. This is a systematic literature review carried out in the Scielo, PubMed and Google Scholar databases. Benzodiazepines are metabolized in the liver, where they are transformed into inactive metabolites. Benzodiazepines are excreted mainly through the urine. Benzodiazepines can cause tolerance, dependence and withdrawal syndrome with prolonged use. Tolerance occurs when the sensitivity of the receptors decreases, leading to a diminished response. Combination therapy with benzodiazepines and antidepressants is currently the most widely indicated treatment for anxiety disorders. Finally, benzodiazepines are an important pharmacological class in the treatment of anxiety, but their use must be judicious and individualized.

Keywords: benzodiazepines.anxiety disorders.adverse effects.continuous use.

¹Graduando – laura.racy@hotmail.com

²Graduando – rafaelvasgus@gmail.com

³ Graduando – rodrigoabdou14@gmail.com

⁴ Graduando - weverton-45@hotmail.com

Professor Orientador - Universidade Santo Amaro - SP – e-mail@email.com

² Professor Orientador - Universidade Santo Amaro - SP –

1 INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos constituem uma classe de medicamentos conhecidos como psicotrópicos amplamente prescritos na prática clínica devido às suas quatro principais atividades: ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular.¹ Em geral, são indicados para os transtornos de ansiedade, insônia e epilepsia.¹ Alguns principais exemplos desse grupo de fármacos são: Diazepam (comercialmente conhecido como Valium®), Alprazolam (comercialmente conhecido como Xanax®), Clonazepam (comercialmente conhecido como Rivotril®), Lorazepam (comercialmente conhecido como Ativan®), Bromazepam (comercialmente conhecido como Lexotan®), Midazolam (comercialmente conhecido como Dormicum®) e Temazepam (comercialmente conhecido como Restoril®).¹ Um dos principais usos de benzodiazepínicos é no tratamento de pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade, que é definido de forma não técnica como uma sensação de aflição, angústia e perturbação causada pela incerteza em relação com qualquer contexto de perigo.² A ansiedade, quando exagerada, é considerada patológica e, nesse caso, se torna prejudicial ao funcionamento psíquico e somático do indivíduo.³

Nesse contexto, muitos indivíduos acabam fazendo um uso contínuo de benzodiazepínicos que pode trazer riscos adicionais, tais como dependência, efeitos adversos e comprometimento da qualidade de vida. Portanto, esta revisão bibliográfica tem uma relevância notável, de gerar novos conhecimentos e compreensões a respeito do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade, a fim de auxiliar na formulação de políticas de saúde, na prática médica e na promoção do bem-estar dos pacientes. Além disso, tem o objetivo de identificar os principais efeitos adversos e riscos associados dessas substâncias, assim como, auxiliar profissionais de saúde e prescritores na tomada de decisão clínica mais informada.

Metodologicamente, o trabalho visa rastrear artigos relevantes nos principais bancos de dados científicos, como PubMed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando palavras-chave e termos relacionados aos benzodiazepínicos, transtornos de ansiedade e uso contínuo desta classe de medicamentos. Serão selecionados estudos primários e secundários de qualidade, como ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, publicados nos últimos vinte e cinco anos, a fim de garantir uma análise atualizada e rigorosa. Após a seleção e análise dos artigos, os dados serão sintetizados e discutidos para elucidar a efetividade e segurança do uso contínuo dos benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade.

O transtorno de ansiedade, engloba um espectro de condições psiquiátricas que afeta diariamente a vida de uma grande parcela da população, e podem se apresentar de diferentes formas, como por exemplo, o transtorno de ansiedade generalizada (preocupação excessiva e persistente com diversos eventos ou atividades da vida cotidiana), transtorno do pânico (episódios repetidos e inesperados de intensa ansiedade), fobias (medo intenso e irracional que interfere na vida diária da pessoa), transtorno de ansiedade social (medo intenso e persistente de situações sociais ou de desempenho), entre outros. Na atualidade representa uma demanda crescente de casos. É caracterizado de

forma geral por uma preocupação excessiva, pensamentos inquietantes, tensão e medo desproporcional às circunstâncias. Na sua manifestação patológica, pode afetar significativamente o funcionamento diário de um indivíduo, dificultando interações sociais, desempenho profissional e bem estar geral, o que resulta na piora da qualidade de vida. Eventos estressantes, traumas e condições médicas comórbidas também podem precipitar ou exacerbar os sintomas. As causas do transtorno de ansiedade são multifatoriais, envolvendo componentes genéticos, neurobiológicos, ambientais e psicológicos. A desregulação no sistema neurotransmissor, envolvendo o ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e noradrenalina tem sido alvo de estudos por estarem envolvidos nas alterações fisiopatológicas do processo da ansiedade. O manejo dos transtornos de ansiedade envolve uma abordagem multimodal, incluindo intervenções psicoterapêuticas, especialmente a Terapia Cognitivo-comportamental (TCC), e farmacológicas. As classes de medicamentos comumente utilizados no tratamento em conjunto com outras terapias são os antidepressivos e os benzodiazepínicos, que estão no enfoque do artigo.^{2, 3}

Os benzodiazepínicos (BZDs) são fármacos ansiolíticos cuja eficácia e segurança dependem das propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e farmacodinâmicas. Sendo altamente lipossolúveis, os BZDs são rapidamente absorvidos e atravessam o Sistema Nervoso Central, com variabilidade entre compostos. Após a absorção, são distribuídos para tecidos de alta perfusão e posteriormente redistribuídos para tecidos menos vascularizados. A metabolização ocorre principalmente no fígado, envolvendo a CYP450, resultando em metabólitos hidrossolúveis. O tempo de meia-vida é variável, classificando-os em ação ultra-curta, curta, intermediária e longa. A eliminação ocorre principalmente pelos rins após a conjugação hepática, facilitando a excreção.¹³

Em relação a Farmacodinâmica, os benzodiazepínicos atuam principalmente no sistema nervoso central, ligando-se a receptores específicos no complexo receptor GABA-A (ácido gama-aminobutírico tipo A), que é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro. Quando os benzodiazepínicos se ligam a esses receptores, eles potencializam a ação do GABA, aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro associados ao receptor. Isso leva a uma entrada maior de íons cloro nas células nervosas, tornando-as mais negativas (hiperpolarizadas) e, assim, mais difíceis de serem excitadas. Esse mecanismo resulta em efeitos sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, que variam conforme o tipo de benzodiazepínico e sua afinidade pelo receptor. Esses fármacos são amplamente utilizados no tratamento da ansiedade, insônia e alguns tipos de crises epiléticas.¹¹

Na prática clínica, além da utilização da monoterapia de benzodiazepínicos, vale ressaltar também a associação de benzodiazepínicos e antidepressivos, que é amplamente utilizada no tratamento de transtornos de ansiedade, sendo uma estratégia importante para otimizar os resultados terapêuticos. Os benzodiazepínicos proporcionam alívio rápido dos sintomas ansiosos devido à sua ação direta sobre o sistema GABAérgico, e muitas vezes a terapia combinada acaba sendo utilizada junto aos antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), que auxiliam na manutenção de circuitos neuronais envolvidos na ansiedade.¹⁶

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Aprofundar o conhecimento sobre o uso de benzodiazepínicos a longo prazo, a fim de promover um melhor prognóstico para pacientes com ansiedade.

2.2 Objetivos Específicos

Investigar cientificamente e detalhadamente as consequências do uso de benzodiazepínicos a longo prazo em pacientes que apresentam transtorno de ansiedade.

Abordar os mecanismos de ação dos benzodiazepínicos e a fisiopatologia do transtorno de ansiedade

Identificar e discorrer sobre os efeitos colaterais indesejados dos benzodiazepínicos.

Estudar e encontrar outros tratamentos benéficos para pacientes com transtorno de ansiedade.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Pesquisa

Esta pesquisa é do tipo revisão sistemática de literatura, que buscou sintetizar e analisar de forma ordenada os estudos existentes sobre os efeitos adversos do uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade.

3.2 Local da Pesquisa

A pesquisa foi conduzida de forma online, utilizando bases de dados científicas e bibliotecas digitais especializadas. Não foi necessária coleta de dados em campo. Foram consultadas as seguintes bases de dados online: PubMed/MEDLINE, Scielo e Google Acadêmico, e a busca foi realizada utilizando os termos de pesquisa relevantes relacionados aos benzodiazepínicos, transtornos de ansiedade e efeitos adversos.

3.3 Sujeitos da Pesquisa/Amostragem

Para esta revisão sistemática, os sujeitos da pesquisa são os artigos científicos indexados que abordam o uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade. A amostra foi composta por estudos publicados em periódicos científicos indexados nas bases de dados selecionadas.

3.4 Critérios Éticos

Esta pesquisa não envolveu a coleta de dados diretamente de seres humanos ou animais. Portanto, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, ela dispensa a submissão e aprovação em Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e o uso de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.5 Critérios para Inclusão e Exclusão

Para realização de seleção de artigos científicos para posterior análise, foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de Inclusão:

- Estudos que investigam o uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade.
- Estudos que relatam e analisam os efeitos adversos associados ao uso contínuo de benzodiazepínicos.
- Estudos publicados em periódicos científicos indexados nas bases de dados selecionadas.
- Estudos publicados nos últimos 25 anos para garantir a atualidade das informações.

Critérios de Exclusão:

- Estudos que não abordam o uso de benzodiazepínicos no contexto de transtornos de ansiedade.
- Estudos que não relatam efeitos adversos associados ao uso contínuo de benzodiazepínicos.
- Estudos com metodologia inadequada (interpretação equivocada dos resultados, análise estatística inadequada) ou baixa qualidade (falta de medidas de confiabilidade, ações tendenciosas, alto risco de viés nos resultados).

3.6 Descrição da Coleta de Dados

Foram realizadas buscas nas bases de dados acima mencionadas, utilizando descritores como "benzodiazepínicos", "transtornos de ansiedade", "efeitos adversos", e "uso contínuo". Foram selecionados artigos que se encaixam nos critérios de inclusão e exclusão. Ocorreu também a extração de dados relevantes dos artigos selecionados, incluindo informações sobre os efeitos adversos, população de estudo, métodos de pesquisa e principais conclusões.

3.7 Variáveis de Estudo

As variáveis de estudo a serem analisadas incluem: efeitos adversos associados ao uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade, características da população estudada (idade, sexo, diagnóstico de transtorno de ansiedade), métodos de pesquisa utilizados nos estudos.

3.8 Organização do estudo

Os artigos selecionados foram analisados com a finalidade de registrar os dados em uma tabela bibliométrica, que contém as seguintes informações: autoria dos artigos, título, ano de publicação, foco da pesquisa.

3.9 Instrumento de coleta de dados

Não foi utilizado um instrumento de coleta de dados específico, uma vez que os dados foram extraídos diretamente dos artigos selecionados.

3.10 Análise dos Dados

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa. Os resultados dos estudos foram sintetizados e os principais achados foram apresentados de maneira descritiva.

	NOME DO ARTIGO	ANO	AUTORES	PRINCIPAL ACHADO
1	Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental.	2016	Daniele Cristina Comino Naloto, Francine Cristiane Lopes, Silvio Barberato Filho, Luciane Cruz Lopes, Fernando de Sá Del Fiol e Cristiane de Cássia Bergamaschi.	Comparação das prescrições de benzodiazepínicos em adultos e idosos quanto aos indicadores do uso apropriado.
2	Transtornos de ansiedade.	2000	Ana Regina GL Castillo, Rogéria Recondo, Fernando R Asbahr e Gisele G Manfro.	Definição, classificação e tratamento de transtornos de ansiedade.
3	Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social.	2011	Michelle N. LevitanI, Marcos H. N. Chagas, José A. S. Crippa, Gisele G. Manfro, Luiz A. B. Hetem, Nathalia C. Andrada, Giovanni A. Salum, Luciano Isolan, Maria C. F. Ferrari e Antonio E. Nardi.	Achados mais relevantes das diretrizes relativas ao tratamento do transtorno de ansiedade social.
4	Psicofármacos para o tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática.	2006	Carlos Renato Moreira Maia, Luis Augusto Rohde.	Prevalência dos transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes e verificação da eficácia e da tolerabilidade dos psicofármacos indicados para esses transtornos em crianças e adolescentes.

5	Chronic use of benzodiazepines among older adults.	2014	Jussara Mendonça Alvarenga, Karla Cristina Giacomini, Antônio Ignácio de Loyola Filho, Elizabeth Uchoa e Josélia Oliveira Araújo Firmo.	Percepção e motivação do uso crônico de benzodiazepínicos em idosos.
6	Pharmacology of antidepressants.	2001	Elliott Richelson.	Funcionamento do downregulation na classe dos antidepressivos
7	Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study.	2014	Sophie Billioti de Gage, Yola Moride, Thierry Ducruet, Tobias Kurth, Hélène Verdoux, Marie Tournier, Antoine Pariente e Bernard Bégaud.	Estudo de caso controle para investigação da relação entre o uso de benzodiazepínicos com o risco de Alzheimer.
8	Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in Elderly With Normal Cognition.	2016	Yuhai Zhang, Xiao-Hua Zhou, Dana H Meranus, Linbo Wang e Walter A Kukull.	Associação do uso de benzodiazepínicos com demência e o efeito do uso a longo prazo em idosos.
9	Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies.	2019	Qian He, Xiaohua Chen, Tang Wu, Liyuan Li e Xiaofan Fei.	Análise de dados a respeito do risco de demência em usuários de benzodiazepínicos a longo prazo.
10	Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica.	2007	RF Sampaio e MC Mancini.	Conceito, classificação, etapas de produção e aspectos do desenvolvimento de revisões sistemáticas.

11	Benzodiazepínicos padrões de uso, tolerância e dependência	2011	Márcio Antonini Bernik, Marcia B. de Macedo Soares, Cláudio de Novaes Soares.	Histórico sobre o surgimento das drogas hipnóticas e sedativas e ansiolíticas, evolução do seu consumo ao longo dos últimos anos, os principais conceitos aceitos a respeito dos mecanismos de ação dos benzodiazepínicos, o desenvolvimento de tolerância a seus efeitos e aspectos sobre a síndrome de abstinência.
12	Assessment of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil.	2016	Janaína Barden Schalleberger e Christiane de Fátima Colet.	Níveis de dependência e ansiedade entre os usuários de benzodiazepínicos no serviço de saúde pública.
13	BENZODIAZEPINAS: Consumo em Portugal e Impacto na Saúde Pública	2019	Francisco Paulo Minez Balança Lopes	Implementação de práticas aplicadas à prescrição, ao consumo e ao conhecimento dos benzodiazepínicos.
14	Abuso e Dependência dos Benzodiazepínicos	2008	Nastasy H, Ribeiro M e Marques ACPR	Metabolização e meia vida dos benzodiazepínicos no organismo.
15	Avaliação de propriedades químico-estruturais de fármacos benzodiazepínicos por modelagem computacional	2014	Aída Domithilla da Fonsêca Melo	Avaliação dos cálculos da atividade química da reação de oxidação dos benzodiazepínicos no fígado.

16	Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options	2020	Amir Garakani, James W Murrough, Rafael C freire, Robyn P Thom, Kaitlyn Larkin, Frank D Bom, Dan V losifescu.	Escassez relativa de novos medicamentos sob investigação para transtornos de ansiedade.
17	Psicofarmacologia de antidepressivos	1999	Ricardo Alberto Moreno, Doris Hupfeld Moreno, Márcia Britto de Macedo Soares	Farmacologia de antidepressivos, quanto ao mecanismo de ação, farmacocinética, efeitos colaterais e interações farmacológicas.
18	Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety	2008	Elisa Cascade, Amir H Kalali	Papel da monoterapia de benzodiazepínicos e da associação deste com antidepressivos no tratamento da ansiedade.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A classe farmacológica dos benzodiazepínicos (BZDs) é comumente utilizada para o tratamento da ansiedade e suas ações dependem de suas propriedades farmacocinéticas (o que o organismo faz com o fármaco) que inclui absorção, distribuição, metabolização e eliminação, como também de propriedades farmacodinâmicas (o que o fármaco faz no organismo = propriedade terapêutica).

O estudo da farmacocinética dos benzodiazepínicos é crucial para que se entenda as características únicas de cada medicamento, e compreender em qual situação cada tipo de benzodiazepínico deve ser utilizado, oferecendo sua melhor eficácia e segurança. A principal função da farmacocinética é determinar o começo e a duração de cada medicamento.¹³

A primeira etapa da farmacocinética é a absorção. Os principais fatores a considerar nesta etapa são a lipossolubilidade, a ligação com proteínas plasmáticas, e as vias de administração. A lipossolubilidade é a capacidade de uma substância se dissolver em lipídeos (gorduras), facilitando a passagem de membranas celulares compostas por bicamada lipídica. Este fator influencia significativamente o tempo necessário para se atingir a concentração máxima na corrente sanguínea e a extensão de entrada destas substâncias no Sistema Nervoso Central (SNC).¹³ Os benzodiazepínicos são altamente lipossolúveis, o que lhes permite uma absorção completa e penetração rápida no SNC, após a ingestão oral. Porém nem todos os benzodiazepínicos apresentam a mesma lipossolubilidade.¹⁴ Dentre esta classe de medicamentos o Alprazolam e o Bromazepam são os que apresentam a menor lipossolubilidade; o Lorazepam e o Oxazepam apresentam lipossolubilidade intermediária; e os que apresentam maior lipossolubilidade são o Diazepam, o Flurazepam e o Midazolam. Além disso, os benzodiazepínicos também são compostos que ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (variando desde 70% para o Alprazolam, até perto de 99% para o Diazepam). Como possuem uma elevada extensão de ligação às proteínas, atravessam facilmente as barreiras biológicas (por difusão) e são absorvidas quase na sua totalidade. Portanto quanto maior a lipossolubilidade e a ligação proteica, maior a absorção do benzodiazepínico.¹³

Em relação às vias de administração, os benzodiazepínicos podem ser administrados por via oral, intramuscular (IM), intravenosa (IV), sublingual e retal, sendo a mais comum a via oral.¹³ Todos os medicamentos são utilizados por meio da via oral, porém alguns podem também apresentar outras vias de administração. O Clotiazepam pode ser administrado por via intramuscular e intravenosa; o Estazolam por via retal; o Lorazepam por via intramuscular e intravenosa; o Temazepam por via intramuscular e intravenosa; o Phenazepam por via intramuscular, intravenosa e retal.¹⁵

Na segunda etapa, a distribuição, após uma administração IV, ou por via oral nos compostos que são rapidamente absorvidos, as BZDs são primeiramente captadas para o cérebro e regiões de maior perfusão sanguínea, sendo de seguida redistribuídas para os tecidos menos vascularizados (como por exemplo os músculos e tecido adiposo). A extensão com que esta redistribuição das BZDs ocorre, depende da sua lipossolubilidade, o que influencia diretamente a duração do seu efeito. Em geral, o volume de

distribuição das BZDs é elevado, sendo ainda superior na população geriátrica, uma vez que estes possuem maiores índices de massa gorda. Devido a esta característica, as BZDs são amplamente distribuídas no nosso organismo, acumulando-se principalmente no tecido adiposo e no SNC, por serem estas as regiões do corpo humano com os níveis mais elevados de lípidos.¹³

A terceira etapa consiste na metabolização. Nesta etapa, o fármaco passa por um processo de degradação hepática, gerando metabólitos resultantes com maior teor hidrossolúvel. O principal responsável por essa degradação é a enzima da família do Citocromo P450 (CYP450). Cada benzodiazepínico é metabolizado no fígado de uma forma diferente. O diazepam, o prazepam e o clorazepato são transformados em desmetildiazepam, consequentemente em oxazepam e por fim, conjugados (transformados em um metabólito inativo); o Clordiazepóxido é transformado em Desmetilclordiazepóxido, depois em Demoxepam, depois em Desmetildiazepam, depois em Oxazepam, para finalmente sofrer conjugação; o Alprazolam e o Triazolam são transformados em metabólitos alfa-hidroxialprazolam e alfa-hidroxitriazolam respectivamente, e por fim são conjugados; o Flurazepam pode ser transformado tanto em hidroxietilflurazepam quanto Desalquil-flurazepam, e depois é conjugado; Já o metabolismo de algumas BZDs, como o Oxazepam e o Lorazepam, apenas corresponde a esta reação de conjugação. Por isso, estes BZDs estão especialmente indicados na terapêutica da população geriátrica e de indivíduos com doenças hepáticas, sendo eliminados mais facilmente pelo organismo.¹³

Na metabolização, um critério muito importante para ser analisado é o tempo de meia vida, que consiste no tempo que a concentração do fármaco chega na metade após sua administração. Os BZDs podem ser classificados quanto sua duração de ação e ao seu tempo de meia vida, que consiste no tempo necessário para que a concentração do fármaco no organismo seja reduzida pela metade. De acordo com a duração da ação, podem ser separados como ação curta e ação longa. Os de ação curta são aqueles em que seu tempo de efeito é inferior a 24h e os de ação longa caracterizam-se por um tempo superior a 24h. A duração do efeito das BZDs tem relação com o tempo de meia vida destas moléculas, entretanto, a meia vida mais longa não determina necessariamente o tempo superior de atuação do fármaco exclusivamente, sendo apenas um dos fatores, mas não o único que determina a ação do medicamento. De acordo com o tempo de meia vida, podemos classifica-los em 4 categorias, Ultra curta (Midazolam, Triazolam, 24h). O tempo de meia vida depende da velocidade a que estas moléculas são metabolizadas no fígado.¹³

A quarta etapa é a excreção, que consiste na eliminação dos fármacos principalmente pela urina. Esta etapa depende da metabolização do fígado, que transforma os medicamentos em metabólitos inativos (mais hidrossolúveis), para que possam ser facilmente excretados.¹³

Além da Farmacocinética, é de extrema importância conhecer a Farmacodinâmica, que consiste no estudo do mecanismo de ação do fármaco. O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos está relacionado à sua capacidade de potencializar os efeitos do neurotransmissor GABA (ácido gamaaminobutírico) no sistema nervoso central. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro, ou seja, ele diminui a atividade neuronal, promovendo relaxamento e redução da ansiedade. Os benzodiazepínicos

aumentam a eficácia do GABA ao se ligarem aos receptores específicos chamados receptores GABA-A, que são compostos basicamente de famílias de subunidades Alfa, Beta e γ . A subunidade alfa dos receptores de benzodiazepínicos têm um papel crucial na modulação da neurotransmissão inibitória e refere-se às proteínas receptoras específicas que compõem esses receptores que, por sua vez, são membros da família dos receptores de neurotransmissores chamados receptores de GABA-A. Existem várias isoformas da subunidade alfa, incluindo alfa-1, alfa-2, alfa-3 e alfa-5, cada uma com distribuição específica no cérebro. Os benzodiazepínicos se ligam a um sítio específico de alta afinidade, na interface da subunidade Alfa e da subunidade γ 2, essa ligação potencializa a ação do GABA, aumentando a abertura dos canais lentos de cloreto, o que resulta em uma hiperpolarização da membrana neuronal que afasta o potencial pós-sináptico do valor limiar e, consequentemente, na inibição da transmissão neuronal.¹¹

Os benzodiazepínicos são uma classe medicamentosa já previamente conhecida por ter alguns efeitos colaterais relevantes, dentre eles, é comum o aparecimento de sonolência excessiva durante o dia, o que pode interferir nas atividades cotidianas. A coordenação motora e a memória também podem ser prejudicadas, aumentando o risco de quedas e acidentes. Tonturas e zumbidos nos ouvidos são outros sintomas frequentes. Em alguns casos, pode ocorrer uma reação paradoxal, com excitação e agressividade, principalmente em crianças, idosos e pessoas com deficiência mental. O uso prolongado pode levar à "anestesia emocional", com uma diminuição da capacidade de sentir emoções. Idosos são mais suscetíveis a interações medicamentosas, piora cognitiva e maior risco de quedas. Além disso, existe o risco de dependência, especialmente com o uso prolongado.¹⁴

TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E ABSTINÊNCIA

A maioria dos problemas relacionados com as BZDs deve-se às suas reações adversas, das quais se destacam os fenômenos de tolerância, dependência e síndrome de abstinência. O tratamento prolongado com BZDs pode originar tolerância, uma vez que ao longo do tempo, a sensibilidade dos receptores fica reduzida, levando a uma diminuição da resposta, mesmo não havendo abuso ou aumento da dose destes fármacos. Assim, a tolerância manifesta-se por perda da eficácia das BZDs, sendo necessário aumentar a dose destes fármacos para se verificar os mesmos efeitos. Com o uso prolongado dessa classe, a Tolerância do fármaco no organismo começa a aumentar gradativamente, desta forma o indivíduo acaba necessitando de doses cada vez maiores para obter o mesmo efeito positivo sob sua condição emocional. Assim, o uso por longos períodos, ocasiona um ciclo de abuso e resulta na maior parte dos casos em dependência do fármaco¹³.

Alguns dos fatores que promovem o desenvolvimento da dependência são: curta duração de ação, altas doses, alta potência, dependência de outros medicamentos ou de álcool, alterações de personalidade e uso sem supervisão.¹³ Neste cenário, uma possível interrupção ou redução abrupta do uso do medicamento, desencadeia sintomas característicos de síndrome de abstinência. Metade dos pacientes que usam benzodiazepínicos por mais de 12 meses evoluem com síndrome de abstinência (provavelmente ainda mais em clínicas especializadas). Os sintomas podem ser divididos em menores (tremor,

sudorese, palpitações, letargia, náuseas, vômitos, anorexia, sintomas gripais, cefaleia e dores musculares, insônia, irritabilidade, dificuldade de concentração, inquietação, agitação, pesadelos, disforia, prejuízo da memória e sensações de despersonalização ou desrealização) e maiores (convulsões, alucinações e delirium). Estes devem ser diferenciados dos sintomas de rebote, que se caracterizam pelo retorno dos sintomas originais para os quais os benzodiazepínicos foram prescritos, numa intensidade significativamente maior.¹⁴

Os sintomas da abstinência começam progressivamente dentro de 2 a 3 dias após a parada de benzodiazepínicos de meia-vida curta, e de 5 a 10 dias após a parada de benzodiazepínicos de meia-vida longa, podendo também ocorrer após a diminuição da dose. A retirada gradual da medicação e um acompanhamento psicológico mais frequente e prolongado colaboram no alívio destes sintomas e são consideradas as melhores e mais efetivas técnicas atualmente. Pacientes que não conseguem concluir o plano de redução gradual podem se beneficiar da troca para um agente de meia-vida mais longa, como o diazepam ou clonazepam. Comparado a outros benzodiazepínicos e barbitúricos, o diazepam mostrou ser a droga de escolha de substituição para pacientes com dependência, por ser rapidamente absorvido e por ter um metabólito de longa duração – o desmetildiazepam – o que torna a droga ideal para o esquema de redução gradual, pois apresenta uma redução mais suave nos níveis sanguíneos.¹⁴

ASSOCIAÇÃO BZD + ATD

No cenário atual muitos autores têm ressaltado a relevância da terapia combinada (benzodiazepínicos + antidepressivos) para o tratamento de transtornos de ansiedade, sendo a mais indicada atualmente. Os antidepressivos mais associados e prescritos para essa finalidade são os inibidores de recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs). Eles atuam inibindo a recaptação desses neurotransmissores na fenda sináptica, o que resulta em uma maior concentração dessas substâncias, aumentando sua disponibilidade no sistema nervoso central e consequentemente causando uma diminuição de receptores desses neurotransmissores a longo prazo, um processo chamado de downregulation, que é fundamental para promover uma modulação mais equilibrada dos circuitos neurais, diminuindo a hiperatividade do sistema serotoninérgico e adrenérgico. Uma meta-análise recente relatou que a maioria dos ISRSs e IRSNs são mais eficazes do que o placebo no TAG, com escitalopram e duloxetina potencialmente tendo os maiores tamanhos de efeito. ^{6, 16, 17}

Destacamos que, no contexto de atenção primária para pacientes com ansiedade, muitas vezes a prescrição inicial é realizada apenas com benzodiazepínicos, enquanto dentro do espectro de médicos psiquiatras, a associação e utilização dos antidepressivos é amplamente utilizada. De acordo com pesquisa realizada em 2007, 112,8 milhões de prescrições de benzodiazepínicos foram preenchidas, das quais 55% foram prescritas por um médico de cuidados primários, 16% por um psiquiatra e os restantes 29% por médicos com outras especializações. Além disso, foi comparado também entre os médicos de atenção primária e os psiquiatras, as porcentagem de uso de

cada medicamento para o tratamento de ansiedade, que contemplam: benzodiazepínicos, antidepressivos, benzodiazepínicos associados com antidepressivos e outros medicamentos. No cenário das drogas prescritas por médicos na atenção primária, 42% são benzodiazepínicos, 45% são antidepressivos, 9% são de associações dos dois e 4% são de outros medicamentos. Já em relação aos psiquiatras, as prescrições são de: 22% de benzodiazepínicos, 54% de antidepressivos, 20% de associações dos dois e 4% de outros medicamentos. A partir disso, podemos ressaltar que os médicos mais especializados no tratamento de ansiedade, no caso os psiquiatras, utilizam menos a monoterapia de benzodiazepínicos e mais a associação de benzodiazepínicos com antidepressivos.¹⁸ Isso se deve em grande parte pela perspectiva de tratamento a longo prazo que a associação dos medicamentos fornece, com estudos indicando que para longos períodos, os antidepressivos são a escolha mais efetiva e com maior margem de segurança no tratamento de ansiedade, com os benzodiazepínicos sendo recomendados por períodos menores, tendo sua maior efetividade nos meses iniciais de tratamento, para controle de picos e crises mais severas do transtorno.¹⁶

5 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os benzodiazepínicos são fármacos com inúmeras indicações, em especial no tratamento a curto prazo do transtorno de ansiedade, devido ao seu mecanismo farmacocinético e farmacodinâmico. Mostrou-se seguro e eficaz com poucos efeitos adversos ao ser administrado de forma controlada. Quando associados a alguns antidepressivos há uma grande possibilidade de complementar a terapêutica reduzindo sobretudo a dependência e tolerância, destacando-se que a prescrição deve ser criteriosa e individualizada.

REFERÊNCIAS

1. Naloto DCC, Lopes FC, Barberato Filho S, Lopes LC, Del Fiol F de S, Bergamaschi C de C. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2016 Apr;21(4):1267–76.
2. Castillo ARG, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000 Dec;22(supl 2):20–3.
3. Levitan MN, Chagas MHN, Crippa JAS, Manfro GG, Hetem LAB, Andrada NC, et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do

- transtorno de ansiedade social. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2011 Sep;33(3):292–302.
4. Maia CRM, Rohde LA. Psicofármacos para o tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006 Nov 14;29(1):72–9.
 5. Alvarenga JM, Giacomini KC, Loyola Filho AI de, Uchoa E, Firmo JOA. Chronic use of benzodiazepines among older adults. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2014 Dec;48(6):866–72.
 6. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc*. 2001 May;76(5):511-27. doi: 10.4065/76.5.511. PMID: 11357798.
 7. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep 9;349:g5205.
 8. Zhang Y, Zhou X, Meranus DH, Wang L, Kukull WA. Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in Elderly With Normal Cognition. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2016 Apr;30(2):113–7.
 9. He Q, Chen X, Wu T, Li L, Fei X. Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Clinical Neurology* (Seoul, Korea) [Internet]. 2019 Jan;15(1):9–19.
 10. Sampaio, RF e Mancini, MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Brazilian Journal of Physical Therapy* [online]. 2007 Fev, v. 11, n. 1, pp. 83-89.
 11. Bernik MA, Soares MB de M, Soares C de N. Benzodiazepínicos padrões de uso, tolerância e dependência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 48, n. 1, p. 131–137, 2011 maio.
 12. SchalleMBERger JB, Colet C de F. Assessment of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* [online]. 2016 Jun, v. 38, n. 02, p. 63–70.
 13. Lopes FPMB. (2019). *Benzodiazepinas: Consumo em Portugal e Impacto na Saúde Pública* (Master's thesis, Universidade de Lisboa (Portugal)).
 14. Nastasy H, Ribeiro M, Marques ACPR. Abuso e dependência dos benzodiazepínicos. *Projeto Diretrizes*. 2008;1-10.
 15. Melo ADDF. (2014). Avaliação de propriedades químico-estruturais de fármacos benzodiazepínicos por modelagem computacional.
 16. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, Iosifescu DV. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 23;11:595584.

17. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB de M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Brazilian Journal of Psychiatry [online]. 1999 Maio, v. 21, suppl 1, pp. 24-40.
18. Cascade E, Kalali AH. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. Psychiatry (Edgmont). 2008 Sep;5(9):21-2. PMID: 19727256; PMCID: PMC2687085.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado Análise epidemiológica das neoplasias
gástricas no Brasil

realizado pelo(s) aluno(s) Adriana Maia Fernandes e Rafaela Máximo de
Sousa

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Me. Thales Felipe dos Santos Pereira

Assinatura do Orientador do Trabalho

Prof. Dr. Elias Jirjoss Ilias

Assinatura do Coorientador do Trabalho

Profa. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan

Assinatura da Coorientadora do Trabalho



Anais do

**Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação**

**Adriana Maia Fernandes
Rafaela Máximo de Sousa**

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS NEOPLASIAS GÁSTRICAS
NO BRASIL**

São Paulo

2024

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS NEOPLASIAS GÁSTRICAS NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Thales Felipe
dos Santos Pereira

Coorientador Prof. Dr. Elias Jirjoss Ilias

Coorientadora Profa. Dra. Paula Yuri
Sugishita Kanikadan

São Paulo

2024

F398a

Fernandes, Adriana Maia

Análise das taxas epidemiológicas das neoplasias gástricas no Brasil / Adriana Maia Fernandes, Rafaela Máximo de Sousa. - São Paulo, 2024.

24 p.: P&B.

Orientador: Prof. Me. Thales Felipe dos Santos Pereira.

Co-orientador: Prof. Dr. Elias Jirjoss Ilias.

Co-orientadora: Profa. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Câncer gástrico. 2. epidemiologia. 3. Mortalidade.

I. Sousa, Rafaela Máximo. II. Pereira, Thales Felipe dos Santos.

III. Ilias Jirjoss, Elias. 1111. Universidade Santo Amaro. 11111. Título.

COD 616.994

Elaboradora pela Bibliotecária Andrea Carvalho Gomes de Lima CRBB/9304

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS NEOPLASIAS GÁSTRICAS NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Thales Felipe dos Santos Pereira

Coorientadora Profa. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan

São Paulo, ____de _____de 2024

Banca Examinadora

Prof. Me. Thales Felipe dos Santos Pereira

Orientador

Prof. Dr. Elias Jirjoss Ilias

Coorientador

Profa. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan

Coorientadora

Profa. Dra. Debora Driemeyer Wilbert

Avaliador

Prof. Me. Henrique Mantoan

Avaliador

Conceito Final

Adriana Maia Fernandes, Rafaela Máximo de Sousa, Thales Felipe dos Santos Pereira, Paula Yuri Sugishita Kanikadan. *Análise epidemiológica das neoplasias gástricas no Brasil*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O câncer gástrico é o 5º câncer mais comum em todo o mundo e a 3º principal causa de morte relacionada ao câncer e esse fato se deve ao diagnóstico tardio da doença. O diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer gástrico no Brasil segue padronização definida pelo Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico. Além disso, a vigilância em saúde é crucial para entender o perfil epidemiológico da população, proteger e promover a saúde coletiva por meio do monitoramento contínuo e da adoção de medidas que reduzam riscos e controlem fatores que afetam o bem-estar. No controle do câncer, destaca-se a necessidade de estratégias eficazes voltadas à prevenção de fatores de risco, diagnóstico precoce e uso de dados confiáveis para identificar populações vulneráveis e prever tendências da doença. Sendo assim, o objetivo do presente estudo é traçar um perfil epidemiológico do câncer gástrico nas regiões brasileiras, assim como diagnóstico, número de óbitos, sexo e idade.

METODOLOGIA: Estudo observacional e descritivo, com coleta de dados secundário do INCA e Tabnet no período de 2019 a 2022 referentes às cinco regiões do Brasil. Sendo identificadas as variáveis como número de óbitos, sexo e idade. Os dados foram expressos em frequência absoluta, relativa e medidas de tendência central e apresentados de forma descritiva utilizando tabelas e gráficos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Durante o período de 2019 a 2022, foram diagnosticados 73.998 novos casos de câncer de estômago no Brasil, com uma média anual de 18.499,5 casos. A mortalidade também é expressiva, com destaque para o Sudeste, responsável por 44,1% das mortes no período analisado, enquanto o Centro-Oeste registrou a menor porcentagem (5,93%). Em relação ao perfil demográfico, a doença é mais frequente em homens e pessoas acima de 50 anos, com o pico de incidência por volta dos 70-79 anos. Nossos achados apontam subnotificações nos bancos de dados e reforçam a necessidade de aprimorar sistemas de rastreamento e diagnóstico precoce, especialmente nas regiões mais vulneráveis. **CONCLUSÃO:** O câncer gástrico é um problema de saúde significativo, com grande quantidade de óbitos e ocorrência de casos globalmente e no Brasil. Os valores elevados no Brasil são influenciados pela falta de rastreamento eficaz, desigualdades socioeconômicas e geográficas, e hábitos de vida pouco saudáveis como o uso de tabaco, álcool e sedentarismo.

Palavras-chave: Câncer gástrico. Epidemiologia. Mortalidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gastric cancer is the 5th most common cancer worldwide and the 3rd leading cause of cancer-related deaths, largely due to the late diagnosis of the disease. In Brazil, the diagnosis, staging, and treatment of gastric cancer follow the standards established by the Brazilian Gastric Cancer Consensus. Additionally, public health surveillance is crucial for understanding the population's epidemiological profile, protecting and promoting public health through continuous monitoring, and implementing measures to reduce risks and control factors affecting well-being. In cancer control, effective strategies for risk factor prevention, early diagnosis, and the use of reliable data to identify vulnerable populations and predict disease trends are essential. Therefore, the aim of this study is to outline the epidemiological profile of gastric cancer in Brazilian regions, focusing on diagnosis, mortality rates, sex, and age.

METHODOLOGY: This is an observational and descriptive study based on secondary data collected from INCA and Tabnet for the period from 2019 to 2022, covering Brazil's five regions. Variables such as mortality rates, sex, and age were identified. Data were expressed as absolute and relative frequencies and central tendency measures, presented descriptively using tables and graphs.

RESULTS AND DISCUSSION: Between 2019 and 2022, 73,998 new cases of stomach cancer were diagnosed in Brazil, with an annual average of 18,499.5 cases. Mortality rates were also significant, with the Southeast region accounting for 44.1% of deaths during the analyzed period, while the Midwest recorded the lowest percentage (5.93%). Regarding the demographic profile, the disease was more frequent in men and individuals over 50 years old, with the peak incidence observed in the 70-79 age group. Our findings highlight underreporting in databases and emphasize the need to improve screening systems and early diagnosis, especially in the most vulnerable regions. **CONCLUSION:** Gastric cancer is a significant public health issue, with high mortality rates and case occurrences both globally and in Brazil. The high numbers in Brazil are influenced by the lack of effective screening, socioeconomic and geographic inequalities, and unhealthy lifestyle habits such as tobacco and alcohol use and physical inactivity.

Keywords: Gastric cancer, epidemiology, mortality

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 METODOLOGIA.....	6
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	6
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS	19

1. INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é o 5º câncer mais comum em todo o mundo e a 3ª principal causa de morte relacionada ao câncer e esse fato se deve ao diagnóstico tardio da doença. Além disso, a incidência do câncer gástrico aumenta com a idade, varia com o sexo, sendo mais prevalente no sexo masculino, e se modifica epidemiologicamente, visto que a taxa de sobrevivência nas etnias orientais varia de 30% a 40% ^{1,2}.

O diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer gástrico no Brasil segue uma padronização definida pelo Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico, de forma a orientar os profissionais médicos no atendimento aos pacientes com esse tipo de doença³.

Em paralelo, as ações em vigilância em saúde são importantes para conhecer o perfil epidemiológico da população acometida por desempenhar um papel essencial na proteção e promoção da saúde coletiva, acompanhando continuamente o estado de saúde das populações e adotando medidas destinadas a reduzir riscos, prevenir doenças e controlar fatores que possam impactar o bem-estar das comunidades. Essa abordagem combina ações voltadas tanto para o indivíduo quanto para a coletividade, promovendo respostas integradas e coordenadas para lidar com os desafios de saúde pública.⁴

No âmbito do controle do câncer, especialistas em epidemiologia e saúde pública enfrentam a tarefa de desenvolver estratégias amplas e eficazes que enfatizem a prevenção de fatores de risco e o diagnóstico precoce. A vigilância epidemiológica do câncer exige o uso de métodos baseados em dados confiáveis para analisar relações causais, mapear grupos populacionais mais vulneráveis e prever tendências futuras na disseminação da doença.⁵

O estadiamento pré-operatório completo pode ser feito por meio de imagem ou endoscópicas, sendo de fundamental importância para avaliar a extensão e o acometimento dos tecidos vizinhos ao tumor, assim como a presença de linfonodos suspeitos. Sendo o tamanho dos linfonodos relacionado ao acometimento metastático, assim, o diâmetro do linfonodo no estadiamento é de fundamental importância para o prognóstico do paciente⁶.

Clinicamente, o câncer gástrico pode ser definido como estágio inicial, quando a malignidade está limitada a camada mucosa ou submucosa estomacal, independentemente das características morfológicas da lesão ou se há metástases linfonodais, como câncer gástrico médio, quando a lesão se estende para a camada muscular gástrica, e como câncer gástrico avançado, quando o tumor infiltra na camada subserosa ou para órgãos adjacentes ou metástases ⁷. Nesse sentido, é mais comumente encontrado tumores em fases mais avançadas (de T2 a T4)². As técnicas cirúrgicas mais utilizadas são a laparoscopia convencional e a laparoscopia assistida por robô, sendo esta última iniciada em outubro de 2017. Além disso, os critérios usados para esses tipos de cirurgias são os mesmos e são considerados seguros ⁸.

A classificação para o câncer gástrico mais relevante no Brasil e que possui maior impacto prognóstico é o sistema anatômico de estadiamento TNM, além de ser o mais atual. Outrossim, por meio dessa classificação, é possível definir o melhor tratamento de escolha, no entanto, diversas pesquisas apontam falhas e necessidades de aperfeiçoar esse estadiamento, uma vez que o câncer gástrico é uma enfermidade heterogênea e o prognóstico pode variar dentro de um mesmo estadio⁹.

O tratamento por gastrectomia possui maior chance de sucesso nos estágios de I a III, com exceção do estágio I, no qual é mais indicado a ressecção endoscópica da submucosa. Já no estágio IV, é indicado tratamento paliativo¹⁰.

Ao realizar a endoscopia, o profissional deve se atentar em observar lesões altamente sugestivas de câncer gástrico e, concomitante a isso, deve ser realizado a magnificação com imagem de banda estreita. Além disso, a endoscopia é relevante para o planejamento do pré-operatório, pois, por meio dela é possível observar o envolvimento da parede gástrica pelo câncer e, assim, decidir entre a realização da gastrectomia total ou da parcial ¹¹.

A ressecção gástrica ainda é a única maneira curativa para o câncer gástrico, no entanto, é uma cirurgia de maior risco e com maior tempo de recuperação, devendo ser ponderada a sua realização em pacientes idosos¹².

Este trabalho foi de grande importância para compreender algumas características epidemiológicas do câncer gástrico, correlacionando sua relevância clínica com os dados de óbitos nas cinco regiões do Brasil, tendo

como objetivo traçar um perfil epidemiológico do câncer gástrico nas regiões mais acometidas, sexo, idade, diagnóstico e número de óbitos. Uma vez que, o câncer gástrico é uma patologia em ascensão na sociedade atual, impulsionada pelas mudanças trazidas pela modernidade.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal e descritivo, com coleta de dados secundário disponíveis no Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e na plataforma Tabnet entre os anos de 2019 a 2022, de forma a fazer um levantamento referentes das cinco regiões do Brasil – Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Norte e Nordeste.

Os números de óbitos nos anos determinados foram identificados e analisados, como também sexo e idade dos portadores de câncer gástrico. Esses dados foram tabulados no programa Excel e analisados descritivamente por meio de tabelas e gráficos. Além disso, eles foram expressos por medidas de frequência relativas, absolutas e tendência central.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados de neoplasia gástrica no Brasil foram apresentados na ordem a seguir por região.

3.1. DIAGNÓSTICO

Nossos achados, acerca da ocorrência de novos casos, apontam que no período entre os anos de 2019 a 2022, pode-se quantificar 73.998 casos diagnosticados com neoplasia de estômago (Tabela 1). Ao que tange esse dado, 15.403 dos diagnósticos ocorreram no ano de 2019, 16.669 foram contabilizados no ano de 2020, 20.681 no ano de 2021 e 21.245 no ano de 2022.

De acordo com Fitzmaurice et al., o câncer subiu para o segundo lugar entre as principais causas de Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade

(DALYs) em todo o mundo em 2017, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares.¹³

Desse modo, o câncer de estômago é uma causa significativa de incidência e mortalidade em todo o mundo. Em 2020, resultou em aproximadamente 1,1 milhão de novos casos e 769 mil óbitos, classificando-se como o sexto câncer mais comum em incidência (5,6%) e o terceiro em mortalidade (7,7%) entre todos os tipos de câncer, com aproximadamente 1 milhão de novos casos e 783.000 óbitos registrados em 2018.^{14,15}

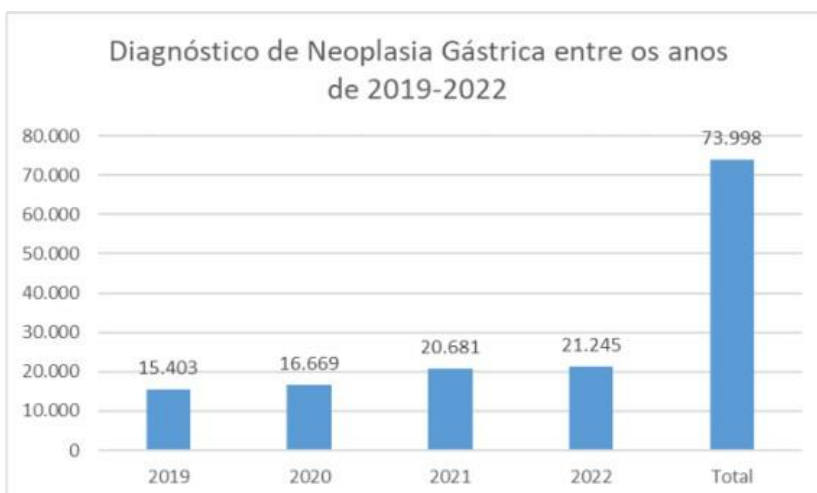
Apesar disso, a incidência de câncer gástrico tem apresentado uma diminuição constante desde meados do século XX, tanto na América do Norte quanto na Europa, e recentemente em outras regiões, como Ásia e América Latina. Esse fato, pode ser atribuído a vários fatores, incluindo a redução do tabagismo, o aumento da disponibilidade de alimentos de melhor qualidade e a diminuição da infecção por *H. pylori*, que é o principal fator de risco para esse câncer, sendo considerado um carcinógeno do tipo 1 pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer.^{14,15} No entanto, a análise da mortalidade por câncer de estômago entre 1970 e 2015 revelou que, embora haja essa tendência, as taxas ainda permanecem elevadas em nações latino-americanas.¹⁴

Isso pode ser explicado, devido à prevalência aumentada de fatores de risco conhecidos, como tabagismo, sedentarismo, padrões alimentares pouco saudáveis, sobrepeso e obesidade, além do ônus desproporcional de cânceres associados a infecções, nesta população.¹⁴

Sendo assim, no Brasil, um país que ainda possui altas taxas de câncer de estômago, para os anos de 2020 a 2022, foi estimada uma prevalência anual de 21.230 casos novos.¹⁴

Logo, nosso trabalho está relativamente de acordo com a literatura, uma vez que houve uma média de cerca de 18.499,5 casos por ano de câncer gástrico, ao considerar durante o período de 2019 a 2022.

Tabela 1: Diagnóstico de Neoplasia Gástrica entre os anos de 2019 a 2022



Fontes: Dados adaptados do SIA/BPA-I, SIH e SISCAN, atualizados em 15/04/2024.

3.2. ÓBITOS

Nossos dados revelam que houve, em média, 1.243,25 óbitos por ano, entre os anos de 2019 a 2020 (tabela 2).

Desse modo, ao se analisar a região nordeste, houve um total de 13.867 mortes, com uma média de 3.466,75 por ano, correspondendo a 24,09% dos óbitos totais do país na faixa de tempo analisada (tabela 2).

Ao que tange a região centro-oeste, foi possível observar que ela é responsável por 3.414 óbitos, compondo a média de 853,5 casos por ano, o que equivale a 5,93% de todos os casos de câncer de estômago nos anos analisados, sendo a região com menor quantidade de mortes por essa patologia no país (tabela 2).

Ao se analisar a região sudeste, foi possível constatar um total de 25.425 óbitos e uma média de 6.356,25, sendo o maior dado encontrado, com uma porcentagem de 44,1 % do total de todos os casos computadorizados no tempo do estudo (tabela 2), apontando ser a região com maior quantidade de óbitos por câncer gástrico no país.

Ao considerar a região sul, foi possível analisar um total de 9.882 de mortes, com uma média de 2.470,5, o que corresponde a 17, 16% dos casos totais no Brasil (tabela 2).

No Brasil, a taxa de mortalidade permanece elevada, influenciada por diversos fatores, incluindo o desenvolvimento de infecções gastrointestinais. De

acordo Farias, et al.¹⁶ essa patologia carece de um sistema de rastreamento eficaz no país, em decorrência das desigualdades econômicas, geográficas e socioculturais, que contribuem significativamente para esse cenário.¹⁶ Assim, de acordo com Braga, et al.¹⁵, as projeções indicam que as disparidades regionais na mortalidade por câncer devem aumentar até 2030, sendo que as regiões menos desenvolvidas apresentaram as taxas mais elevadas.¹⁵

Em relação a região norte, segundo Braga, et al.¹⁵, ela possui maior incidência e mortalidade de câncer gástrico, devido a presença de algumas características típicas de países de baixa e média renda, como altas taxas de doenças infecciosas, condições precárias de saneamento, uma maior proporção da população vivendo em áreas rurais e o uso excessivo de pesticidas e produtos químicos agrícolas.^{15, 16}

Quanto à região Nordeste, ela apresenta uma alta prevalência desse tipo de câncer e, de acordo com Braga et al.¹⁵, isso pode ser atribuído às características típicas de países subdesenvolvidos, semelhantes às encontradas na região Norte, principalmente quando se analisa o interior dessa região.^{15,16}

No que tange a região Centro-Oeste, segundo Braga et al.¹⁵, assim como as regiões Sul e Sudeste, ela apresenta características típicas de países de alta renda, com o aumento de doenças crônicas e maior expectativa de vida, resultando em uma população mais envelhecida.¹⁵ Essa região é responsável por cerca de 9,38 casos de câncer gástrico por 100 mil habitantes¹⁷. No entanto, as projeções para o período de 2026 a 2030 indicam uma redução na taxa de mortalidade no Centro-Oeste.¹⁴

Na região Sudeste, observa-se uma diminuição nas taxas de incidência e mortalidade por câncer gástrico, com uma taxa de incidência de 13,99 por 100 mil habitantes.^{15,17} De acordo com Braga et al.¹⁵, essa redução na mortalidade pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo níveis socioeconômicos mais elevados, que conferem à região características semelhantes às de países de alta renda.¹⁵ Esses fatores têm contribuído para melhorias no sistema de saúde e para a implementação de estratégias de diagnóstico precoce e tratamento do câncer gástrico desde o início dos anos 2000.¹⁵

Por fim, a região Sul registra uma diminuição na taxa de mortalidade por câncer de estômago, apresentando uma incidência de 16,02 casos por 100 mil

habitantes.^{15,17} Esse declínio pode ser explicado por fatores semelhantes aos das regiões Centro-Oeste e Sudeste.¹⁵

Logo, nossos dados divergem com a literatura, o que pode ser explicado devido à possíveis subnotificações nos bancos de dados de pesquisa utilizados.

Tabela 2: Número de óbitos por região entre os anos de 2019 a 2022

	2019	2020	2021	2022
NORTE	1.262	1.197	1.213	1.301
NORDESTE	3.643	3.341	3.364	3.519
SUDESTE	6.781	6.075	6.328	6.241
SUL	2.553	2.389	2.529	2.411
CENTRO- -OESTE	872	848	826	868
TOTAL	15.111	13.850	14.260	14.340

Fonte: dados adaptados do SIA/BPA-I, SIH e SISCAN, atualizados em 15/04/2024.

3.3. NÚMERO DE ÓBITOS POR REGIÃO POR SEXO E IDADE

Conforme Guerra et al.¹⁸, há uma tendência na redução do número de casos de câncer gástrico no mundo, em ambos os sexos, mesmo que não seja de forma linear, à medida que os anos vão passando.¹⁸

Em relação ao sexo masculino, um em cada 33 homens desenvolvem câncer gástrico ao longo da vida e a incidência desse tipo de câncer aparece em quarto lugar nessa população.^{13, 14} Ao se analisar o intervalo de tempo entre os anos de 1996 e 2012, observa-se uma diminuição marcante nas taxas entre os homens a partir de 2004, no entanto, essa taxa ainda permanece elevada, visto que, em 2018, 9.387 homens faleceram devido ao câncer gástrico, sendo um total de 8% das mortes no país.¹⁴ Já em 2020, essa patologia foi o quarto tipo mais comum dentre os homens, (7,1%), e em termos de mortalidade, foi o quarto câncer mais fatal (9,1%).¹⁴ Além do mais, ao se pesquisar sobre os anos de 2020 a 2022, foi estimado uma incidência de 13.360 no sexo masculino.¹⁴ Assim, no Brasil, espera-se que haja 13.360 novos casos em homens a cada ano durante o período de 2020-2022.¹⁷

Já em relação ao público feminino, uma em cada 78 mulheres desenvolverão câncer gástrico ao longo da vida, visto que, em incidência, esse tipo de câncer aparece em sexto lugar entre as mulheres.^{13,14} Ao se analisar os intervalos de tempo, entre 1996 e 2012, houve uma tendência de estabilidade do câncer gástrico. Já em 2018, houveram 5.374 óbitos femininos (5%). Em 2020, o câncer gástrico ocupou o sétimo lugar do tipo mais comum de câncer nesse público e, em termos de mortalidade, foi o quinto entre as mulheres (6%).¹⁴ Já Para os anos de 2020 a 2022, foi estimado 7.870 casos em mulheres (7,3/100 mil).^{14,17} No entanto, apesar do número de novos casos, observou-se uma tendência de declínio na incidência de câncer no estômago entre o público feminino, com uma diminuição anual de 5%.¹⁴ De acordo com Ferreira et al.¹⁹ as mulheres com menor status socioeconômico apresentam uma maior incidência e mortalidade relacionadas ao câncer de estômago, refletindo dificuldades de acesso ao diagnóstico e tratamento adequado.¹⁹

Em suma, a tendência para os sexos feminino e masculino é semelhante nas regiões, embora haja uma predominância de homens.²⁰ Além disso, a idade é um fator que está relacionado com a frequência de ocorrência de câncer gástrico, uma vez que as pessoas com mais idade são as mais acometidas.²¹

Em relação às faixas etárias, globalmente, entre 2007 e 2017, houve um aumento de 25% na incidência do câncer.¹³ O aumento da idade está intrinsecamente relacionado com a doença, visto que a maioria dos pacientes diagnosticados com câncer gástrico tem mais de 50 anos, com o pico de incidência ocorrendo por volta dos 70 anos de idade.¹⁴ Em relação ao sexo masculino, observou-se uma tendência de declínio na incidência de câncer gástrico entre os homens, especialmente na faixa etária de 60 a 79 anos e entre as mulheres observou-se uma tendência de declínio na incidência de câncer gástrico nas faixas etárias de 50 a 59 anos e 80 anos ou mais.¹⁴ No entanto, estudos anteriores observaram redução da mortalidade por câncer gástrico em todas as faixas etárias, exceto entre os indivíduos de 15 a 29 anos, indicando um aumento proporcional nas taxas de mortalidade por câncer gástrico entre a população jovem brasileira entre 2005 e 2010. As razões para esse aumento em adultos mais jovens ainda não são completamente compreendidas.¹⁵

3.3.1. REGIÃO NORTE

Nesse sentido, os achados mostram que, na região Norte no de 2019, houve 848 mortes decorrentes de câncer de estômago no sexo masculino, sendo que a faixa etária mais afetada foi a de 70-79 anos, com 232 mortes (27,3%) do total dos óbitos do sexo masculino da região. Já em relação ao sexo feminino, nesse mesmo ano, foram contabilizadas 414 mortes, sendo que a faixa etária mais afetada foi a de 60-69 anos, com 95 casos (22,9%) (Tabela 3).

Em 2020, no sexo masculino, o total de mortes foi de 823, sendo a faixa etária de 70-79 anos a mais atingida, com 226 mortes (27,4%). No sexo feminino, nesse mesmo ano, foram registradas 374 mortes, de modo que a faixa etária com maior total de falecimento foi a de 60-69 anos, com 89 casos (23,7%) (Tabela 3).

Já em 2021, no sexo masculino, ocorreram 826 mortes, dado que a faixa etária mais afetada foi a de 60-69 anos, com 220 mortes (26,6%). Já no sexo feminino, houve 386 mortes e a faixa etária mais afetada foi a de 70-79 anos, com 89 casos (23,05%) (Tabela 3).

Em relação ao ano de 2022, no sexo masculino, foram registradas 853 mortes, sendo que a faixa etária mais atingida foi a de 60-69 anos, com 259 mortes (30,3%). No que se refere ao sexo feminino, houve 448 mortes, de modo que a faixa etária com maior contagem de falecimentos foi a de 60-69 anos, com 100 casos (22,3%) (tabela 3).

Conforme Vinagre et al.²², os homens acima da sexta década de vida são os mais acometidos na região Norte do Brasil. Além disso, medidas preventivas e de diagnóstico precoce do câncer gástrico devem ser implementadas para que ocorra a redução dos números de casos.²² Além do mais, a região Norte não apresentou uma tendência significativa na redução do número de casos.²⁰

Tabela 3: Número de óbitos no Brasil por câncer de estômago na região Norte entre os anos de 2019 a 2022

Faixa etária	Ano 2019		Ano 2020		Ano 2021		Ano 2022	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
00 a 19	1	0	0	0	1	1	0	1
20 a 29	5	8	6	3	6	7	12	2
30 a 39	25	25	30	18	35	36	33	27

40 a 49	49	70	49	84	54	67	73	65
50 a 59	76	172	57	154	66	160	68	167
60 a 69	95	223	89	213	87	220	100	259
70 a 79	90	232	72	226	89	211	86	214
80 ou mais	73	118	71	125	48	124	76	118
Total	414	848	374	823	386	826	448	853

Fonte: dados adaptados de SIM, IBGE e INCA, atualizados em 15/04/2024.

3.3.2. REGIÃO NORDESTE

Na região Nordeste, em 2019, o número de mortos por câncer gástrico, no sexo masculino foi de 2.300 mortes. A faixa etária mais afetada foi a de 70-79 anos, com 640 mortes (27,8%). Já no sexo feminino, houve 1.343 mortes e a faixa etária mais afetada foi a de 70-79 anos, com 323 casos (24,05%) (Tabela 4).

Em 2020, no sexo masculino, o total de mortes foi de 2.060, de modo que a faixa etária mais atingida foi a de 70-79 anos, com 579 mortes (28,1%). Em relação ao sexo feminino, foram registradas 1.281 mortes, visto que a faixa etária com maior quantidade de mortes foi a de 70-79 anos, com 323 casos (25,2%) (Tabela 4).

No que se refere ao ano de 2021, no sexo masculino, ocorreram 2.135 mortes, tendo a faixa etária mais afetada a de 70-79 anos, com 580 mortes (27,1%). Já no sexo feminino, houve 1.229 mortes, dado que a faixa etária mais afetada foi a de 80 anos ou mais, com 269 casos (21,8%) (Tabela 4).

No que concerne ao ano de 2022, no sexo masculino, foram registradas 2.229 mortes, visto que a faixa etária mais atingida foi a de 70-79 anos, com 616 mortes (27,6%). No sexo feminino, houve 1.290 mortes, das quais a faixa etária com maior número de óbitos foi a de 70-79 anos, com 313 casos (24,2%) (Tabela 4).

Conforme Guimarães et al.²⁰, ao analisar a tendência das taxas de mortalidade câncer gástrico por um período de 30 anos, demonstrou maior prevalência de homens e tendência ao aumento do número de casos.²⁰ O que

foi de encontro com o atual estudo, uma vez que houve uma redução das mortes ao analisar entre os anos de 2019 para 2021.

Tabela 4: Número de óbitos no Brasil por câncer de estômago na região Nordeste entre os anos de 2019 a 2022

Faixa etária	Ano 2019		Ano 2020		Ano 2021		Ano 2022	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
00 a 19	1	0	0	2	0	1	0	3
20 a 29	18	19	15	13	11	18	10	21
30 a 39	48	83	64	66	77	67	62	56
40 a 49	131	150	129	169	127	187	144	177
50 a 59	222	412	220	366	226	375	209	351
60 a 69	311	585	259	525	251	537	275	599
70 a 79	323	640	323	579	268	580	313	616
80 ou mais	289	411	271	340	269	369	277	404
Idade ignorada	0	0	0	0	0	1	0	2
Total	1343	2300	1281	2060	1229	2135	1290	2229

Fonte: dados adaptados de SIM, IBGE e INCA, atualizados em 15/04/2024.

3.3.3. REGIÃO SUDESTE

No que concerne à região Sudeste, no ano de 2019, a morte pelo câncer gástrico no público masculino obteve um total de 4.272 falecimentos, sendo que a faixa etária mais afetada foi a de 60-69 anos, com 1.235 mortes (28,9%). Em relação ao sexo feminino, houve 2.509 mortes, de modo que a faixa etária mais afetada foi a de 80 anos ou mais, com 671 casos (26,7%) (Tabela 6).

Quanto ao ano de 2020, no sexo masculino, o total de mortes foi de 3.846 e a faixa etária mais atingida foi a de 60-69 anos, com 1.125 mortes (29,2%). Já no sexo feminino, foram registradas 2.229 mortes, observando que a faixa etária com maiores números foi a de 80 anos ou mais, com 584 casos (26,2%) (Tabela 6).

Em 2021, no sexo masculino, ocorreram 3.950 mortes, de modo que o intervalo de idades mais afetado foi a de 60-69 anos, com 1.172 mortes (29,6%). No sexo feminino, houve 2.378 mortes, com isso, a faixa etária mais afetada foi a de 80 anos ou mais, com 627 casos (26,3%) (Tabela 6).

Em 2022, no sexo masculino, foram registradas 3.950 mortes, sendo que o intervalo etário mais atingido foi a de 70-79 anos, com 1.184 mortes (29,9%). Já no sexo feminino, houve 2.291 mortes, conforme que a faixa etária com maior total de falecimentos foi a de 80 anos ou mais, com 608 casos (26,5%) (Tabela 6).

De acordo com Ferreira et. al.²³, a mortalidade por câncer de estômago na região Sudeste está relacionada com a maior vulnerabilidade social, assim como o estilo de vida, como o tabagismo, a obesidade, o consumo de álcool e o sedentarismo. Em função disso, o diagnóstico precoce, promoção a saúde e ampliação de centros de tratamento contribuem para uma melhor sobrevida do paciente.²³

Tabela 6: Número de óbitos no Brasil por câncer de estômago na região Sudeste entre os anos de 2019 a 2022

Faixa etária	Ano 2019		Ano 2020		Ano 2021		Ano 2022	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
00 a 19	1	1	0	1	1	1	1	0
20 a 29	14	19	15	15	26	17	25	12
30 a 39	84	73	88	93	89	84	76	80
40 a 49	195	270	167	225	194	259	192	242
50 a 59	366	714	360	618	359	618	317	635
60 a 69	554	1235	461	1125	524	1172	522	1106
70 a 79	624	1136	554	1026	558	1055	550	1184
80 ou mais	671	824	584	743	627	744	608	691
Total	2509	4272	2229	3846	2378	3950	2291	3950

Fonte: dados adaptados de SIM, IBGE e INCA, atualizados em 15/04/2024.

3.3.4. REGIÃO SUL

Na região Sul, a contagem de mortes por câncer gástrico em 2019, no sexo masculino, foi de 1.625 mortes e a faixa etária com maior número de óbitos foi a de 60-69 anos, com 503 mortes (30,9%). Ao que tange o sexo feminino, houve 928 mortes e a faixa etária mais afetada foi a de 70-79 anos, com 258 casos (27,8%) (Tabela 7).

Em relação ao ano de 2020, no sexo masculino, o total de mortes foi de 1.502, sendo que a faixa etária mais atingida foi a de 60-69 anos, com 446 mortes (29,6%). Em relação ao sexo feminino, foram registradas 887 mortes, de modo que o período etário com maior quantidade de falecimentos foi a de 60-69 anos, com 212 casos (23,9%) (Tabela 7).

No que se refere ao ano de 2021, no sexo masculino, ocorreram 1.558 mortes e faixa etária mais afetada foi a de 60-69 anos, com 474 mortes (30,4%). Quanto ao sexo feminino, houve 971 mortes, no qual a faixa etária mais afetada foi a de 70-79 anos, com 245 casos (25,2%) (Tabela 7).

Quanto ao ano de 2022, no sexo masculino, foram registradas 1.568 mortes e a faixa etária mais atingida foi a de 60-69 anos, com 472 mortes (30,1%). Já no sexo feminino, houve 842 mortes, de modo que a faixa etária com a maior quantidade de falecimentos foi a de 70-79 anos, com 227 casos (26,9%) (Tabela 7).

Tabela 7: Número de óbitos no Brasil por câncer de estômago na região Sul entre os anos de 2019 a 2022

Faixa etária	Ano 2019		Ano 2020		Ano 2021		Ano 2022	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
00 a 19	1	1	0	0	0	1	0	0
20 a 29	3	3	7	10	4	8	3	4
30 a 39	30	33	32	29	27	23	24	30
40 a 49	71	77	71	91	84	91	47	92
50 a 59	146	292	145	249	186	258	212	249
60 a 69	219	503	212	446	215	474	199	472
70 a 79	258	463	210	433	245	441	227	455

80 ou mais	200	253	210	244	210	262	217	266
Total	928	1625	887	1502	971	1558	842	1568

Fonte: dados adaptados de SIM, IBGE e INCA, atualizados em 15/04/2024.

3.3.5. REGIÃO CENTRO-OESTE

A respeito da região Centro-Oeste, em 2019, ocorreram 591 mortes por câncer gástrico no sexo masculino. A faixa etária mais afetada foi a de 60-69 anos, com 176 mortes (27,7%). No mesmo ano, no sexo feminino, houve 281 mortes, sendo a faixa etária mais afetada a de 80 anos ou mais, com 70 casos (24,9%) (Tabela 8).

Em 2020, o número de mortes masculinas foi de 541, sendo que o intervalo de idade com maior número de falecimentos foi a de 60-69 anos, com 154 casos (28,4%). Para o sexo feminino, houve 307 mortes, com a faixa etária de 70-79 anos sendo a mais afetada, registrando 70 casos (22,8%) (Tabela 8).

Em relação ao ano de 2021, ocorreram 538 mortes masculinas, sendo a faixa etária de 70-79 anos a mais afetada, com 141 casos (26,2%). Já em relação ao sexo feminino, houve 288 mortes, com a faixa etária de 60-69 anos sendo a mais afetada, registrando 66 casos (22,9%) (Tabela 8).

Já em 2022, foram registradas 571 mortes masculinas, com a faixa etária de 70-79 anos registrando 154 casos (26,9%). Em relação ao sexo feminino, houve 297 mortes, sendo a faixa etária de 80 anos ou mais a mais afetada, com 65 casos (21,8%) (tabela 5).

De acordo com a literatura, a região Centro-Oeste está apresentando tendência de declínio no número de casos de morte.²⁰ Com base nos dados estatísticos levantados, houve uma diminuição no número total de mortes quando se compara o ano de 2019 ao ano de 2022, condizente com a literatura.

Tabela 5: Número de óbitos no Brasil por câncer de estômago na região Centro-Oeste entre os anos de 2019 a 2022

Faixa etária	Ano 2019		Ano 2020		Ano 2021		Ano 2022	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
00 a 19	0	0	0	1	0	0	0	0
20 a 29	7	5	4	5	4	3	1	4
30 a 39	12	14	17	19	15	17	10	16
40 a 49	31	41	37	33	38	41	36	52
50 a 59	52	89	55	93	50	102	60	97
60 a 69	60	176	60	154	66	137	63	130
70 a 79	49	155	70	142	64	141	62	154
80 ou mais	70	111	64	94	51	97	65	118
Total	281	591	307	541	288	538	297	571

Fonte: dados adaptados de SIM, IBGE e INCA, atualizados em 15/04/2024.

3.4. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Embora os resultados obtidos representem uma valiosa contribuição para o avanço do conhecimento na área, é crucial reconhecer algumas limitações deste estudo. A principal delas é a indisponibilidade de dados referentes aos anos de 2023 e 2024. Essa lacuna temporal pode ter influenciado a análise, limitando a avaliação de tendências mais recentes e a identificação de possíveis mudanças nos padrões investigados.

4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos dados parece confirmar a relevância do câncer gástrico como um problema de saúde global, com altas taxas de incidência e mortalidade em todo o mundo. No Brasil, os números continuam elevados, influenciados por fatores como falta de sistema eficaz de rastreamento, desigualdades socioeconômicas e geográficas, e padrões de vida pouco saudáveis. As regiões Norte e Nordeste parecem enfrentar maiores desafios, enquanto Sul, Sudeste e Centro-Oeste mostram declínio no valor de mortes, possivelmente atribuído a

melhores condições socioeconômicas e acesso à saúde. Há uma disparidade de gênero, com taxas mais altas em homens, e a doença é mais comum em pessoas acima de 50 anos. Essas evidências destacam a necessidade de maior atenção às políticas de saúde pública direcionadas para reduzir o impacto do câncer gástrico no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Libânio Diogo, Ortigão Raquel, Pimentel-Nunes Pedro, Dinis-Ribeiro Mário. Melhorando o diagnóstico e tratamento do câncer gástrico precoce no Ocidente. GE Port J Gastroenterol [Internet]. 2022 Out [citado 2023 Maio 08] ; 29(5): 1-12. Disponível em: http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2341-45452022000500001&lng=pt. Epub 02-jan-2023.
2. Joshi SS, Badgwell BD. Tratamento atual e progresso recente no câncer gástrico. CA Câncer J Clin. 2021 maio;71(3):264-279. doi: 10.3322/caac.21657. Epub 2021 16 de fevereiro. PMID: 33592120; PMCID: PMC9927927.
3. Zilberstein B, Malheiros C, Lourenço LG, Kassab P, Jacob CE, Weston AC, et al.. Consenso brasileiro sobre câncer gástrico: diretrizes para o câncer gástrico no Brasil. ABCD, arq bras cir dig [Internet]. 2013Jan;26(1):2–6.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes nacionais da vigilância em saúde: um caminho para garantir a integralidade e a equidade*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. v. 13. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_vigilancia_sau_de.pdf. Acesso em: 21 nov. 2024. p. 16.
5. SIFAKI-PISTOLLA, D. et al. Evidence-based conceptual collection of methods for spatial epidemiology and analysis to enhance cancer surveillance and public health. International journal of environmental research and public health, v. 19, n. 19, p. 12765, 2022.
6. Espín F., Bianchi A., Llorca S., Pulido L., Feliu J., Cruz J. de-la et al. Grande tamanho do linfonodo coletado como fator prognóstico no câncer gástrico?. Rev. esp. enferm. escavação. [Internet]. 2010 mar [citado 2023 maio 08] ; 102(3): 169-

175. Disponível em:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-010820100003000003&lng=es.

7. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progresso no tratamento do câncer gástrico avançado. *Tumor Biol.* 2017 jul;39(7):1010428317714626. doi: 10.1177/1010428317714626. PMID: 28671042.

8. Pinilla-Morales Raúl E., Martín-Montero Wilmar, Facundo-Navia Helena, Manrique-Acevedo María E., Guevara-Cruz Oscar A., Herrera-Mora David R. et al. Gastrectomia por câncer gástrico: abordagem minimamente invasiva. *rev. colomb. cir.* [Internet]. setembro de 2021 [citado em 07 de maio de 2023]; 36(3): 446-456. Disponível em:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822021000300446&lng=en. Epub 16 de julho de 2021.

9. Díaz Del Arco C, Estrada Muñoz L, Ortega Medina L, Fernández Aceñero MJ. Atualização em câncer gástrico. Nuevas clasificaciones moleculares [Atualização sobre câncer gástrico. Novas classificações moleculares]. *Rev Esp Patol.* 2021 abr-jun;54(2):102-113. Espanhol. doi: 10.1016/j.patol.2020.06.002. Epub 2020 24 de julho. PMID: 33726886.

10. Panduro-Correa V, Dámaso-Mata B, Loza-Munárriz C, Herrera-Matta JJ, Arteaga-Livias K. Comparação da gastrectomia aberta e do procedimento laparoscópico no câncer gástrico avançado. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2020 Jan-Mar;85(1):32-41. Inglês espanhol. doi: 10.1016/j.rgmex.2019.01.004. Epub 2019 3 de junho. PMID: 31171390.

11. Hoshi H. Manejo do Adenocarcinoma Gástrico para Cirurgiões Gerais. *Surg Clin North Am.* 2020 junho;100(3):523-534. doi: 10.1016/j.suc.2020.02.004. Epub 2020 18 de março. PMID: 32402298.

12. Li Q, Xu X, Su D, Zhou T, Wang G, Li Z. Sobrevida a longo prazo de um paciente idoso com câncer gástrico avançado após terapia combinada: relato de caso e revisão da literatura. *Câncer BMC.* 16 de maio de 2019;19(1):459. doi: 10.1186/s12885-019-5683-4. PMID: 31096933; PMCID: PMC6524267.

- 13.** GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA oncology, v. 5, n. 12, p. 1749, 2019.
- 14.** SILVA, P. F. DE O. et al. Stomach cancer incidence and mortality in Greater Cuiabá, Mato Grosso, Brazil, 2000-2016. Revista brasileira de epidemiologia [Brazilian journal of epidemiology], v. 25, n. suppl 1, p. e220015, 2022.
- 15.** BRAGA, L. L. B. C. et al. Temporal trends and spatial clusters of gastric cancer mortality in Brazil. Revista panamericana de salud publica [Pan American journal of public health], v. 46, p. 1, 2022.
- 16.** FARIAS, S. H. et al. Are the temporal trends of stomach cancer mortality in Brazil similar to the low, middle, and high-income countries? Frontiers in public health, v. 9, 2021.
- 17.** RISSO, M. F. A. et al. The esophageal, gastric, and colorectal tumors and the esophagogastroduodenoscopies and colonoscopies by the Brazilian Unified Health System: What is the importance? Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva [Brazilian archives of digestive surgery], v. 35, 2022.
- 18.** Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Abreu DMX de, Curado MP, Mooney M, et al.. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. Rev bras epidemiol [Internet]. 2017May;20:102–15.
- 19.** FERREIRA, M. DO C.; SARTI, F. M.; BARROS, M. B. DE A. Social inequalities in the incidence, mortality, and survival of neoplasms in women from a municipality in Southeastern Brazil. Cadernos de saúde pública, v. 38, n. 2, p. e00107521, 2022.
- 20.** Guimarães RM, Muzi CD. Trend of mortality rates for gastric cancer in Brazil and regions in the period of 30 years (1980-2009). Arq Gastroenterol [Internet]. 2012Jul;49(3):184–8.

- 21.** Schneider IJC, Schmidt TP, Correa VP, Santos AMM dos, Rocha BV da, Garcia LP, et al.. Tobacco-related neoplasms: survival analysis and risk of death of population data from Florianópolis, SC. Rev Saúde Pública [Internet]. 2022;56:16.
- 22.** Vinagre RMDF, Campos BP de, Sousa RMP. Case study of stomach adenocarcinoma conducted at a cancer referral hospital in northern Brazil. Arq Gastroenterol [Internet]. 2012Apr;49(2):125–9.
- 23.** Ferreira M do C, Arroyave I, Barros MB de A. Social inequalities in male cancer in a metropolis in the Southeast region of Brazil. Rev Saúde Pública [Internet]. 2023;57:38.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Hipotireoidismo e Gestação: Diagnóstico e Manejo Clínico” realizado pelo(s) aluno(s) Maria Júlia Marcolini Engler e Murilo Paludetto Minicucci Cruz está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dra. Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa

Assinatura do Orientador do Trabalho

Maria Júlia Marcolini Engler

Murilo Paludetto Minicucci Cruz

**HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO
CLÍNICO**

São Paulo

2024

HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Projeto de Pesquisa para Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Medicina.

Orientadora Dra. Teresa Cristina Piscitelli
Bonanséa

São Paulo

2024

E48h

Engler, Maria Júlia Marcolini.

Hipotireoidismo e gestação: diagnóstico e manejo clínico / Maria Júlia Marcolini Engler, Murilo Paludetto Minicucci Cruz. – São Paulo, 2024.

30 p. : il., P&B.

Orientadora: Profa. Me. Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Disfunção tireoidiana. 2. Hipotireoidismo. 3. Gestação. I. Cruz, Murilo Paludetto Minicucci. II. Bonanséa, Teresa Cristina Piscitelli, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.4

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa

São Paulo, ____de _____de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dra. Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa

Orientador

Prof^a. Dr^a. Ma. Claudia. Cristina. Maciel

Avaliador

Prof^a. Dr^a. Ma. Ana. Cristina. Zollner

Avaliador

Maria Julia Marcolini Engler, Murilo Paludetto Minicucci Cruz, Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa. *HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O hipotireoidismo é uma condição endócrina que resulta da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos e tem prevalência em torno de 4% a 10% na população geral, sendo sete vezes mais frequente no sexo feminino. Durante a gestação, alterações fisiológicas ocorrem estimulando a tireoide materna a suprir a necessidade aumentada de hormônios que esse período demanda. Quando a capacidade da glândula encontra-se comprometida pode prejudicar o metabolismo materno e fetal, acarretando em complicações para ambos. O objetivo deste estudo foi identificar e analisar o impacto do diagnóstico precoce e destacar o manejo clínico adequado do hipotireoidismo na gestação.

MÉTODOS: Para compor essa revisão narrativa que teve como fonte de pesquisa artigos vindos das bases de dados PubMed, Scielo e FEBRASGO, foram utilizadas os seguintes descritores: “Hypothyroidism”, “Pregnancy”, “Pregnancy Complications”, “Thyroid Disease”. Foram selecionados artigos em inglês e português no intervalo de 2004 a 2024. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No período gestacional, adaptações fisiológicas maternas ocorrem para atender às demandas metabólicas elevadas, com isso as concentrações das frações livres e do hormônio tireoestimulante (TSH) estabelecem um novo equilíbrio. Em virtude da flutuação na concentração dos hormônios durante a gestação, o diagnóstico do hipotireoidismo mostra-se desafiador. Para o rastreio, o parâmetro utilizado é a dosagem sérica do TSH e, frente à conhecida redução fisiológica nos seus níveis durante a gravidez, quando elevado é altamente sugestivo de disfunção. A complementação com a dosagem da fração livre de tiroxina (T4) e do anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) podem ser necessários para elucidação diagnóstica. A avaliação da função tireoidiana deve ser precoce, principalmente em mulheres sob maior risco para disfunção da glândula. Diante da confirmação diagnóstica, o tratamento deve ser iniciado com levotiroxina de acordo com os níveis de TSH, com posterior monitoramento laboratorial e ajuste da dose. Em casos de hipotireoidismo pré-estabelecido, a gestação pode demandar um aumento na dose do medicamento. O hipotireoidismo pode acarretar em complicações entre 2-10 a cada 1.000 gravidezes. Isso porque os hormônios tireoidianos são cruciais para um adequado crescimento somático e desenvolvimento neurológico dos descendentes, e têm um papel significativo no desenvolvimento placentário inicial. Dentre as complicações envolvidas tem-se: aborto, parto prematuro, hipertensão arterial/pré eclâmpsia, entre outras. **CONCLUSÃO:** A abordagem precoce, o ajuste terapêutico adequado e o monitoramento laboratorial tornam-se estratégias centrais na prevenção de complicações associadas ao hipotireoidismo na gestação, reforçando a importância do acompanhamento pré-natal, indispensável para uma gravidez segura e bem-sucedida.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Gestação. Disfunção Tireoidiana. Complicações Gestacionais.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hypothyroidism is an endocrine condition that results from deficient production or action of thyroid hormones and has a prevalence of approximately 4% to 10% in the general population, being seven times more common in females. During pregnancy, the maternal thyroid undergoes physiological changes to produce the additional hormones needed to support the increased demands of this period. When the gland's capacity is compromised, it can impair both maternal and fetal metabolism, leading to complications for both. The aim of this study was to identify and analyze the impact of early diagnosis and highlight the appropriate clinical management of hypothyroidism during pregnancy. **METHODS:** This narrative review used research articles from the PubMed, Scielo, and FEBRASGO databases, with the following descriptors: "Hypothyroidism," "Pregnancy," "Pregnancy Complications," and "Thyroid Disease." Articles in English and Portuguese from 2004 to 2024 were selected. **RESULTS AND DISCUSSION:** During pregnancy, maternal physiological adaptations occur to meet the increased metabolic demands, resulting in a new balance in the concentrations of free fractions and thyroid-stimulating hormone (TSH). Due to hormonal fluctuations during pregnancy, the diagnosis of hypothyroidism is challenging. For screening, the standard parameter is serum TSH measurement, and given the known physiological reduction in TSH levels during pregnancy, elevated TSH is highly suggestive of dysfunction. Complementary tests for free thyroxine (T4) and thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) may be necessary for diagnostic clarification. Thyroid function assessment should be conducted early, especially in women at higher risk for gland dysfunction. Upon diagnostic confirmation, treatment should be initiated with levothyroxine based on TSH levels, followed by laboratory monitoring and dose adjustment. In cases of pre-established hypothyroidism, pregnancy may require an increased medication dose. Hypothyroidism can lead to complications in 2-10 out of every 1,000 pregnancies. Thyroid hormones are essential for adequate fetal somatic growth and neurological development and play a significant role in early placental development. Complications include miscarriage, preterm birth, hypertension/preeclampsia, among others. **CONCLUSION:** Early intervention, appropriate therapeutic adjustments, and laboratory monitoring are central strategies in preventing complications associated with hypothyroidism during pregnancy, underscoring the importance of prenatal care, which is essential for a safe and successful pregnancy.

Keywords: Hypothyroidism. Pregnancy. Thyroid Dysfunction. Pregnancy Complications.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. MÉTODOS.....	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
3.1 Fisiologia Tireoidiana Materna	13
3.2 Achados laboratoriais	16
3.3 Tratamento	20
3.4 Complicações	23
3.5 Proposta de fluxograma	25
4. CONCLUSÃO	25
5. REFERÊNCIAS	26

HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

HYPOTHYROIDISM AND PREGNANCY: DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

Engler, Maria Júlia Marcolini¹

Cruz, Murilo Paludetto Minicucci²

Bonanséa, Teresa Piscitelli³

RESUMO

INTRODUÇÃO: O hipotireoidismo é uma condição endócrina que resulta da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos e tem prevalência em torno de 4% a 10% na população geral, sendo sete vezes mais frequente no sexo feminino. Durante a gestação, alterações fisiológicas ocorrem estimulando a tireoide materna a suprir a necessidade aumentada de hormônios que esse período demanda. Quando a capacidade da glândula encontra-se comprometida pode prejudicar o metabolismo materno e fetal, acarretando em complicações para ambos. O objetivo deste estudo foi identificar e analisar o impacto do diagnóstico precoce e destacar o manejo clínico adequado do hipotireoidismo na gestação.

MÉTODOS: Para compor essa revisão narrativa que teve como fonte de pesquisa artigos vindos das bases de dados PubMed, Scielo e FEBRASGO, foram utilizadas os seguintes descritores: “Hypothyroidism”, “Pregnancy”, “Pregnancy Complications”, “Thyroid Disease”. Foram selecionados artigos em inglês e português no intervalo de 2004 a 2024. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No período gestacional, adaptações fisiológicas maternas ocorrem para atender às demandas metabólicas elevadas, com isso as concentrações das frações livres e do hormônio tireoestimulante (TSH) estabelecem um novo equilíbrio. Em virtude da flutuação na concentração dos hormônios durante a gestação, o diagnóstico do hipotireoidismo mostra-se desafiador. Para o rastreio, o parâmetro utilizado é a dosagem sérica do TSH e, frente à conhecida redução fisiológica nos seus níveis durante a gravidez, quando elevado é altamente sugestivo de disfunção. A complementação com a dosagem da fração livre de tiroxina (T4) e do anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) podem ser necessários para elucidação diagnóstica. A avaliação da função tireoidiana deve ser precoce, principalmente em mulheres sob maior risco para disfunção da glândula. Diante da confirmação diagnóstica, o tratamento deve ser iniciado com levotiroxina de acordo com os níveis de TSH, com posterior monitoramento laboratorial e ajuste da dose. Em casos de hipotireoidismo pré-estabelecido, a gestação pode demandar um aumento na dose do medicamento. O hipotireoidismo pode acarretar em complicações entre 2-10 a cada 1.000 gravidezes. Isso porque os hormônios

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. mjmarcoliniengler@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. murilompaludetto@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – tebonanse@hotmail.com

tireoidianos são cruciais para um adequado crescimento somático e desenvolvimento neurológico dos descendentes, e têm um papel significativo no desenvolvimento placentário inicial. Dentre as complicações envolvidas tem-se: aborto, parto prematuro, hipertensão arterial/pré eclâmpsia, entre outras. **CONCLUSÃO:** A abordagem precoce, o ajuste terapêutico adequado e o monitoramento laboratorial tornam-se estratégias centrais na prevenção de complicações associadas ao hipotireoidismo na gestação, reforçando a importância do acompanhamento pré-natal, indispensável para uma gravidez segura e bem-sucedida.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Gestação. Disfunção Tireoidiana. Complicações Gestacionais.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hypothyroidism is an endocrine condition that results from deficient production or action of thyroid hormones and has a prevalence of approximately 4% to 10% in the general population, being seven times more common in females. During pregnancy, the maternal thyroid undergoes physiological changes to produce the additional hormones needed to support the increased demands of this period. When the gland's capacity is compromised, it can impair both maternal and fetal metabolism, leading to complications for both. The aim of this study was to identify and analyze the impact of early diagnosis and highlight the appropriate clinical management of hypothyroidism during pregnancy. **METHODS:** This narrative review used research articles from the PubMed, Scielo, and FEBRASGO databases, with the following descriptors: "Hypothyroidism," "Pregnancy," "Pregnancy Complications," and "Thyroid Disease." Articles in English and Portuguese from 2004 to 2024 were selected. **RESULTS AND DISCUSSION:** During pregnancy, maternal physiological adaptations occur to meet the increased metabolic demands, resulting in a new balance in the concentrations of free fractions and thyroid-stimulating hormone (TSH). Due to hormonal fluctuations during pregnancy, the diagnosis of hypothyroidism is challenging. For screening, the standard parameter is serum TSH measurement, and given the known physiological reduction in TSH levels during pregnancy, elevated TSH is highly suggestive of dysfunction. Complementary tests for free thyroxine (T4) and thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) may be necessary for diagnostic clarification. Thyroid function assessment should be conducted early, especially in women at higher risk for gland dysfunction. Upon diagnostic confirmation, treatment should be initiated with levothyroxine based on TSH levels, followed by laboratory monitoring and dose adjustment. In cases of pre-established hypothyroidism, pregnancy may require an increased medication dose. Hypothyroidism can lead to complications in 2-10 out of every 1,000 pregnancies. Thyroid hormones are essential for adequate fetal somatic growth and neurological development and play a significant role in early placental development. Complications include miscarriage, preterm birth, hypertension/preeclampsia, among others. **CONCLUSION:** Early intervention, appropriate therapeutic adjustments, and laboratory monitoring are central strategies in preventing complications associated with hypothyroidism during pregnancy, underscoring the importance of prenatal care, which is essential for a safe and successful pregnancy.

Keywords: Hypothyroidism. Pregnancy. Thyroid Dysfunction. Pregnancy Complications.

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma condição endócrina que resulta da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos (HTs) com consequente alentecimento dos processos metabólicos. Estima-se que a prevalência dessa doença na população geral seja em torno de 4% a 10%,¹ sendo sete vezes mais frequente no sexo feminino.² O hipotireoidismo primário é a forma mais comum de apresentação da doença, tendo como principal etiologia a tireoidite de Hashimoto, com prevalência de 12% a 13% na população.³

A frequência do hipotireoidismo na gestação varia em cada país, porém apresenta-se em cerca de 0,3% a 25% da população.⁴ No que tange ao contexto clínico, o período gestacional representa um estresse para a glândula tireoide em virtude de um aumento do estímulo ao eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, sendo um período crítico para a ocorrência de disfunções tireoidianas. Desde o momento da concepção, ocorrem alterações fisiológicas que estimulam a glândula a suprir a necessidade aumentada de secreção de hormônios no período gestacional. Essas alterações asseguram a oferta adequada de HTs para o feto até que sua glândula encontre-se funcionalmente madura e independente.³

Quando a capacidade da glândula encontra-se comprometida, como ocorre no hipotireoidismo, a deficiência hormonal fica ainda mais evidente e pode prejudicar o metabolismo da mãe e do feto, acarretando em complicações para ambos. Os HTs são fundamentais para o adequado desenvolvimento neurofuncional e cognitivo do concepto, sendo assim, a doença acarreta maiores riscos de complicações obstétricas como: abortos espontâneos, hipertensão gestacional, prematuridade,

baixo peso ao nascer, mortalidade perinatal, deterioração da função tireoidiana materna, entre outros.^{3,4}

A investigação do hipotireoidismo em gestantes denota dificuldade devido a ambiguidade no que se refere a elevação do hormônio tireoestimulante (TSH), um dos definidores laboratoriais do hipotireoidismo primário.³ O *screening* universal para disfunção tireoidiana no início da gestação não tem sido recomendado pela maioria das sociedades científicas, apesar de controverso. No entanto, é necessário que o hipotireoidismo seja pesquisado em casos de suspeita clínica e em gestantes com risco para desordens tireoidianas.⁵

Deste modo, entende-se a importância de estabelecer diretrizes para elucidação diagnóstica precoce e manejo clínico, que podem, potencialmente, atenuar ou eliminar o risco de complicações. Recomenda-se também que mulheres com diagnóstico prévio de hipotireoidismo sejam aconselhadas a estabilizar sua doença antes da gestação e, assim, prevenir intercorrências.⁴

Portanto, visto que o hipotireoidismo afeta um número considerável de mulheres em idade reprodutiva e causa diversas complicações tanto à mãe quanto ao feto, os objetivos deste estudo foram identificar e analisar o impacto do diagnóstico precoce e manejo clínico adequado do hipotireoidismo na gestação; descrever a fisiologia tireoidiana materna; identificar a forma de rastreamento e os fatores de maior risco para a doença; levantar os critérios para diagnóstico; destacar o protocolo de tratamento para manejo clínico; esclarecer as possíveis complicações materno-fetais diante da doença na gestação.

2. MÉTODOS

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou como fonte de pesquisa artigos vindos das bases de dados PubMed, Scielo e

FEBRASGO. A partir dos descritores “Hypothyroidism”, “Pregnancy”, “Pregnancy Complications”, “Thyroid Disease” a pesquisa foi restrita às datas de publicação do ano de 2004 a agosto de 2024 e foram incluídos apenas artigos em inglês e português. Os artigos selecionados foram organizados e analisados conforme o ano de publicação, método de estudo e proximidade entre os resumos dos artigos e a proposta desta pesquisa.

Sendo assim, a população de interesse teve como foco mulheres gestantes que apresentam desordens tireoidianas. As buscas se basearam em todas as diretrizes da prática clínica propostas para gestantes com hipotireoidismo considerando os critérios para o diagnóstico e manejo na gestação.

Essa pesquisa dispensou, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido. Por se tratar de uma revisão narrativa, não houve riscos para nenhum paciente ou quebra de sigilo.

Finalmente, através dessa revisão ficou evidente a importância do diagnóstico precoce e o adequado manejo clínico do hipotireoidismo durante a gestação, possibilitando a diminuição da incidência dos riscos e complicações tanto maternas quanto fetais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiologia Tireoidiana Materna

Um conjunto de significativas alterações funcionais ocorrem na gestação determinando modificações marcantes da função tireoidiana.⁵ As adaptações fisiológicas maternas ocorrem em resposta à fisiologia fetal e as necessidades fetais

de tiroxina (T4). Por volta da 12ª semana, a tireoide fetal é funcional, contudo, não produz tiroxina suficiente até 18-20 semanas de gestação.^{3,6}

Precocemente, ainda na primeira metade da gestação, uma série de alterações fisiológicas determinam níveis elevados de estrogênio que, por sua vez, promove um aumento da concentração da globulina ligadora de tiroxina (TBG)^{3,4,6} pelo efeito combinado de aumento da síntese hepática e sinalização da sua molécula, reduzindo, dessa forma, sua depuração.^{7,8} Esta proteína, juntamente com a transtirretina e albumina, é responsável pelo transporte dos HTs, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Enquanto a concentração de albumina e transtirretina permanecem inalteradas, a TBG aumenta seu nível sérico já nas primeiras semanas, atingindo o pico em torno da 21ª semana de gestação com a concentração de duas a três vezes maior. Diante desse processo, denota-se níveis de T3 e T4 elevados na gestação, com tendência a situar-se no limite superior de normalidade. No início da gestação esses níveis costumam elevar-se acentuadamente e, por volta de 12ª a 14ª semana, atingem um platô em cerca de 30-100% dos valores antes da concepção. Em virtude da estimulação do eixo hipófise-tireoide, os hormônios livres tendem a reduzir seus valores à medida que há um ligeiro aumento do TSH. Essas alterações nas concentrações das frações livres e do TSH para o novo equilíbrio não são usualmente detectadas nos testes de rotina, porém nas gestantes que vivem em áreas carentes em iodo, ficam bem evidentes.^{4,5,9}

Ainda no primeiro trimestre da gestação, ocorre a estimulação direta da tireoide materna pelas concentrações elevadas de gonadotrofina coriônica (hCG), que é acompanhada por uma inibição do eixo hipófise-tireoide.^{3,4,6} Por volta da 8ª a 14ª semana de gestação, este aumento atinge seu pico ao mesmo tempo em que há

uma diminuição no TSH sérico, resultando em um aumento temporário do T4 livre.^{4,5,10} Na maioria das gestações normais, o efeito estimulatório da hCG sobre a tireoide é de curta duração e, geralmente, não detectável.^{4,5}

No decorrer da gestação ocorrem modificações no metabolismo periférico dos HTs maternos por meio de sua desiodação pela placenta.³ Três enzimas, denominadas desiodases, catalisam a desiodação dos HTs nos tecidos humanos, modificando a sinalização dos HTs nas células-alvo para regular o reservatório de T3 citoplasmático, a concentração nuclear de T3 e a saturação dos receptores de HTs, independentemente dos níveis circulantes de HTs.^{4,11} A deiodase tipo I aparenta não ter sua atividade modificada pela gestação. Já a deiodase tipo II é expressa na placenta e sua atividade confere um mecanismo homeostático para a manutenção da produção de T3 localmente, enquanto as concentrações de T4 maternas encontram-se reduzidas. A deiodase tipo III também é encontrada em grandes quantidades na placenta e efetua a conversão de T4 para T3 reverso, e T3 para T2.⁴ Esta alta atividade durante a vida fetal pode explicar as concentrações baixas de T3 e altas de T3 reverso, que são características do metabolismo hormonal da tireoide fetal. Como os HTs podem alcançar o feto através da placenta, do líquido amniótico e do cordão umbilical, as desiodases são expressas em todo o feto, sendo sua ativação ou inativação crucial para protegê-lo de uma exposição inadequada aos HTs.^{4,11,12}

As alterações metabólicas correspondentes à primeira metade da gestação constituem uma fase transitória de um estado de pré-concepção para gravidez. Uma vez que o novo equilíbrio tenha se estabelecido, as demandas hormonais aumentadas são mantidas até o termo, através da passagem transplacentária de

hormônios da tireoide materna e aumento do *turnover* de T4 materno, presumivelmente sob a influência da alta atividade da deiodase tipo III.⁴

A glândula tireoide normal não demonstra qualquer dificuldade em responder a essas alterações funcionais. No entanto, esse não é o caso quando sua capacidade funcional estiver comprometida, como ocorre na doença tireoidiana auto-imune ou no hipotireoidismo.^{4,5}

3.2 Achados laboratoriais

O diagnóstico do hipotireoidismo durante a gravidez pode ser desafiador por vários motivos. Primeiro, os sintomas do hipotireoidismo nesse período apresentam grande sobreposição com os sintomas da gestação propriamente dita, principalmente em razão aos elevados níveis de HCG e estrogênio. O segundo desafio vem da flutuação na concentração dos hormônios durante a gestação, o que torna difícil estabelecer valores de referência.^{10,13} Um estudo recente demonstrou que mudanças significativas nos níveis de HTs ocorrem mesmo dentro do primeiro trimestre. Portanto, qualquer estratégia para detectar precocemente valores anormais de parâmetros tiroideus no primeiro trimestre precisa estar relacionada com a idade gestacional exata no momento da determinação.¹⁴

Para o rastreio de disfunções tireoideanas, o achado mais sensível é a dosagem sérica de TSH, que se encontra elevado no hipotireoidismo primário, sobretudo em mulheres provenientes de áreas com deficiência de iodo.^{15,16} A avaliação da função tireoidiana deve ser realizada o mais precocemente possível, de preferência no início do primeiro trimestre gestacional. Diante da conhecida redução fisiológica nos níveis de TSH durante a gravidez, elevações nesses níveis são altamente sensíveis e sugestivos de disfunção. Preferencialmente, devem ser

levados em conta os valores de referência específicos de cada trimestre fornecidos pelo laboratório para a população local de gestantes. Contudo, na ausência de valores de referência, de acordo com a mais recente diretriz norte-americana, os limites superiores de normalidade para TSH no primeiro trimestre de gestação, podem ser calculados reduzindo 0,5 mIU/L do limite superior dos valores de referência de TSH para mulheres não grávidas. Portanto, para a maioria dos centros, o limite superior de TSH para gestantes será de 4,0 mUI/L.^{3,16,17}

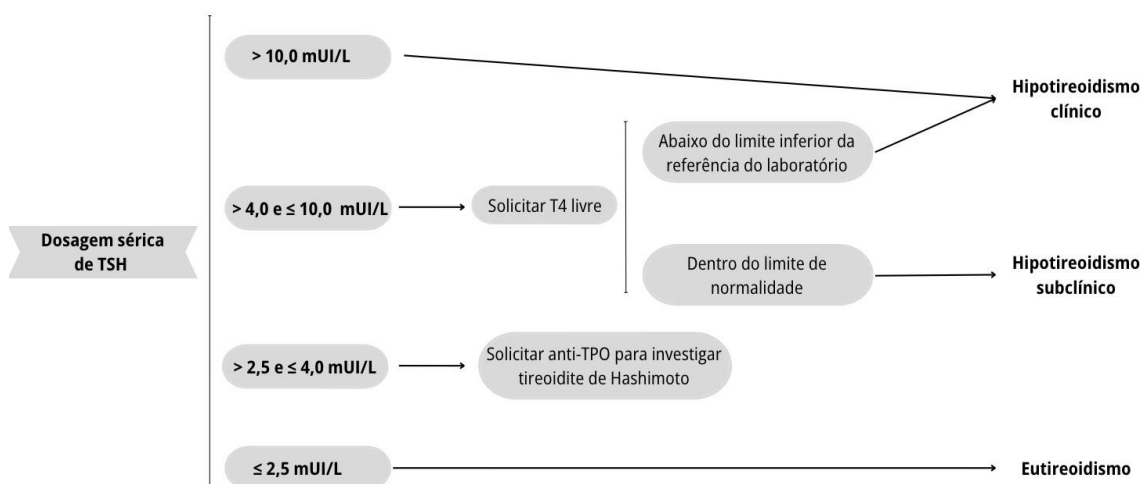
Nesse cenário, diante de níveis de TSH em concentrações acima de 10,0 mUI/L, o diagnóstico de hipotireoidismo está confirmado e a paciente deve iniciar o tratamento de imediato. Não obstante, se os valores de TSH estão entre $> 4,0$ mUI/L e $\leq 10,0$ mUI/L, a fração livre de T4 deve ser solicitada para elucidação diagnóstica, considerando a possibilidade de estar diante de um hipotireoidismo subclínico quando o achado encontra-se dentro da normalidade (Quadro 1).^{3,18}

As concentrações de T4 livre tendem a diminuir de acordo com a gravidade do caso, já o T3 livre pode ser encontrado em níveis normais ainda que diante de níveis de T4 livre abaixo da normalidade. No entanto, os níveis de T3 e T4 totais, encontram-se elevados durante a gestação em função do aumento da concentração de TBG, não sendo aplicados para diagnóstico.⁴

Somado a isso, diante dos valores de TSH $> 2,5$ mUI/L e $\leq 4,0$ mUI/L, a determinação do anticorpo anti-TPO é importante na identificação da tireoidite de Hashimoto como a etiologia do hipotireoidismo (Quadro 1), além de ser um marcador de risco das pacientes que podem desenvolver a doença durante a gravidez ou disfunção tireoidiana pós-parto. Em aproximadamente 85% a 90% dos casos, a tireoidite de Hashimoto apresenta anticorpos antitireoidianos circulantes, sendo o anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) o mais comum, e diante dessa

condição, a paciente pode apresentar falha progressiva da tireoide.³ Além disso, tem sido relatado a associação de anti-TPO a um risco elevado de aborto espontâneo em cerca de 17% das gestantes, quando comparado com 8,4% em mulheres com o anticorpo negativo.⁴

Quadro 1. Fluxograma de avaliação da função tireoidiana para rastreio de hipotireoidismo:



Fonte: Elaboração própria

Diante de sinais e sintomas que aumentam o índice de suspeição, bócio, histórico de doença da tireoide, positividade para anti-TPO ou doença autoimune, deve ser solicitado o nível sérico de TSH e, caso venha dentro da faixa de referência normal, deve-se obter o nível de T4 livre.^{2,19} Se o resultado de T4 livre vier normal, não é necessário prosseguir com mais avaliações da tiroide. Contudo, caso venha abaixo do esperado, o médico deve rever as medicações em uso pela paciente, avaliar a glândula tireoide e considerar a síndrome do eutireoideo doente, a qual pode ocorrer em pacientes com doenças sistêmicas não relacionadas com a tireoide. Ademais, um nível baixo de T4 livre sugere teste de anti-TPO para elucidação da etiologia do hipotireoidismo (Quadro 1).²

Além disso, de acordo com a última recomendação da Associação Americana de Tireoide (ATA), o médico deve identificar as pacientes sob maior risco de desenvolver disfunção da tireoide conforme os critérios apresentados no Quadro 2. Nesses casos selecionados, estará recomendada a dosagem de TSH antes da concepção ou na primeira consulta pré-natal.^{3,17,19}

Quadro 2. Critérios de risco para disfunção tireoidiana durante a gestação, de acordo com a Associação Americana de Tireoide:

- História de irradiação de cabeça/pescoço
- Cirurgia tireoidiana ou radioterapia prévias
- *Diabetes mellitus* tipo 1 ou outra doença autoimune
- Autoimunidade tireoidiana previamente conhecida ou presença de bócio
- História de hipo/hipertireoidismo
- Sinais/sintomas de disfunção tireoidiana
- Obesidade mórbida (IMC ≥ 40 Kg/m²)
- História de perda fetal, parto prematuro ou infertilidade
- Uso de Amiodarona ou lítio, ou administração recente de contraste iodado
- História familiar de doença tireoidiana autoimune ou disfunção tireoidiana
- Residente em área com insuficiência moderada a severa de iodo
- Idade > 30 anos
- ≥ 2 gestações

Fonte: Adaptado de FEBRASGO, 2022.

Estima-se que pelo menos 2% a 3% das mulheres saudáveis não grávidas em idade fértil têm TSH elevado, e 30% a 60% das mulheres grávidas com TSH elevado têm anticorpos antitireoideos detectáveis.²⁰ Segundo a orientação das diretrizes clínicas, o hipotireoidismo em mulheres grávidas deve ser tratado para prevenir complicações.^{5,21}

Contudo, o American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), a American Thyroid Association (ATA), a Endocrine Society, a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e a European Thyroid Association (ETA) atualmente não recomendam um *screening* universal para o hipotireoidismo materno, a orientação limita-se a um rastreio seletivo entre as gestantes consideradas em risco de doenças da tireoide.^{5,14,15,17,21,22,23} Enquanto as sociedades

científicas apoiam fortemente a identificação agressiva de casos para testar mulheres de alto risco na 9ª semana ou na primeira consulta do pré-natal, também é reconhecido que, na maioria das situações, a determinação do risco individual, com uma lista crescente de critérios, pode não ser viável.¹⁴ Sendo assim, testar apenas as mulheres grávidas consideradas de alto risco poderia deixar de diagnosticar cerca de um terço das mulheres com hipotireoidismo.¹¹

Uma revisão sistemática, com metanálise, que comparou a avaliação universal da função tireoidiana para gestantes e o rastreamento apenas seletivo, concluiu que quase metade dos casos de disfunção tireoidiana deixaram de ser diagnosticados quando apenas mulheres consideradas de alto risco foram investigadas.³ Outro estudo brasileiro mostrou que 41,2% das gestantes ficaram sem diagnóstico por não preencherem nenhum critério para rastreamento seletivo. Assim, a disfunção tireoidiana durante a gestação apresenta considerável prevalência e, frequentemente, é assintomática ou oligossintomática.^{3,17}

3.3 Tratamento

O hipotireoidismo deve ser tratado antes mesmo da concepção, diante de um diagnóstico já estabelecido, com levotiroxina (primeira escolha) com o objetivo de manter o TSH abaixo de 2,5 mUI/L em mulheres que planejam engravidar ^{11,14,19} Assim que a gravidez for confirmada, as mulheres com diagnóstico e tratamento prévio devem ter o TSH e T4 livre monitorados a partir do primeiro trimestre.²⁴ Não raramente, a dose de levotiroxina deve ser aumentada em 30% ou mais com o objetivo de reduzir o risco de hipotireoismo materno durante o primeiro trimestre.^{2,24,25,26} A necessidade de ajuste da dose ocorre em razão ao aumento da TBG estimulado pelo estrogênio no início da gravidez, levando a uma deficiência de T4

livre.^{12,19,26,27} O tratamento subsequente é guiado pelo controle dos níveis de TSH na primeira consulta pré-natal e, posteriormente, a cada quatro semanas, ajustando a dose conforme a faixa de referência.^{2,25,26}

Necessidades aumentadas de levotiroxina cessam no período pós-parto, retornando a dose habitual pré-concepção. Diversas causas têm sido exploradas para explicar a etiologia dessa necessidade aumentada. No primeiro trimestre ocorre aumento da concentração de TBG que é sustentada até o final da gestação, e durante a segunda metade da gestação ocorre aumento do tamanho da placenta, com maior atividade da deiodase tipo III inativando os HTs e, também, a expansão do volume plasmático. Além disso, tem sido sugerido que gestantes em suplementação de sulfato de ferro tem a absorção de T4 reduzida, necessitando de aumento da dose de reposição hormonal. Por isso, aconselha-se que os suplementos de ferro sejam separados da administração do hormônio tireoidiano por um mínimo de 4 horas.^{4,6}

Somado a isso, tem sido demonstrada a relação entre o aumento da necessidade de levotiroxina à etiologia do hipotireoidismo. Pacientes atireóticas por ablação cirúrgica e/ou radioiodo necessitam aumentar a dose da reposição significativamente durante a gestação, enquanto as pacientes deficientes do hormônio por tireoidite de Hashimoto necessitam de um ajuste menor. Provavelmente, tal fato é explicado pela presença de uma reserva residual com capacidade de compensar as necessidades requeridas.⁴

Para mulheres cujo hipotireoidismo é diagnosticado durante a gravidez, o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado imediatamente de acordo com os níveis de TSH, a fim de normalizar a função tireoidiana o mais breve possível.^{6,11,13} A levotiroxina deve ser ajustada para atingir um TSH no limite inferior do intervalo de

referência específico do trimestre. Caso esses valores não estejam disponíveis localmente, as concentrações de TSH materno devem ser mantidas em $\leq 2,5$ mUI/l no primeiro trimestre e $\leq 3,0$ mUI/l no segundo e terceiro trimestres.⁶ A reavaliação da função da glândula deve ser realizada em um prazo de 30-40 dias e, posteriormente, a cada quatro a seis semanas.^{11,24} Geralmente, a levotiroxina pode precisar ser aumentada incrementalmente a cada quatro a seis semanas durante a gestação. Os testes de função tireoidiana são necessários nesse intervalo para garantir uma dosagem adequada em resposta aos níveis de TSH.^{4,6}

Após o término da gravidez, a dose deve ser reduzida com posterior monitorização dos níveis séricos de TSH após seis semanas.^{11,23,28}

No que tange a dose da levotiroxina, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda o esquema representado no Quadro 3.³

Quadro 3. Recomendação da dose de levotiroxina segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia:

TSH (mUI/L)	T4 livre	anti-TPO	Dose de levotiroxina
> 10,0	-	-	2 mcg/Kg/dia
> 4,0 e $\leq 10,0$	Abaixo do limite inferior da referência do laboratório	-	2 mcg/Kg/dia
> 4,0 e $\leq 10,0$	Dentro do limite de normalidade	-	1 mcg/Kg/dia
> 2,5 e $\leq 4,0$	-	Positivo	50 mcg/dia

Fonte: FEBRASGO, 2022.

Durante a gravidez, o aumento da TBG leva a uma excreção de iodo aumentada através dos rins, reforçando as exigências da função da tireoide. A produção de T3 e T4 aumenta em aproximadamente 50%, enquanto a necessidade de iodo praticamente duplica.^{12,24,27} Nesse sentido, gestantes e lactantes precisam de

250 µg de iodo diário para suprir as exigências impostas à glândula. No entanto, em razão à pequena janela terapêutica e ao risco aumentado em caso de sobredosagem, o iodo na forma de suplemento e dietético não deve exceder 250 µg/dia.^{6,11,12,24}

As pacientes com hipotireoidismo prévio ou diagnóstico da doença na triagem gestacional devem ser acompanhadas em pré-natal de alto risco, preferencialmente em conjunto com o endocrinologista. Ademais, as pacientes portadoras de risco de maior relevância para descompensações do metabolismo tireoidiano durante a gestação, sugere-se a mesma conduta. Tais fatores estão ilustrados no Quadro 4.³

Quadro 4. Fatores de maior risco para descompensação do metabolismo da tireoide:

- Irradiação prévia de cabeça e pescoço;
- Antecedente de cirurgia tireoidiana e/ou radioterapia;
- *Diabetes mellitus* tipo 1 e outras doenças autoimunes;
- Autoimunidade (anti-TPO positivo) identificada previamente a gestação ou presença de bócio;
- História prévia de hipo ou hipertireoidismo.

Fonte: FEBRASGO, 2022.

3.4 Complicações

O hipotireoidismo pode acarretar em complicações entre 2-10 a cada 1.000 gravidezes.² Os HTs estão direta e indiretamente envolvidos em múltiplos processos metabólicos e de tropismo celular durante a vida intrauterina. Eles são cruciais para um adequado crescimento somático e desenvolvimento neurológico dos descendentes.^{9,29,30}

Aproximadamente na 6ª semana de gestação, a participação do T4 livre materno inicia a proliferação e migração neuronal no córtex cerebral fetal, no hipocampo e na eminência ganglionar medial fetal. Além disso, os HTs estão envolvidos no crescimento axonal, ramificação dendrítica e sinaptogênese, diferenciação e migração glial, bem como no início da mielinização.^{11,28,30,31}

Os HTs maternos também têm um papel fisiológico significativo no desenvolvimento placentário inicial, regulando a proliferação e invasão do trofoblasto humano. A invasão inadequada de células trofoblásticas pode resultar em uma placenta anormal, a qual constitui um risco aumentado para parto prematuro.^{9,12,32,33} A função placentária também pode sofrer alterações e acarretar em uma nutrição inadequada para o feto, aumentando o risco de desfechos adversos.³⁴ Portanto, a homeostase endócrina é essencial para uma gravidez bem sucedida com resultados favoráveis. A placenta é um órgão endócrino importante nesse contexto, desempenhando um papel crucial na adaptação fisiológica materna à gravidez.³⁵

A deficiência de iodo e baixas concentrações de HTs são fatores de risco para complicações obstétricas, como aborto, anemia, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, parto prematuro, hemorragia pós-parto, insuficiência cardíaca, baixo peso ao nascer, síndrome de dificuldade respiratória neonatal e natimorto.^{11,36}

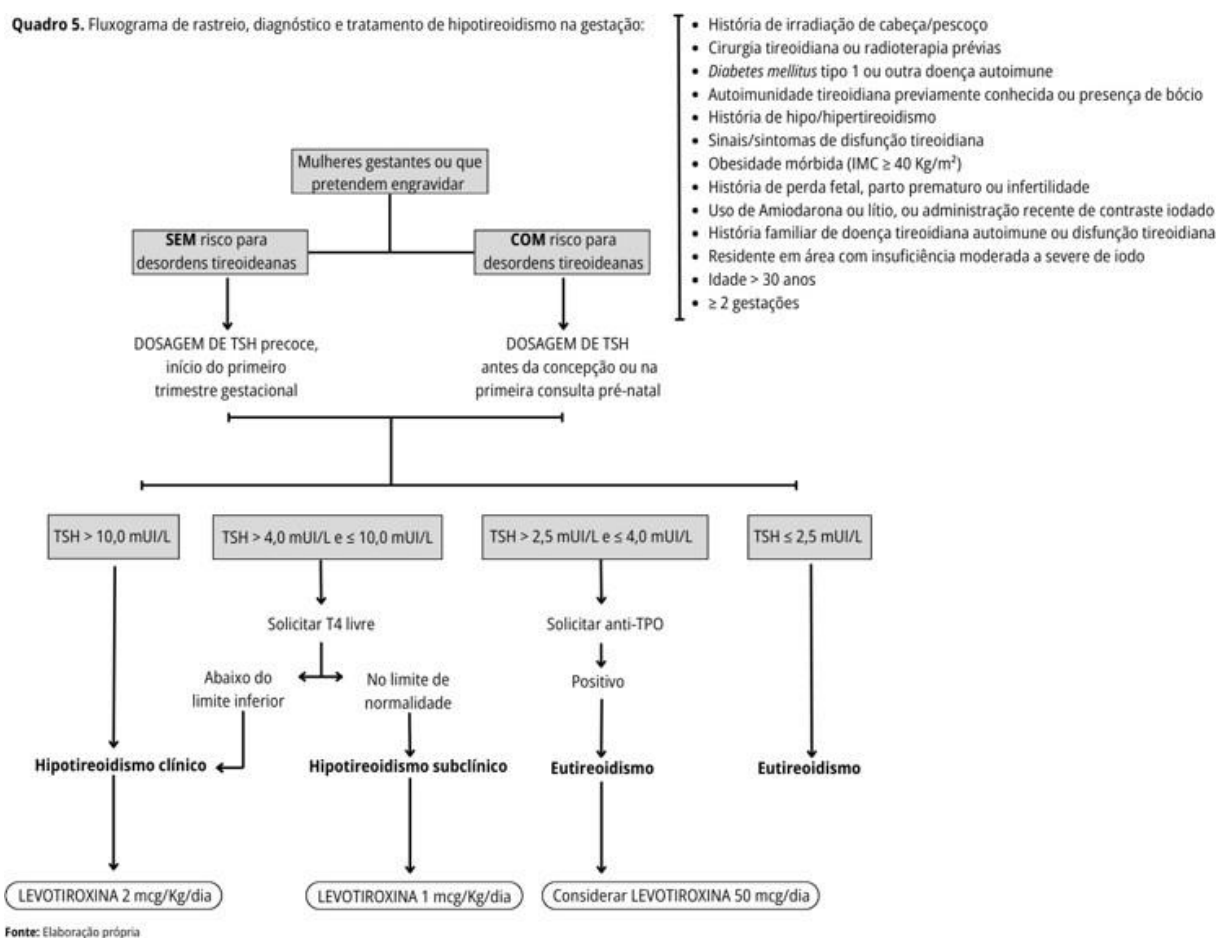
Ressalta-se também que mulheres com anti-TPO circulantes, mesmo com TSH dentro da normalidade, apresentam maior risco de complicações na gravidez em comparação às mulheres com anticorpos negativos.^{3,22}

Desse modo, as alterações metabólicas que ocorrem na mãe e no feto durante a gravidez e o papel dos HTs na manutenção do crescimento e desenvolvimento do feto são cruciais. A necessidade de controle endócrino para

suportar as funções fisiológicas durante a gravidez é evidente pelas mudanças hormonais e suas flutuações, desde a pré-concepção até o período pós natal.³⁵

3.5 Proposta de fluxograma

Quadro 5. Fluxograma de rastreio, diagnóstico e tratamento de hipotireoidismo na gestação:



4. CONCLUSÃO

Em conclusão, os distúrbios da tireoide são de grande relevância para a saúde pública, além de ser um dos problemas mais comuns globalmente entre as desordens endócrinas, também se destaca por suas potenciais complicações, especialmente na gestação. O funcionamento adequado da tireoide materna é crucial para uma gravidez com desfechos favoráveis. As adaptações hormonais que

ocorrem durante esse período refletem uma resposta fisiológica complexa para atender às demandas metabólicas elevadas pela necessidade crescente de HTs.

O diagnóstico e manejo adequado dessa condição são de extrema importância, visto que o hipotireoidismo não tratado pode resultar em complicações. O diagnóstico desafiador devido à da flutuação na concentração dos hormônios reforça a importância de uma avaliação laboratorial precisa, especialmente com a dosagem de TSH e T4 livre, idealmente no início da gestação. A dosagem de anti-TPO também é relevante, pois a presença desses anticorpos aumenta o risco de disfunção tireoidiana e outras complicações.

Sendo assim, a monitorização dos níveis de TSH e a suplementação de levotiroxina, quando indicada, são fundamentais para o manejo eficaz e seguro da função tireoidiana, fazendo-se necessário ainda um acompanhamento regular com adaptações nas doses ao longo da gravidez.

Portanto, o conhecimento das alterações fisiológicas tireoidianas e o rastreio, principalmente nas gestantes de maior risco, são essenciais para garantir desfechos positivos. A abordagem precoce, o ajuste terapêutico adequado e o controle dos parâmetros específicos de cada trimestre tornam-se estratégias centrais na prevenção de complicações associadas ao hipotireoidismo na gestação, reforçando a importância do acompanhamento pré-natal, indispensável para uma gravidez segura e bem-sucedida.

REFERÊNCIAS

1. Sgarbi J, Teixeira P, Maciel L, Mazeto G, Vaisman M, Montenegro Junior R, et al. consenso de tireoide Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e

- Metabologia The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2013. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/rtN69TFwHzvnYhHR7KZq6mg/?format=pdf&lang=pt>
2. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. American Family Physician [Internet]. 2021 May 15;103(10):605–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983002/>
 3. Solha S, Mattar R, Teixeira P, Chiamolera MI, Maganha CA, Zaconeta AC, et al. Rastreo, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação [Internet]. FEBRASGO POSITION STATEMENT. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) ; 2022 [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/posicionamentos-febrasgo/FPS-N10-Outubro-2022-portugues.pdf>
 4. Costa S, Netto L, Buescu A, Vaisman M. Hipotireoidismo na Gestação. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2004 Oct;4:351–8.
 5. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireóide e gravidez. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. 2008 Oct 1;52:1084–95. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/nFnp6p44th9V7ryb3GrqVLF/>
 6. Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. Clinical Medicine. 2023 Mar;23(2):125–8.
 7. Chen A, Luo Z, Zhang J, Cao X. Emerging research themes in maternal hypothyroidism: a bibliometric exploration. Frontiers in immunology. 2024 Mar 26;15.
 8. Koren R, Wiener Y, Or K, Benbassat CA, Koren S. Thyroid Disease in Pregnancy: A Clinical Survey among Endocrinologists, Gynecologists, and Obstetricians in Israel. The Israel Medical Association journal : IMAJ [Internet]. 2018 Mar;20(3):167–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527855/>
 9. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. European Review for Medical and Pharmacological Sciences [Internet]. 2015;19(6):977–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855922/>
 10. Adoueni VK, Azoh AJC, Kouame E, Meless DG, Sibailly P, Derbe AK, et al. Prevalence and correlates of hypothyroidism in pregnancy: a cross-sectional study at Bouget General Hospital, Ivory Coast. The Pan African Medical Journal [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 17];41:37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35382044/>
 11. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology

- to the clinic. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Nov;58(6):757–63.
12. Mallawa Kankanamalage O, Zhou Q, Li X. Understanding the Pathogenesis of Gestational Hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 May 25;12.
 13. Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Feb 6;14(1).
 14. Velasco I, Taylor P. The role of levothyroxine in obstetric practice. *Annals of Medicine*. 2017 Oct 11;50(1):57–67.
 15. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC de, Bravo PP, et al. Diretrizes de prática clínica para o tratamento do hipotireoidismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 1º de junho de 2013;57:265–91. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/RyCDtMtQqCKP5vG8hVSwpQC/?lang=en>
 16. Neeta Dhabhai, Chowdhury R, Virmani A, Chaudhary R, Taneja S, Mittal P, et al. Burden, risk factors and outcomes associated with adequately treated hypothyroidism in a population-based cohort of pregnant women from North India. *PLoS ONE* [Internet]. 2023 Sep 13 [cited 2024 Nov 12];18(9):e0282381–1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10499229/>
 17. Martins T, Silva N, Débora Ayres Saraiva, Carolina Martins Corcino, Schtscherbyna A, Karina Lúcia Moreira, et al. Selective case finding versus universal screening for detecting hypothyroidism in the first trimester of pregnancy: a comparative evaluation of a group of pregnant women from Rio de Janeiro. *Archives of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118952/>
 18. Hwa Young Ahn, Ka Hee Yi. Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum: 2023 Revised Korean Thyroid Association Guidelines. *Endocrinology and Metabolism*. 2023 Jun 30;38(3):289–94.
 19. Hammond KR, Cataldo NA, Hubbard JA, Malizia BA, Steinkampf MP. Gestational hypothyroidism: development of mild hypothyroidism in early pregnancy in previously euthyroid women. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2015 Jun;103(6):1532-1536.e1. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00205-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00205-8/fulltext)
 20. van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Jul;34(4):101437.
 21. Knøsgaard L, Andersen S, Hansen AB, Vestergaard P, Andersen SL. Maternal hypothyroidism and adverse outcomes of pregnancy. *Clinical Endocrinology*. 2022 Nov 22;
 22. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy

- and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2018 Feb 8;88(4):575–84.
23. Mintziori G, Goulis D. European Thyroid Association guidelines in comparison with the American Thyroid Association and Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. *HORMONES*. 2014 Dec 15;
 24. Sparre M. [Hypothyroidism during pregnancy risks the child's neurocognitive development. New guidelines and remaining knowledge gaps]. *Lakartidningen* [Internet]. 2016;113. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859855/>
 25. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi CI, et al. Effects of Increasing Levothyroxine on Pregnancy Outcomes in Women with Uncontrolled Hypothyroidism. *Clinical endocrinology* [Internet]. 2017 Jan 1;86(1):150–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161643/>
 26. Kashi Z, Bahar A, Akha O, Hassanzade S, Esmaeilisaraji L, Hamzehgardeshi Z. Levothyroxine Dosage Requirement During Pregnancy in Well-Controlled Hypothyroid Women: A Longitudinal Study. *Global Journal of Health Science* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2019 Sep 5];8(4):227. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873573/>
 27. Júlia Siscart, Perejón D, Maria Catalina Serna, Oros M, Godoy P, Sole E. Prevalence, risk factors, and consequences of hypothyroidism among pregnant women in the health region of Lleida: A cohort study. *PloS one*. 2023 Oct 13;18(10):e0278426–6.
 28. Nava-Ocampo AA, Soldin OP, Koren G. Hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien* [Internet]. 2004 Apr 1;50:549–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15116798/>
 29. Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet]. 2018 Feb 1;65(2):107–13. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-o-hypothyroidism-during-pregnancy-its-association-S253001641730280X>
 30. Batistuzzo A, Ribeiro MO. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020;64(1):89–95.
 31. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2018 Feb 8;88(4):575–84.
 32. Kiran Z, Sheikh A, Malik S, Meraj A, Masood M, Ismail S, et al. Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-1). *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019 Dec;19(1).

33. Ranit Hizkiyahu, Badeghiesh A, Haitham Baghlaf, Dahan MH. Associations between hypothyroidism and adverse obstetric and neonatal outcomes: a study of a population database including over 184,000 women with hypothyroidism. *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* (Online). 2023 Nov 7;36(2).
34. Geng X, Chen Y, Wang W, Ma J, Wu W, Li N, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and pregnancy outcomes of levothyroxine sodium tablet administration in pregnant women complicated with hypothyroidism. *Annals of Palliative Medicine*. 2021 Jan;0(0).
35. Zhou Q, Acharya G. Editorial: Placental Hormones and Pregnancy-Related Endocrine Disorders. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Apr 28;13.
36. Sun Q, Chen Y, Ye F, Liu J, Liu D, Ao B, et al. Association of hypothyroidism during pregnancy with preconception and early pregnancy exposure to ambient particulate matter. *Environmental Science and Pollution Research*. 2023 Jul 12;30(37):88084–94.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado

Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

realizado pelo(s) aluno(s)

Gabriel Roldão Marconi e Victor Volpe Gouvea Soares

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Denys Fujimoto



Assinatura do Orientador do Trabalho

Gabriel Roldão Marconi e Victor Volpe Gouvea Soares

Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

**São Paulo
2024**

Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Projeto de Pesquisa para Conclusão de
Curso apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador(a) Prof. O Dr. Denys Fujimoto

São Paulo
2024

M256u

Marcon, Gabriel Roldão

Uso de células CAR-T no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) / Gabriel Roldão Marconi, Victor Volpe Gouvea Soares. – São Paulo, 2024.

26 p. : il., Color.

Orientador: Prof. Dr. Denys Eiti Fujimoto.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Tratamento. 2. LLA. 3. CAR-T. I. Soares, Victor Volpe Gouvea. II. Fujimoto, Denys Eiti. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 618

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina.**

Orientador: Prof. Dr. Denys Fujimoto

São Paulo, ____de _____de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Denys Fujimoto
Orientador

Profa. Dra. Debora Driemeyer Wilbert
Avaliador

Prof. Dr. Me. Henrique Mantoan
Avaliador

Conceito Final

Gabriel Roldão Marconi, Victor Volpe Gouvea Soares, Denys Fujimoto. *Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia linfoblástica aguda (LLA)*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

Introdução: A LLA é uma neoplasia maligna do sangue que se apresenta principalmente em pacientes pediátricos, sendo uma neoplasia de relativa alta mortalidade e taxa recidiva, para tentar mudar isto está começando a ser adotado o uso de células CAR-T, sendo este um tratamento inovador de alta eficácia com possibilidade de remissão prolongada entretanto demonstra certos desafios quanto a sua aplicação e segurança

Métodos: foi realizada uma revisão sistemática utilizando a plataforma pubmed. resultado e discussão foi relatado que apesar da alta eficácia em levar o paciente a remissão e de a manter por períodos prolongados, os riscos de efeitos colaterais e o seu custo elevados dificultaram sua aprovação para uso geral.

Resultado: Apesar de seus vários benefícios, ainda é necessário mais estudos para determinar a taxa de efeitos colaterais e sendo assim sua segurança e como contorná-los.

Palavras-chave: LLA. CAR-T. Complicações. Eficácia. Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a malignant blood neoplasm that primarily affects pediatric patients. Despite being a highly lethal disease with a significant relapse rate, innovative therapies such as CAR-T cell therapy are emerging as promising treatments with potential for long-term remission. However, their implementation and safety present certain challenges.

Methods: A systematic review was conducted using the PubMed platform.

Results and Discussion: Although CAR-T cell therapy has shown high efficacy in inducing and maintaining remission, the risk of adverse effects and high costs have hindered its widespread adoption.

Conclusion: Despite its numerous benefits, further studies are needed to determine the rate of adverse effects and to establish its safety and management strategies.

Keywords: ALL. CAR-T. Complications. Efficacy. Prognosis.

RESUMO

Este estudo visa avaliar os limites e eficácia do tratamento com células CAR-T na LLA, analisando sua segurança, efetividade e comparando com terapias convencionais. A LLA, apesar dos avanços farmacológicos, mantém baixas taxas de cura, logo, esse estudo se justifica pela busca de terapias inovadoras. A metodologia consistirá em revisão sistemática de artigos indexados em bases de dados online, com critérios de inclusão relacionados aos descritores da doença e do tratamento com CAR-T. A análise dos dados abordará resultados de estudos sobre eficácia, complicações e comparações com tratamentos convencionais. A discussão destaca os desafios específicos no tratamento da LLA, a eficácia diferenciada entre os subtipos e as complicações associadas ao uso de células CAR-T. Conclui-se então, que, apesar dos avanços, são necessárias mais pesquisas para superar desafios logísticos, de segurança e eficácia, buscando trazer melhores terapias para pacientes com LLA.

Palavras-chaves: Leucemia Linfoblástica Aguda; CAR-T; Imunoterapia;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
2.1 Objetivo Geral.	10
2.2 Objetivos Específicos.	10
3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.	11
4. MÉTODOS.	11
4.1 Tipo de pesquisa.	11
4.2 Local da pesquisa.	11
4.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem.....	11
4.4 Critérios éticos.....	11
4.5 Critérios para inclusão e exclusão.....	12
4.5.1 Critérios de Inclusão.	12
4.5.2. Critérios de Exclusão.	12
4.6 Descrição da coleta de dados.....	12
4.7 Variáveis de estudo.....	12
4.8 Organização do estudo.	12
4.9 Instrumento de coleta de dados.....	13
4.10 Análise dos dados.....	14
4.11 Análise de risco e benefícios para a população estudada.....	15
5. DISCUSSÃO.	15
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
7. REFERÊNCIAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda é uma forma de câncer que tem como alvo os linfócitos. Sua incidência na população demonstra-se como algo não tão frequente, nos Estados Unidos ela tem uma incidência que varia na média entre 1,5-1,7/100000. Existem dois tipos principais de LLA que se determinam com base no tipo de Linfócito afetado, LLA-T e LLA-B (1).

A LLA representa o principal diagnóstico de doença oncológica em pacientes pediátricos, tendo seu pico de diagnóstico entre os 2 e 5 anos. Em estudos foi observado que pacientes de descendência latina e hispânica possuem um risco 40 vezes maior de desenvolver LLA na infância quando comparados a pacientes de etnia não hispânica (2).

Essa diferença observada durante a infância parece se estender por toda a vida dos pacientes, sendo observado que adolescentes e jovens adultos hispanicos e latinos possuem 2 vezes mais chance de desenvolver a LLA, quando comparado com outros etnias, devemos também considerar que a incidência da doença nestes grupos vem crescendo nas últimas décadas, em uma taxa de aproximadamente 0,64% por ano, enquanto a taxa de incidência em outros grupos étnicos continua estável (2).

No Brasil, por exemplo, foi possível observar que a cidade de Manaus é aquela que possui a maior incidência de LLA do Brasil, tendo uma taxa de em média 5,7 casos por 100 mil habitantes, coincidindo com o fato dessa ser a cidade com a maior taxa de descendência da população indígena (2).

A susceptibilidade genética dos pacientes para desenvolver a LLA, é pouco conhecida, tirando casos onde temos uma trissomia do 21 e defeitos raros no reparo do DNA. A incidência de doenças hematológicas malignas gira em torno de 4% em pacientes com síndromes genéticas que predispõem o surgimento de doenças oncológicas como na síndrome de Li-Fraumeni (2).

A LLA é uma patologia que possui alta chance de recaída da doença. Nesse viés, foram observados os casos de recaída, que as células neoplásicas tinham alterações genéticas similares ao momento do diagnóstico ou até mesmo totalmente diferentes das no momento diagnóstico (3).

E visto que se tivermos células totalmente diferentes da inicial iremos ter uma nova leucemia. Estudos demonstram que esses blastos leucêmicos são muito mais resistentes a várias drogas quimioterápicas. Alguns mecanismos de resistência justificariam esse efeito sendo um deles a seleção de um sub clone leucêmico pré-existente ou de um clone que obteve a mutação tudo isso em função da pressão exercida pelo tratamento quimioterápico (3).

As LLAs de forma geral surgem de uma série de alterações genéticas, no caso das leucemias LLA-B totais, incluindo genes como: ETV6-RUNX1, BCR-ABL1. Outros casos onde temos incidência de leucemia seria nas hiperplasias e também nas poliploides, é essencial conhecer esses fatores genéticos uma vez que elas definem prognósticos e definem parte do processo de estratificação de risco (3).

A fusão e a translocação desses genes, dão oportunidade para as células precursoras linfóide e células troncos, de realizar o processo leucêmico, seja por ativação de certos genes ou pela desregulação de genes que deveriam regular o processo de desenvolvimento linfóide normal (3).

A LLA de células B é a forma mais comum de leucemia infantil representando 85% de todos os casos e geralmente afeta crianças entre 2 a 5 anos de idade. Ela ocorre quando os linfoblastos B, células B imaturas, se tornam cancerosas e multiplicam-se sem controle. Ela se manifesta principalmente no tecido da medula óssea, no sangue e no sistema linfático (3).

Já a LLA de células T é menos comum, e afeta cerca de 15% dos pacientes portadores de LLA. Nesse tipo de leucemia, as células T imaturas, conhecidas como linfoblastos de células T (LLA-T), adquirem comportamento de célula neoplásica, caracterizado por multiplicação exacerbada e desregulada destas células.

Embora os dois tipos de LLA, B e T sejam semelhantes em sua patogênese, apresentam diferenças de prognóstico do paciente. A LLA-T tende a ser mais agressiva e com pior prognóstico geralmente irá se apresentar no paciente como uma contagem aumentada das células da série branca e uma massa mediastinal, respondendo pior aos tratamentos quimioterápicos quando comparada a LLA-B. (4)

Ao analisarmos os fatores genéticos que compreendem a LLA-T iremos observar que elas irão estar presentes em 50% de todos os casos, mas diferentes do que ocorre na LLA-B a presença de certos genes não irão servir para fazer a

estratificação do risco e nem do impacto prognóstico exercido. Em alguns casos a translocação dos genes irá resultar na justaposição de genes oncogênicos para receptores de células T o que acaba por levar uma "super-expressão" de genes oncogênicos em células precursoras de células T (4).

Outro fator de suma importância na LLA-T foram alterações epigenéticas, que são aquelas que ocorrem devido a fatores externos, onde foi observado que nesse tipo de leucemia temos uma taxa de mutação altíssima nos genes que interagem com as histonas. Essas alterações epigenéticas, também exercem importante função quando pensamos em resistência aos tratamentos quimioterápicos, uma vez que o uso de certos quimioterápicos irão estimular a re-expressão de genes que sofreram de uma hipermetilação. Diante dos tratamentos com eficácia limitada no tratamento da LLA-T, a terapia utilizando células CAR-T foi desenvolvida, a fim de melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença (4).

As modalidades tradicionais para o tratamento da leucemia aguda consiste em duas grandes medidas, a quimioterapia e a radioterapia, mas recentemente uma nova modalidade ganhou força devido a sua alta eficácia sendo esta a imunoterapia, onde permitimos que o sistema imune do paciente engaje e ataque o tumor, onde dentro de várias possíveis modalidades de abordagens imunológicas as células CAR-T demonstraram o melhor desempenho clínico (5).

De forma sucinta o sistema imune será composto da resposta inata e resposta adaptativa, sendo o conjunto de ambas a principal barreira contra infecções e malignidades, a imunoterapia irá melhorar a capacidade do sistema imune de identificar e de matar as células tumorais (5).

Além de tudo isso, devemos destacar que LLA é uma doença que possui uma chance de recaída como toda doença oncológica, para conseguir evitá-la devemos sempre após os tratamento fazer a quantificação de doença residual no corpo do paciente, de forma simples esse dado irá indicar como o paciente está respondendo ao tratamento, mostrando desde já o prognóstico do paciente e seu risco de recaída da doença (6).

Para determinar a quantidade de doença residual no paciente, devemos inicialmente determinar a quantidade de blastos presentes no corpo do paciente, para isso podemos usar a citometria de fluxo, esta já irá me diferenciar os blastos

leucêmicos de células normais por meio da expressão de seus vários antígenos expressados, alguns desses que podem desaparecer conforme o paciente é tratado para a sua doença. Por exemplo, para identificar blastos originários de células B podemos buscar os seguintes marcadores: CD 10/19/45 (6).

Lembrando sempre uma informação essencial: se esses pacientes receberem terapias que tenham como alvo esses antígenos, eles podem por esse motivo aparecerem negativos no exame, e se esses antígenos forem negativos desde o diagnóstico se torna inútil usar elas como alvo terapêutico (6).

Outro possível método diagnóstico para rastrear a LLA seria por meio do PCR, sendo que este poderá detectar mutações genéticas que possam estar presentes na LLA-B ou LLA-T, como por exemplo o gene BCR-ABL1 (6).

Em métodos tradicionais de tratamento, usando o tratamento poliquimioterápico a quantificação de doença residual deve ser feito no momento em que o paciente entra em remissão da doença o que geralmente ocorre de 2-4 semanas após o início da terapêutica, onde se o paciente tiver um numero basicamente indetectável de blastos após essas condutas é que o paciente possuiria uma doença quimiossensível, devendo ser repetidos durante as fases de consolidação do tratamento. Esse mesmo conceito aplicado com a quimioterapia pode ser aplicado para os tratamentos com células CAR-T para observar a efetividade do tratamento (7).

As células CAR-T, são consideradas como a nova fronteira no tratamento de neoplasias principalmente as hematológicas, tendo apresentado bons resultado em tratar a LLA e linfomas de células B, A terapia de modo geral consiste em coletar células T do paciente e realizar mudanças genéticas de modo a elas expressarem em sua membrana um receptor para antígenos que antes ela não possuía, gerando assim uma molécula chimerica (7).

O uso de células T, para o tratamento das LLA não é algo recente tendo seu primeiro uso para tratar os tumores na década de 80, principalmente já nessa época tentaram a aplicar esse tratamento inovador nos tratamentos das leucemias refratárias. Mas foi no começo dos anos 2000 que foi possível desenvolver os receptores TCR que é uma proteína presente na superfície das células T do sistema imunológico. O TCR não desencadeia reações imunológicas por si só, mas atua

como receptor. Ele pode reconhecer vários tipos de câncer por meio de um antígeno leucocitário humano (HLA). Este receptor de membrana mostrava que os mesmos já conseguiam sinalização celular, e que inicialmente não demonstrou uma produção significativa de imunidade por meio dos receptores CD3, foi somente com os receptores do tipo CD28 onde foi observada uma produção significativa de imunidade (8).

Esses receptores que irão servir como co-estimuladores do tipo CD28 e 4-1BB irão servir principalmente como co-estimuladores para as células CAR-T que irão ter como alvo o CD19, sendo esse o principal alvo usado para combater a LLA (8).

Essa expressão de um novo tipo de receptor permite com que a CAR-T cell reconheça os antígenos do tumor sem a necessidade de processamento e apresentação de antígenos a ela, iniciando assim a produção de anticorpos monoclonais contra esses antígenos, podemos assim dizer que as células CAR-T não se encaixam como um tipo convencional de terapia pois é como se estivessemos introduzindo uma "droga viva no paciente. Antes de serem introduzidas no paciente o mesmo deve passar por um processo de linfodepleção ou depleção linfocitária, por meio de quimioterapia abrindo espaço para a introdução dessas células, ao serem introduzidas reconhecem seu antígeno específico entrando em estado de proliferação, e exercendo seu efeito antitumoral (9).

De uma forma mais detalhada, podemos observar a complexidade na produção dessas células CAR-T, inicialmente iremos coletar o sangue do paciente, e separar os linfócitos T dos outros componentes do sangue do paciente, após a separação por meio de um vetor viral, sendo este geralmente o lentivirus iremos introduzir os genes do CAR nas células dos linfócitos e então esses linfócitos CD4/CD8 irão ser separados e irão passar em um meio de cultura por um processo de expansão (9).

A fase de depleção, feita pelo uso de quimioterápicos é de suma importância, pois esse processo depletivo aumenta de 2-3 vezes a chance de quando introduzidas as células CAR-T entrarem em processo de expansão e iniciarem sua luta contra o tumor do paciente, sem contar que mesmo após terminar de eliminar as células tumorais as CAR-T tem a capacidade de permanecer no corpo do paciente

garantindo a permanência do processo de remissão do paciente (9)

As células CAR-T, por si só mudaram muito com o tempo, passando por várias gerações, estas foram definidas pelo seu receptor e sua capacidade de liberar citocinas e resistir à apoptose. Essas células irão ter a capacidade de reconhecer vários tipos de receptores como CD19, CD22, CD33 e sendo assim responder contra as células que os tiverem positivos. As células CAR-T mais modernas são aquelas da quarta geração que irão possuir a TRUCK. Sendo elas um grupo de co-estimuladoras, citocinas e enzimas que irão ajudar essas células a conseguir dissolver a matriz extracelular do tumor (9)

Ao analisar o uso de células CAR-T nas neoplasias hematológicas podemos observar como um de seus alvos mais importante o CD19, uma vez que é o antígeno mais frequentemente observado nas B-LLA, contudo não é o único sendo necessário destacar o CD22, sendo usado em paciente refratários ao uso de anti-CD19 CAR-T cell. Em pacientes com T-LLA, podemos destacar como importantes alvos terapêuticos o CD7 e o CCR9 (10).

A imunoterapia, em particular, a terapia com células CAR-T, está redefinindo o paradigma de tratamento do câncer, aproveitando o poder do sistema imunológico do próprio paciente para combater o tumor (10). A capacidade das células CAR-T de direcionar antígenos específicos de tumor, como CD19 e CD22, abre novas possibilidades terapêuticas, especialmente em casos refratários ou de reincidência (10).

No entanto, os desafios permanecem, incluindo a necessidade de gerenciar efetivamente a toxicidade associada à terapia com células CAR-T e desenvolver estratégias para superar a resistência ao tratamento. Além disso, é crucial continuar a pesquisa para entender melhor a biologia da LLA e identificar novos alvos terapêuticos.

Portanto, embora a LLA represente um desafio significativo, os avanços na compreensão genética e as terapias inovadoras, como as células CAR-T, oferecem esperança para uma melhor gestão e resultados para os pacientes afetados por essa doença devastadora.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar os limites para o tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) usando CAR-T cell (Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Therapy).

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar se o tratamento com célula CAR-T demonstra-se seguro para o uso em pacientes devido a complicações como síndrome de liberação de citocinas, aplasia seletiva de células B ou recidiva da doença;
- Observar se ela é mais efetiva em tratar casos refratários ou reincidentes de LLA;
- Comparar a efetividade do tratamento convencional em relação ao resultado do tratamento com células CAR-T cell.

3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

A LLA, é uma doença que foi descoberta a anos , contudo mesmo anos após sua descoberta e avanços farmacológicos sua taxa de cura continua em níveis não satisfatórios,(a taxa de cura de adolescentes e jovens adultos com LLA está em torno de 40-50% (14) caindo para uma taxa de sobrevivência de 25% em caso de recidiva (14)) sendo este o principal ponto em que as célula CAR-T, entram como uma alternativa mais moderna para o tratamento desta doença oncológica, demonstrando-se em caráter experimental com uma taxa de cura satisfatória em casos complicados e refratários da LLA. Visto isso é necessário estudar a LLA e seus tratamentos.

O tratamento tradicional de LA consiste de 3 fases indução da remissão, consolidação e manutenção, a fase de indução consiste de 3 drogas: glicocorticoides sendo prednisona ou dexametasona, junto de vincristina e asparaginase (15) publicado em Guidelines oficiais pelas Sociedades Especialistas em Hematologia tem uma baixa efetividade, e alto índice de refratariedade visto que em pacientes pediátricos, temos uma taxa de mortalidade de 24% desses pacientes, observado em países em desenvolvimento taxa que cai para 2,4% em países desenvolvidos

(12) da doença. O novo tratamento visa reduzir a morbidade e melhorar a taxa de cura global dos portadores da doença.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de pesquisa

Será realizada uma revisão sistemática.

4.2 Local da pesquisa

Serão usadas Bases de Dados Online como o Pubmed e Cochrane.

4.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem

Artigos científicos indexados nas referências

4.4 Critérios éticos

Esta pesquisa dispensa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido

4.5 Critérios para inclusão e exclusão

Para realização de seleção de artigos científicos para posterior análise, serão considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão: como critérios de inclusão serão considerados os descritores: Leucemia + linfoblástica + aguda + tratamento + células + CAR-T e como critérios de exclusão serão considerados: artigos que não compreenderem o os descritores

4.5.1 Critérios de Inclusão

Serem analisados os artigos que contiverem os descritores: Leucemia + linfoblástica + aguda + tratamento + células + CAR-T e que tiverem data de publicação acima dos anos 2010, além disso artigos que estiverem em língua inglesa ou em português

4.5.2. Critérios de Exclusão

Serão desconsiderados artigos feitos antes dos anos 2010, é que não cumpram os descritores

4.6 Descrição da coleta de dados

Serão buscados artigos em bases de dados digitais, que compreendam os descritores propostos.

4.7 Variáveis de estudo

Serão estudados artigos científicos que compreendam pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda que estejam sendo tratados com células CART

4.8 Organização do estudo

Os artigos selecionados serão organizados e analisados, permitindo-se a preenchimento de uma tabela bibliométrica, que contemplará os seguintes dados:

- Autoria dos artigos
- Título
- Ano de publicação
- Método de pesquisa
- Local de publicação

4.9 Instrumento de coleta de dados

Campo	Autor(es)	Título do Artigo	Ano de Publicação	Revista	Volume
Estudo 1	Yongxian Hu, Jiasheng Wang, Guoqing Wei, Jian Yu, Yi Luo, Jimin Shi, Wenjun Wu, Kui Zhao, Lei Xiao, Yanlei Zhang, Zhao Wu, Huijun Xu, Alex Hongsheng Chang & He Huang	Autologous chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD19 in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia	2020	Leukemia	34
Estudo 2	Shah, N. B. Dudley, M. E., Stadtmauer, E. W., ...	Increased efficacy and durability of anti-CD19 CAR T-cell therapy	2021	Blood	138

Estudo 3	Locke, F. L., Ghobadi, A., Tafti, F., ...	Long-term outcomes of CAR T-cell therapy in pediatric and young adult B-ALL	2021	New England Journal of Medicine	378
Estudo 4	Hay, D. M. Hanafi, M. M. Keating, N. M., ...	CART-cell immunotherapeu tic landscape for treatment of B-cell malignancies	2022	Blood	141
Estudo 5	Brentjens, R. J., Davol, D., Yi, Y., ...	Clinical response to CD19-directed immunotoxin therapy for refractory multiple myeloma	2013	New England Journal of Medicine	372
Estudo 6	Genescà E, Ribera JM	Leucemia aguda linfoblástica de precursores T: de la biología a la clínica	2015	Med Clin (Barcelona)	144
Estudo 7			2024	Front Oncol	13

	de Smith AJ, Jiménez	The genetic risk of acute lymphoblastic leukemia and its implications for children of Latin American origin			
Estudo 8	Zhao H, Wei J, Wei G, Luo Y, Shi J, ...	Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study	2020	J Hematol Onc	13
Estudo 9	Ribera JM	Progresos en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica T infantil	2012	Med Clin (Barc)	139

Estudo 10	Stock W	Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia	2010	Hematology Am Soc Hematol Educ Program	2010
Estudo 11	Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L	Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients	2022	Haematologica	107
Estudo 12	Ahmad A	CAR-T Cell Therapy	2020	Int J Mol Sci	21
Estudo 13	Myers RM, Dolan J,	Chimeric antigen receptor T cell therapy for pediatric and young adult B cell acute lymphoblastic leukemia	2020	Expert Rev Clin Immunol	16
Estudo 14	Singh S, Khasbage S, Kaur RJ, Sidhu JK, Bhandari B	Chimeric antigen receptor T cell: A cancer immunotherapy	2022	Indian J Pharmacol	54
Estudo 15	Sheykhhasan M,	Use of CAR	2022	Cancer Gene	29

	Manoochehri H, Dama P	T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study		Ther	
Estudo 16	Dupouy S, Marchiq I, Derippe T, Almena-Carrasco M, ...	Clinical Pharmacology and Determinants of Response to UCART19, an Allogeneic Anti-CD19 CAR-T Cell Product, in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	2022	Cancer Res Commun	2

4.10 Análise de risco e benefícios para a população estudada

Este estudo permite observar se o tratamento usando CAR-T cell demonstra maior efetividade no tratamento da leucemia linfoblástica aguda, e sendo assim melhorando a porcentagem de cura e sobrevida dos pacientes afetados.

5. DISCUSSÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma forma de câncer que se origina nas células progenitoras linfoides da medula óssea, caracterizada por uma proliferação descontrolada de linfoblastos imaturos. Essa doença representa a forma mais comum de câncer na infância, sendo responsável por aproximadamente um terço de todos os casos de leucemia em crianças (11).

A LLA-B é mais comum em crianças e caracteriza-se por uma proliferação descontrolada de células B linfoides imaturas. Por outro lado, a LLA-T é mais prevalente em adultos e é marcada pela proliferação de células T linfoides imaturas.

Essas diferenças moleculares entre os subtipos de LLA têm implicações significativas no diagnóstico e no tratamento da doença (11).

Além disso historicamente, a LLA-B em pacientes acima de 60 anos demonstrava um nível ainda menor de sobrevivência quando comparado com crianças e de adultos jovens antes da implementação do esquema usando imunoterapia, o uso somente de quimioterápicos chegava em uma taxa de sobrevivência de em torno de 20% enquanto a associação de imunoterapia + baixas doses de quimioterapia aumentou a taxa de sobrevivência para 40-50% dos pacientes. (12)

Visto isso devemos sempre destacar que o tratamento das LLA-T demonstra-se muito mais desafiador do que o tratamento das LLA-B, em função do fato de ser muito mais difícil fazer com que células T normais reconheçam células T malignas, e mesmo que reconheçam umas das complicações mais frequentes desse tratamento é a aplasia de células T (12).

O tratamento com células CAR-T em pacientes com LLA-B demonstrou-se mais animador, uma vez que em um estudo demonstrou uma taxa de cura de em torno 83%, isso foi feito com células CAR-T em adultos jovens (13) .

Um estudo do tratamento da LLA em um hospital pediátrico demonstrou que a combinação de quimioterapia + células CAR-T obteve um nível de 100% de remissão e dos pacientes que usaram somente células CAR-T obterem um nível de 93% de remissão (13).

Pacientes expostos a terapia com células CAR-T conseguem obter um estado de regressão rápido da doença, entretanto torna-se passível de dizer que existe perfis de paciente que, apesar de receberem a terapêutica, irão apresentar chances maiores de terem a recidiva da doença, são estes paciente aqueles que apresentarem a ausência de receptores CD-19 ou aqueles pacientes que tiveram a perda da expressão de receptores CD19 após terapia com CAR-T que tinha como este como seu receptor alvo (13).

A terapia com células CAR-T contra a LLA-B consiste em utilizar um receptor alvo para atacar o tumor, sendo que o receptor alvo que teve o maior sucesso no uso terapêutico é o receptor CD19, e mesmo assim apesar do seu sucesso em atingir remissões, um desafio maior é manter o paciente no estado de remissão da doença,

uma vez ao utilizar como alvo terapêutico este receptor o tumor tende a fazer um downregulation. Logo, acaba por mudar o perfil do tumor de CD19 + para CD19-, sendo este o perfil com maior chance de recaída da doença (14).

Entretanto apesar de altamente efetiva, não quer dizer que se demonstra isenta de riscos, sendo uma de suas principais complicações, a a síndrome da liberação de citocinas, que pode variar de intensidade desde uma reação leve até um quadro severo de toxicidade, onde teremos um aumento de proteínas inflamatórias como: GM-CSF, IFN γ , e de interleucinas. O paciente passando por terapia células pode apresentar: febre, hipotensão, instabilidade hemodinâmica, hipóxia ou insuficiência respiratória, podendo ser detectado a partir de um aumento da proteína C-reativa. (14)

Uma grande discussão que surge após o tratamento usando células CAR-T, seria o de fazer um transplante de células alogênicas do paciente como forma de consolidar a terapêutica no paciente. Vários estudos analisados demonstraram que em certas situações o transplante autólogo demonstrou ter algum benefício principalmente quando as células CAR-T usaram o receptor CD28 como seu alvo (15).

Em contrapartida, em pacientes que fizeram uso de células CAR-T, com alvo o receptor CD19, não foi demonstrado nenhum benefício significativo, sendo a taxa de mortalidade igual para ambos os grupos controles (os que não receberam o transplante e os que receberam o transplante). Visto que, foi demonstrado que nos pacientes que sofreram um relapso da doença foi mais interessante fazer uma segunda infusão de células CAR-T com alvo de CD19 (15).

Um outro grande desafio no uso de células CarT em pacientes, é o seu custo de produção elevada e sua difícil logística, o que torna difícil usá-lo em pacientes que enfrentam a doença em caráter de rápida progressão (6), uma possível solução para esse problema seria o de usar células CAR-T alogênicos, mas para isso seria necessário superar 2 desafios o de vencer as reações hospedeiro contra enxerto e a GVHD (16)

Para tentar resolver essas questões, um grupo de pesquisadores criou o UCART19, que são células doadas por doadores sem nenhuma relação de parentesco, e modificaram essas células para reconhecer os receptores CD19. O

estudo revelou uma resposta similar às células CAR-T criadas a partir de células autólogas ao paciente, demonstrando que apesar de uma eficiência similar o tempo de duração médio foi abaixo de 28 dias (16)

Um outro problema a ser destacado no tratamento usando células CAR-T principalmente na LLA-B ALL é o reconhecimento de células não somente tumorais mas também normais, pois o receptor CD-19 específico de células B não estará presente somente nos clones leucêmicos mas também em células B normais sendo necessário tomar condutas para evitar complicações infecciosas (16).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, o tratamento da LLA continua a evoluir rapidamente, impulsionado por avanços na compreensão da biologia da doença e no desenvolvimento de novas terapias. A terapia celular com células CAR-T emerge como uma promissora estratégia terapêutica, oferecendo taxas de remissão duradouras em pacientes refratários ou em recidiva. No entanto, desafios significativos permanecem, e é essencial continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento para superá-los e oferecer melhores opções de tratamento para todos os pacientes com LLA.

7. REFERÊNCIAS

1. Genescà E, Ribera J, Ribera JM. Leucemia aguda linfoblástica de precursores T: de la biología a la clínica [Acute lymphoblastic leukemia of T progenitors: from biology to clinics]. Med Clin (Barcelona). 2015 Mar 9;144(5):223-9. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2014.01.029. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24667111.
2. de Smith AJ, Jiménez-Morales S, Mejía-Arangur JM. The genetic risk of acute lymphoblastic leukemia and its implications for children of Latin American origin. Front Oncol. 2024 Jan 9;13:1299355. doi: 10.3389/fonc.2023.1299355. PMID: 38264740; PMCID: PMC10805326.
3. Zhao H, Wei J, Wei G, Luo Y, Shi J, Cui Q, Zhao M, Liang A, Zhang Q, Yang J, Li X, Chen J, Song X, Jing H, Li Y, Hao S, Wu W, Tan Y, Yu J, Zhao Y, Lai X, Yin ETS, Wei Y, Li P, Huang J, Wang T, Blaise D, Xiao L, Chang AH, Nagler A, Mohty M, Huang H, Hu Y. Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study. J Hematol Oncol. 2020 May 4;13(1):42. doi: 10.1186/s13045-020-00873-7. PMID: 32366260; PMCID: PMC7199358.
4. Ribera JM. Progresos en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica T infantil [Improvements in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia in

children]. Med Clin (Barc). 2012 Jul 7;139(4):161-2. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2012.02.004. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22459569.

5. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:21-9. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.21. PMID: 21239766.

6. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. Haematologica. 2022 Dec 1;107(12):2783-2793. doi: 10.3324/haematol.2022.280638. PMID: 36453516; PMCID: PMC9713546.

7. Ahmad A. CAR-T Cell Therapy. Int J Mol Sci. 2020 Jun 17;21(12):4303. doi: 10.3390/ijms21124303. PMID: 32560285; PMCID: PMC7352955.

8. Myers RM, Dolan J, Teachey DT. Chimeric antigen receptor T cell therapy for pediatric and young adult B cell acute lymphoblastic leukemia. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Oct;16(10):1029-1042. doi: 10.1080/1744666X.2021.1828067. PMID: 32975147; PMCID: PMC7905709.

9. Singh S, Khasbage S, Kaur RJ, Sidhu JK, Bhandari B. Chimeric antigen receptor T cell: A cancer immunotherapy. Indian J Pharmacol. 2022 May-Jun;54(3):226-233. doi: 10.4103/ijp.ijp_531_20. PMID: 35848695; PMCID: PMC9396692.

10. Sheykhhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. Cancer Gene Ther. 2022 Aug;29(8-9):1080-1096. doi: 10.1038/s41417-021-00418-1. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34987176; PMCID: PMC9395272.

11. Inaba H, Mulligan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020 Nov 1;105(11):2524-2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031. PMID: 33054110; PMCID: PMC7604619.

12. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Haddad FG, Welch MA, Ravandi F, Kantarjian H. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. J Hematol Oncol. 2023 Mar 16;16(1):22. doi: 10.1186/s13045-023-01409-5. PMID: 36927623; PMCID: PMC10018889.

13. Schultz L. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Pediatric B-ALL: Narrowing the Gap Between Early and Long-Term Outcomes. Front Immunol. 2020 Aug 11;11:1985. doi: 10.3389/fimmu.2020.01985. PMID: 32849662; PMCID: PMC7431960.

14. Fabrizio VA, Curran KJ. Clinical experience of CAR T cells for B cell acute lymphoblastic leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2021 Sep;34(3):101305. doi: 10.1016/j.beha.2021.101305. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34625231; PMCID: PMC9434884.

15. Marinos A, Heslop HE. Should all CAR-T therapy for acute lymphoblastic leukemia Be consolidated with allogeneic stem cell transplant? Best Pract Res Clin Haematol. 2022 Dec;35(4):101414. doi: 10.1016/j.beha.2022.101414. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36517124; PMCID: PMC10683866.

16. Dupouy S, Marchiq I, Derippe T, Almena-Carrasco M, Jozwik A, Fouliard S, Adimy Y, Geronimi J, Graham C, Jain N, Maus MV, Mohty M, Boissel N, Teshima T, Kato K, Benjamin R, Balandraud S. Clinical Pharmacology and Determinants of Response to UCART19, an Allogeneic Anti-CD19 CAR-T Cell Product, in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer Res Commun. 2022 Nov 30;2(11):1520-1531. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0175. PMID: 36970059; PMCID: PMC10035397.

Clara Ferreira Salazar

Linda Nizar Elias

**NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES BACTERIANAS DE
CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS**

São Paulo

2024

**NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES BACTERIANAS DE
CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Celia Aparecida
Marques Pimenta

São Paulo

2024

S153n Salazar, Clara Ferreira
 Neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em
 pacientes oncológicos pediátricos / Clara Ferreira Salazar, Linda Nizar
 Elias. - 2024.

 26 p. : il., P&B.
 Orientador: Prof. Dra. Célia Aparecida Pimenta Marques.

 TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo
 Amaro, 2024.
 Bibliografia incluída.

 1. Câncer infantil. 2. Neutropenia febril. 3. Infecções bacterianas. I.
 Elias, Linda Nizar. II. Marques, Celia Aparecida Pimenta. III.
 Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 618.92994

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES BACTERIANAS DE CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Celia Aparecida Marques Pimenta

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Celia Aparecida Marques Pimenta

Orientadora

Profa. Dra. Debora Driemeyer Wilbert

Avaliadora

Prof. Dr. Henrique Mantoan

Avaliador

Conceito Final

Clara Ferreira Salazar, Linda Nizar Elias, Celia Aparecida Marques Pimenta.
Neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O câncer é uma doença de proliferação celular desordenada e incontrollada, que promove a reprodução de células anormais. O câncer infantil tem uma proliferação mais rápida, porém uma melhor resposta ao tratamento, quando comparado aos adultos. O tratamento quimioterápico tem como base o dano ao DNA celular e há um risco de haver danos às células saudáveis do organismo, o que provoca uma imunossupressão nos pacientes oncológicos, conhecida como neutropenia febril, que facilita a incidência de infecções bacterianas oportunistas como: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas* e *Acinetobacter*.

OBJETIVOS: Investigar a relação entre a neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos e estudar a resistência aos antimicrobianos nessa população. **MÉTODOS:** O trabalho é uma revisão de literatura de artigos selecionados na plataforma PubMed, publicados no período de 2018 a 2023. A busca foi realizada utilizando-se os descritores: “pediatric cancer and bacterial infections”, “pediatric cancer and blood infections”, “child cancer and bacterial infections”.

DISCUSSÃO: A maioria das infecções de corrente sanguínea em crianças com câncer são causadas por patógenos originários da cavidade oral e gastrointestinal, e, embora haja um aumento nas infecções causadas por agentes Gram-positivos, os Gram-negativos continuam a ser os principais responsáveis pelas altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente devido à resistência antimicrobiana. O uso empírico de antibióticos, como as cefalosporinas, é justificado na neutropenia febril, mas deve ser monitorado para evitar resistência. Além disso, estudos sugerem que a profilaxia antimicrobiana pode alterar a microbiota, contribuindo para infecções.

CONCLUSÃO: Observou-se o aumento de infecções por patógenos gram-positivos em pacientes com neutropenia febril e a resistência antimicrobiana, principalmente, de patógenos gram-negativos. As cefalosporinas, que são a principal escolha de tratamento das infecções, enfrentam resistência em várias cepas bacterianas.

Palavras-chave: câncer infantil. quimioterapia. neutropenia febril. infecções bacterianas.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cancer is a disease characterized by uncontrolled and disordered cell proliferation, leading to the reproduction of abnormal cells. Pediatric cancer has a faster proliferation rate but a better response to treatment compared to adults. Chemotherapy is based on damaging cellular DNA, which poses a risk of harming healthy cells in the body, resulting in immunosuppression in cancer patients, known as febrile neutropenia, which facilitates the incidence of opportunistic bacterial infections such as: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, and *Acinetobacter*. The objective is to investigate the relationship between febrile neutropenia and bloodstream infections in pediatric oncology patients and to study antimicrobial resistance in this population.

METHODS: This work is a literature review of selected articles from the PubMed platform, published from 2018 to 2023. The search was conducted using the descriptors: "pediatric cancer and bacterial infections," "pediatric cancer and blood infections," and "child cancer and bacterial infections."

RESULTS AND DISCUSSION: Most bloodstream infections in children with cancer are caused by pathogens originating from the oral and gastrointestinal cavities. Although there is an increase in infections caused by Gram-positive agents, Gram-negative bacteria continue to be the main contributors to high morbidity and mortality rates, primarily due to antimicrobial resistance. The empirical use of antibiotics, such as cephalosporins, is justified in febrile neutropenia but must be monitored to avoid resistance. Additionally, studies suggest that antimicrobial prophylaxis may alter the microbiota, contributing to infections. **CONCLUSION:** An increase in infections caused by Gram-positive pathogens was observed in patients with febrile neutropenia, along with antimicrobial resistance, particularly among Gram-negative pathogens. Cephalosporins, which are the main treatment choice for infections, face resistance in various bacterial strains.

Keywords: Pediatric Cancer. Chemotherapy. Febrile Neutropenia. Bacterial infections

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	22

NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES BACTERIANAS DE CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

FEBRILE NEUTROPENIA AND BLOODSTREAM BACTERIAL INFECTIONS IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS

SALAZAR, Clara Ferreira¹

ELIAS, Linda Nizar²

PIMENTA, Celia Aparecida Marques³

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer é uma doença de proliferação celular desordenada e incontrolada, que promove a reprodução de células anormais. O câncer infantil tem uma proliferação mais rápida, porém uma melhor resposta ao tratamento, quando comparado aos adultos. O tratamento quimioterápico tem como base o dano ao DNA celular e há um risco de haver danos às células saudáveis do organismo, o que provoca uma imunossupressão nos pacientes oncológicos, conhecida como neutropenia febril, que facilita a incidência de infecções bacterianas oportunistas como: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas* e *Acinetobacter*.

OBJETIVOS: Investigar a relação entre a neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos e estudar a resistência aos antimicrobianos nessa população. **MÉTODOS:** O trabalho é uma revisão de literatura de artigos selecionados na plataforma PubMed, publicados no período de 2018 a 2023. A busca foi realizada utilizando-se os descritores: “pediatric cancer and bacterial infections”, “pediatric cancer and blood infections”, “child cancer and bacterial infections”.

DISCUSSÃO: A maioria das infecções de corrente sanguínea em crianças com câncer são causadas por patógenos originários da cavidade oral e gastrointestinal, e, embora haja um aumento nas infecções causadas por agentes Gram-positivos, os Gram-negativos continuam a ser os principais responsáveis pelas altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente devido à resistência antimicrobiana. O uso empírico de antibióticos, como as cefalosporinas, é justificado na neutropenia febril, mas deve ser monitorado para evitar resistência. Além disso, estudos sugerem que a profilaxia antimicrobiana pode alterar a microbiota, contribuindo para infecções.

CONCLUSÃO: Observou-se o aumento de infecções por patógenos gram-positivos em pacientes com neutropenia febril e a resistência antimicrobiana, principalmente, de patógenos gram-negativos. As cefalosporinas, que são a principal escolha de tratamento das infecções, enfrentam resistência em várias cepas bacterianas.

Palavras-chave: câncer infantil. quimioterapia. neutropenia febril. infecções bacteriana

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. academico.cfsalazar@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. lindaelias02@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – cpimenta@prof.unisa.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Cancer is a disease characterized by uncontrolled and disordered cell proliferation, leading to the reproduction of abnormal cells. Pediatric cancer has a faster proliferation rate but a better response to treatment compared to adults. Chemotherapy is based on damaging cellular DNA, which poses a risk of harming healthy cells in the body, resulting in immunosuppression in cancer patients, known as febrile neutropenia, which facilitates the incidence of opportunistic bacterial infections such as: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, and *Acinetobacter*. The objectives are to investigate the relationship between febrile neutropenia and bloodstream infections in pediatric oncology patients and to study antimicrobial resistance in this population.

METHODS: This work is a literature review of selected articles from the PubMed platform, published from 2018 to 2023. The search was conducted using the descriptors: "pediatric cancer and bacterial infections," "pediatric cancer and blood infections," and "child cancer and bacterial infections."

RESULTS AND DISCUSSION: Most bloodstream infections in children with cancer are caused by pathogens originating from the oral and gastrointestinal cavities. Although there is an increase in infections caused by Gram-positive agents, Gram-negative bacteria continue to be the main contributors to high morbidity and mortality rates, primarily due to antimicrobial resistance. The empirical use of antibiotics, such as cephalosporins, is justified in febrile neutropenia but must be monitored to avoid resistance. Additionally, studies suggest that antimicrobial prophylaxis may alter the microbiota, contributing to infections. **CONCLUSION:** An increase in infections caused by Gram-positive pathogens was observed in patients with febrile neutropenia, along with antimicrobial resistance, particularly among Gram-negative pathogens. Cephalosporins, which are the main treatment choice for infections, face resistance in various bacterial strains.

Keywords: Pediatric Cancer. Chemotherapy. Febrile Neutropenia. Bacterial infections.

1 INTRODUÇÃO:

Atualmente, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) do país, a incidência de câncer infantil no Brasil chega a ser de 12 mil novos casos por ano¹.

O câncer é uma doença de proliferação celular desordenada e incontrolada, que promove a reprodução de células anormais e que pode se manifestar em qualquer parte do corpo². Possui múltiplas etiologias, incluindo mutações genéticas no DNA da célula, envelhecimento e fatores de exposição ambiental (produtos químicos, radiação) ou hábitos de vida (etilismo,

tabagismo), sendo que tumores na infância estão menos relacionados às duas últimas etiologias citadas¹.

Apesar do conceito da doença ser o mesmo para as manifestações em adultos e crianças, o câncer infantil adota algumas características próprias e distintas que conferem uma proliferação mais rápida da doença, porém uma melhor resposta ao tratamento, quando comparado aos adultos. Isso ocorre porque as células do corpo de uma criança ainda se assemelham muito às células de origem embrionária, que não conseguem sofrer maturação após uma mutação e são tratadas como indiferenciadas. Portanto, as células cancerígenas nas crianças se multiplicam com maior rapidez e com desordem das fases de desenvolvimento celular. Tal patologia pode adquirir diferentes expressões a depender da sua localização e do tecido originário. No caso do câncer na infância, as manifestações mais recorrentes são: leucemias, linfomas (Hodgkin ou não Hodgkin), neuroblastomas, rabdomiosarcomas, retinoblastomas, sarcomas de Ewing e tumores de Wilms^{1,2}.

Dependendo da manifestação da doença, os medicamentos quimioterápicos são uma das formas de tratamento. Esse tipo de fármaco, em suas diversas classes, tem como principal alvo biológico a molécula de DNA das células do corpo, sobretudo as das células cancerígenas^{3,4,5}. Sendo o dano ao DNA celular o principal mecanismo de citotoxicidade de agentes antitumorais, o risco de prejudicar as células saudáveis do organismo sempre foi visualizado por diversos ensaios clínicos desde o surgimento dos primeiros quimioterápicos, como a mostarda nitrogenada, que apresentou um grave quadro de supressão linfóide e mielóide ao uso no combate a tumores³. Embora haja, cada vez mais, uma maior preocupação no desenvolvimento terapêutico antitumoral baseado na diferenciação molecular e na taxa de replicação entre as células saudáveis e as cancerígenas, ainda são aplicados tratamentos que, de alguma forma danificam o DNA das células normais^{3,4,5}. Portanto, o dano celular causado pelos quimioterápicos, juntamente com o longo período de internação e a imunossupressão comum em pacientes oncológicos, facilitam a incidência de infecções bacterianas oportunistas^{6,7,8}.

O fenômeno de neutropenia é uma manifestação comum e está relacionada aos defeitos da medula óssea associados a diminuição de eritrócitos e plaquetas, mas pode ser definido como uma redução do número de neutrófilos (leucócitos específicos) no sangue. Esse tipo de mielossupressão tem como possíveis causas a anemia aplásica, leucemia, mielodisplasia, anemia megaloblástica e tratamentos quimioterápicos, dentre outras. Pacientes com câncer que recebem terapia antineoplásica citotóxica suficiente para afetar adversamente a mielopoiese tendem a cursar com um quadro de neutropenia como uma das complicações frequentes do tratamento. Por isso, a neutropenia, mantém-se também como uma das toxicidades mais comumente relacionadas como fator limitante na administração de terapêutica sistêmica antineoplásica. Os neutrófilos são essenciais para a resposta imune primária (inata), defendendo continuamente as barreiras mucocutâneas e, uma vez reduzidos no organismo, colocam o paciente em risco de infecção invasiva devido a colonização de bactérias e/ou fungos que translocam através das superfícies das mucosas, sobretudo a intestinal. Como a magnitude da resposta inflamatória mediada por neutrófilos pode ser silenciada em pacientes neutropênicos, uma febre pode ser o primeiro e único sinal de infecção. Assim, denomina-se Neutropenia Febril (NF) o episódio de redução na contagem de neutrófilos no sangue para combater algum tipo de patógeno infeccioso, geralmente bacteriano, que cursa com febre como uma das únicas manifestações indicativas de tal infecção. É estimado que 10-50% dos pacientes com tumores sólidos, e mais de 80% dos portadores de neoplasias hematológicas, desenvolverão febre em pelo menos um episódio de neutropenia ao longo do tratamento quimioterápico⁹.

Alguns guidelines atuais de grandes instituições, como da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Society of Hematology* (ASH) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) definem febre em um doente neutropênico como uma única medição de temperatura oral ou timpânica $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, ou uma temperatura equivalente a 38.0°C por mais de uma hora (normalmente em 3 medições). Além disso, é tecnicamente definido como neutropenia uma contagem de neutrófilos <500 cél/microL ou <1.000 cél/microL com previsão de queda para

menos de 500 cél/microL nas 48h seguintes. Uma contagem <100 cél/microL é considerada “neutropenia profunda” para alguns autores^{9, 10}.

Em um episódio de NF, as infecções bacterianas são a causa mais recorrente e os patógenos bacterianos mais comuns incluem infecções por bactérias gram-positivas, como espécies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*. Porém, no Brasil, há uma tendência ao predomínio de infecções pelo grupo de bactérias Gram-negativas, como *E.coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. Essas bactérias são adaptadas e possuem mecanismos de fuga dos efeitos tóxicos dos antibióticos^{7,11,12,13}. Na neutropenia prolongada (>7 dias), o risco de infecções fúngicas aumenta, inicialmente por “leveduras” da microbiota intestinal, como *Cândida sp.*, e posteriormente “bolores” inalados, como *Aspergillus* e *Fusarium*^{9, 10}.

Infecções nosocomiais (adquiridas no hospital, podem ser provocadas por bactérias ou por fungos) incidem, sobretudo, em pacientes internados em estado grave e por longos períodos, como pacientes oncológicos em tratamento prolongado. O aumento das infecções hospitalares pode ser esclarecido, entre outros fatores, pela ocorrência da pandemia de Covid-19, que no período de 2020-2021 promoveu um aumento do número de amostras isoladas de bactérias resistentes a antibióticos que foram enviados por laboratórios de saúde pública de diversos estados do país para análise aprofundada no Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), que atua como laboratório de retaguarda da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Sub-rede RM), instituída pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pelo Ministério da Saúde (MS)¹³.

Uma possível explicação é o aumento no uso de antibióticos nos hospitais durante a emergência sanitária, que foi apontada em pesquisas no Brasil e no exterior, por alguns trabalhos, sugerindo prescrição exagerada, o que causaria a resistência ao tratamento de variadas bactérias. Estudos da época indicaram que houve tratamento com antibióticos em mais de 70% dos pacientes internados por Covid-19, enquanto a presença de coinfeções causadas por bactérias foi estimada em 8%. Apesar de, na época, avisos aos

serviços de saúde serem publicados, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), lembrando que antibióticos não são indicados no tratamento de rotina da Covid-19, já que a doença é causada por vírus e esses medicamentos atuam apenas contra bactérias, foi realizado o uso indiscriminado que culminou em um grande fator para aumentar a incidência e prevalência de infecções hospitalares¹³.

A melhor escolha de terapia antimicrobiana empírica para o tratamento da neutropenia febril depende de múltiplos fatores como: avaliação clínica do paciente, drogas disponíveis e seus custos, epidemiologia e antibiogramas comuns à cada região; além disso, a terapia escolhida deve apresentar uma boa cobertura de ação dentro do espectro bacteriano, mas sem contribuir para o aumento da resistência bacteriana, e levar em conta a realização de uma estratificação de risco através da aplicação de escalas que variam de acordo com cada hospital e as especificidades da população de cada área. Assim, a partir dessa análise, pacientes classificados como de alto risco devem receber uma monoterapia com β -lactâmico antipseudomonas, cefalosporina de quarta geração ou carbapenêmicos, sendo que os dois últimos apresentam os melhores resultados contra a maioria dos agentes gram-negativos e gram-positivos, reduzindo a necessidade do uso de glicopeptídeo em associação. Já para pacientes clinicamente instáveis, com suspeita de infecção resistente ou colonizados por bactérias resistentes é necessário o uso de dois agentes anti-gram negativos ou a associação de um anti-gram negativo com glicopeptídeo. E por fim, para pacientes de baixo risco e não colonizados por agentes multidroga resistentes pode-se considerar um seguimento ambulatorial com administração de antibioticoterapia oral, mantendo-se um acompanhamento contínuo e evitando o uso de beta-lactâmicos e carbapenêmicos, para conter o surgimento de bactérias resistentes^{14, 15, 16}.

No entanto, embora haja uma grande gama de antibacterianos disponíveis, sabe-se que atualmente as taxas de resistência aos tratamentos estão cada vez mais altas na população em geral, principalmente devido ao uso indiscriminado de antibióticos¹². Portanto, para desacelerar o aumento do surgimento de bactérias multi-resistentes é necessário conscientizar a população da importância do uso correto desses medicamentos, que devem

ser adquiridos apenas sob prescrição médica, a qual deve ser seguida rigorosamente em relação a horários, posologia e quantidade de dias. Todavia, quando se pensa em crianças em tratamentos oncológicos, estudar e prevenir essa resistência se torna ainda mais importante devido a maior facilidade com a qual crianças adquirem infecções, em decorrência da falta de hábitos de higiene e de comportamentos da infância, como levar as mãos ou objetos à boca com frequência e, somado a isso, o tempo prolongado de internação, representa uma exposição muito grande a um amplo número de cepas resistentes comuns nos ambientes hospitalares.

Portanto, o estudo desse tema é importante não só para entender a intrínseca relação entre o desequilíbrio do sistema imune e a propensão de tornar patológicos os microrganismos que normalmente estão de forma fisiológica na microbiota, mas também para avaliar a ocorrência de infecções resistentes nessa população específica, apresentando-se como uma ferramenta para facilitar a criação de protocolos e diretrizes para a prevenção e a redução do número desses agravos de saúde.

O objetivo principal do estudo é investigar a relação entre a neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos. Já os objetivos específicos incluem estudar a resistência aos antimicrobianos nas infecções hospitalares de crianças em longos períodos de internação e avaliar o papel da neutropenia febril no aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas de corrente sanguínea em crianças em tratamento quimioterápico.

2 METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida na forma de uma revisão de literatura, realizada a partir de uma ampla busca por artigos na plataforma eletrônica de dados PubMed, utilizando os descritores, definidos a partir da plataforma DeCS/MeSH: “pediatric cancer”, “bacterial infections”, “blood infections” e “child cancer”. Esses descritores foram ligados pelo operador booleano “and” para formar os três segmentos de pesquisa de artigos na plataforma PubMed: “pediatric cancer and bacterial infections”, “pediatric cancer and blood infections”, “child cancer and bacterial infections”. A partir dos resultados de

busca usando a combinação de descritores e operadores booleanos, todos os artigos encontrados foram salvos em dados, no formato de tabela, usando o instrumento Excel. A seleção dos artigos científicos que posteriormente foram analisados foi baseada em critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos: publicados na plataforma PubMed a partir de 2018, ano em que a Sociedade Brasileira de Pediatria publicou as “diretrizes para o manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes”, até 2023; publicados nas línguas portuguesa e inglesa; relacionados a infecções bacterianas de corrente sanguínea na área de oncologia pediátrica e relacionados aos efeitos imunossupressores do tratamento quimioterápico em crianças, principalmente a neutropenia febril. Já os critérios de exclusão foram artigos relacionados a: infecções bacterianas sanguíneas em adultos; infecções bacterianas sanguíneas em crianças que não estão em tratamento oncológico e infecções virais ou fúngicas na área de oncologia pediátrica. Foram selecionados 10 artigos, que foram analisados por meio dos seguintes elementos textuais que os compõem: introdução, materiais e métodos e resultados/discussão, sendo esse último o de maior relevância para composição de dados do presente trabalho. E os 5 principais foram organizados, a partir do preenchimento de uma tabela bibliométrica com os seguintes dados: título do artigo, autor(es), ano de publicação, tipo de pesquisa, população estudada e principais achados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela a seguir (tabela 1) apresenta um resumo dos principais achados de cinco artigos que foram selecionados de acordo com sua relevância para atender aos objetivos do presente estudo, com foco na neutropenia febril em pacientes oncológicos pediátricos e na resistência antimicrobiana. A seleção dos artigos levou em consideração a qualidade metodológica dos estudos e a atualidade das informações. Os achados descritos na tabela fornecem uma visão geral das taxas de incidência de infecções bacterianas e da evolução da resistência antimicrobiana na população estudada.

Tabela 1: apresenta título, autores, ano de publicação, tipo de estudo, população estudada e principais achados de cada artigo.

Título	Autor	Ano	Estudo	População estudada	Achados
Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes ¹⁷ .	Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH.	2020	Coorte	Crianças em tratamento oncológico em Chicago.	Há um aumento na prevalência de ICS por agentes Gram-positivos como <i>Streptococcus viridans</i> . E bactérias gram-negativas MDR foram associadas com maiores taxas de morbidade e mortalidade.
Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study ¹⁸	Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniewicz-Kwiatkowski A, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, et al.	2021	Coorte	Menores de 18 anos com diagnóstico de câncer na Polônia	Enterobactérias são os agentes mais comuns das infecções em crianças com câncer. Um terço das crianças acompanhadas pelo estudo tiveram pelo menos uma ICS durante o tratamento.

					Também foi encontrado um alto nível de resistência a cefalosporinas
A prediction model for bacteremia and transfer to intensive care in pediatric and adolescent cancer patients with febrile neutropenia ¹⁹	Alali M, 2022 Coorte	Pacientes oncológicos pediátricos de Chicago.	Os fatores de risco para ICS são temperatura corporal elevada, hipotensão, neutropenia e ICS prévia.	Pacientes com leucemia mieloide aguda apresentam maior risco de desenvolverem ICS.	
Diagnostic Yield of Initial and Consecutive Blood Cultures in Children With Cancer and Febrile Neutropenia ²⁰	Haeusler GM, De Abreu Lourenco R, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, et al.	2021 Coorte	Crianças em 8 centros na Austrália	13% dos 858 episódios de NF que ocorreram em 462 crianças avaliadas no estudo associaram-se a pelo menos uma ICS e 2/3 das ICS pós-antibiótico foram	

						associadas a um novo episódio de febre e instabilidade clínica. Predomínio de agentes gram-positivos.
Bacteremia in Febrile, Non-neutropenic, and Well-appearing Children With Cancer ²¹ .	Beauchemin M, Marshall AF, Ricci AM, Lopez ID, Yao Y, Lee A, et al.	2022	Coorte	Crianças com câncer e NF em Nova York.	Entre os pacientes estudados, 50% dos episódios febris tinham sintomas de IVAS. Mais da metade das ICS foram causadas por agentes gram-positivos. 14 bactérias foram isoladas e a maioria das Gram-positivas e todas as Gram-negativas eram resistentes a cefalosporinas	

*MDR = bactérias multidroga-resistentes | ICS = infecção de corrente sanguínea | NF = neutropenia febril

Estudos atuais tentam indicar, mais precisamente, a etiologia dos patógenos causadores de infecções de corrente sanguínea (ICS) em crianças internadas em tratamento oncológico. Alali et al. demonstrou que apenas metade dos patógenos que causaram ICS na população estudada eram bactérias tradicionais da pele.¹⁸ Em contrapartida, o resto das cepas bacterianas identificadas nas ICS desses pacientes foram bactérias comumente encontradas na cavidade oral e gastrointestinal.¹⁸ Essas descobertas destacam e apoiam a hipótese de que a origem da ICS pode ser a translocação de bactérias através das barreiras mucosas danificadas por citotóxicos dos regimes de quimioterapia.¹⁸

Resultados semelhantes foram relatados por Caniza et al. e explicados pela exposição à terapia antibiótica de amplo espectro, causando uma mudança na flora normal para bactérias Gram-negativas patogênicas, especialmente em crianças com mucosite induzida por quimioterapia, quando rompe a barreira anatômica da mucosa e permite a entrada de microrganismos na submucosa.¹⁸

Alguns estudos recentes, como o coorte de Beauchemin et al., demonstram uma mudança no padrão das infecções de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos, no qual há aumento de agentes etiológicos gram-positivos, que começam a se apresentar mais frequentemente do que as infecções causadas por agentes gram-negativos^{17,20,21}. No entanto, a grande maioria ainda aponta as bactérias gram-negativas, majoritariamente as enterobactérias, como as principais responsáveis pelas infecções e pelas taxas de morbidade e mortalidade nessa população, devido aos seus mecanismos de resistência aos antimicrobianos, principalmente as cefalosporinas, classe de antimicrobianos muito importante para o tratamento empírico da neutropenia febril.^{18,21,22,23}

A taxa alarmante de bactérias MDR, especialmente dentro de cepas Gram-negativas, são a principal preocupação para crianças com câncer, uma vez que o surgimento de padrões de resistência influencia a seleção empírica de antibióticos para NF.^{18,22,23} Sobre a resistência a antimicrobianos, pesquisas analisam a susceptibilidade de cepas Gram-negativas e Gram-positivas. O alto

nível de resistência em bactérias Gram-negativas foi mais apresentado no uso de Cefalosporinas e Piperacilina Tazobactam, embora estas drogas representem a primeira linha de terapia empírica para neutropenia febril, dentre o grupo de antibióticos, em muitos serviços de saúde.¹⁸

Além disso, a administração empírica de Vancomicina foi indicada e pode ser justificada enquanto aguarda os resultados da cultura, pois estudos indicam que os pacientes oncológicos pediátricos suscetíveis a ICS, em sua maioria, eram sensíveis ao uso desta droga.^{17,18} Porém, o seu uso empírico em caso de febre neutropênica prolongada não é recomendado e só deve ser usado nos casos em que se suspeita de infecção por Gram-positivos.¹⁷

Alguns estudos anteriores já ressaltaram a consolidação da descoberta de que pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e NF têm maior probabilidade de desenvolver ICS em comparação com pacientes com outros diagnósticos subjacentes, já que pacientes com LMA recebem tratamento mais intensivo, com regimes quimioterápicos maiores de citarabina, do que outros pacientes oncológicos, o que pode levar a durações mais longas de neutropenia e, portanto, maior risco de complicações infecciosas ^{17,19}. A partir dessa informação, pesquisas indicaram que a associação de ICS causadas por *Streptococcus* do grupo *viridans* (SGV) ocorre com mais frequência em pacientes com malignidades hematológicas que receberam altas doses de citarabina como parte de seu protocolo de quimioterapia contra LMA do que faz em pacientes com regimes comumente usados para tumores sólidos. Assim, é lançada a hipótese de que o uso ilimitado de profilaxia antimicrobiana em pacientes com NF de alto risco poderia estar contribuindo para isso, ao alterar a microbiota desses pacientes.^{17,}

Entretanto, muitos estudos apontam uma alta associação entre a neutropenia febril e as infecções de corrente sanguínea, sendo que existem altas taxas de incidência dessas infecções em pacientes oncológicos pediátricos neutropênicos²⁰. Portanto, a neutropenia severa é um importante fator de risco para infecções bacterianas, juntamente com o uso de cateter externo, muito comum em pacientes internados^{21,22}. Dessa forma, as evidências apontam para dois caminhos essenciais, porém contraditórios: fazer o uso de

terapia antimicrobiana empírica para as crianças em tratamentos oncológicos neutropênicos ou evitar o uso excessivo de antibióticos, para prevenir o surgimento de cepas MDR.

Em uma tentativa de solucionar esse dilema, Ojha et.al. desenvolveu um coorte para avaliar a aplicabilidade e validade da Previsão de Complicações em Crianças e Jovens Neutropênicos com Câncer (PICNICC), que consiste em um modelo de regras de decisão que facilita a administração individual de antibióticos, o que ajuda a distinguir os pacientes para os quais a antibioticoterapia é indicada. O estudo apontou a necessidade de refinamentos contínuos para otimização e atualização dos critérios desse sistema, sendo necessário identificar preditores que aumentam o benefício líquido em limites mais baixos, por exemplo, biomarcadores. Porém, enquanto esses aprimoramentos ainda não são alcançados, defendeu-se a importância de tratar todas as crianças em circunstâncias neutropênicas, a fim de evitar complicações infecciosas²⁴.

Outra forma de evitar o uso inadequado de antibióticos é a estratificação de risco de cada paciente. Haeusler et.al traz em seu estudo que a falha na categorização dos pacientes de baixo risco representa uma oportunidade perdida para o uso da monoterapia empírica em detrimento da terapia dupla, ou seja, leva à prescrição incorreta de um tratamento que deve ser reservado para pacientes que são clinicamente instáveis, quando há suspeita de infecção resistente ou para centros com alta taxa de patógenos resistentes²⁵.

Dessa forma, é necessária a criação de uma ferramenta que auxilie a identificar os fatores de risco para os pacientes que apresentam maior susceptibilidade a desenvolver ICS e poder promover um nível apropriado de cuidado na prevenção destas intercorrências durante o tratamento oncológico dos pacientes em questão. Sendo assim, alguns critérios devem ser estabelecidos para a criação de um modelo de previsão de risco que seja fácil de usar, amplamente aplicável e clinicamente relevante.¹⁹ Crianças e adolescentes com febre mais alta (temperatura máxima > 38°C por mais de 1h) e hipotensão na apresentação apresentam risco aumentado de ICS e transferência para UTI. Ter uma ICS anterior é um fator de risco adicional para

o desenvolvimento de uma ICS subsequente.^{19,22,23,24} Um sistema de estratificação de risco simples, confiável e seguro terá potencial para reduzir significativamente as taxas de hospitalização e o tempo de internação hospitalar sem aumentar a mortalidade geral, além de facilitar a administração de antibióticos e a alta hospitalar entre pacientes oncológicos pediátricos com NF.^{18,19}

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com tudo isso, ao encontrar que infecções bacterianas de corrente sanguínea são mais frequentes em pacientes com malignidades hematológicas, devido ao seu tratamento mais agressivo, que prolonga o período de neutropenia, nosso trabalho concluiu que a NF é um importante fator de risco para ICS nos pacientes oncológicos pediátricos. Embora, tenha sido encontrado o início de uma mudança no padrão das infecções, os principais agentes etiológicos ainda são as bactérias gram-negativas, sendo esses os patógenos de maior virulência e com maior número de mecanismos de resistência a antibióticos. A principal classe de antimicrobianos a apresentar várias cepas resistentes foram as cefalosporinas, muito importantes para o tratamento empírico da neutropenia febril. Outro ponto concluído pelo estudo foi a necessidade de existir um sistema de estratificação de risco que evite o uso indiscriminado de antibióticos e o aumento do número de bactérias MDR, mas que garanta a redução das taxas de morbidade e mortalidade das ICS em crianças neutropênicas devido ao tratamento quimioterápico, por permitir o uso do tratamento adequado para cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. A.C.Camargo Cancer Center. Câncer infantil. São Paulo; 2022. Acesso em 6 de maio de 2023: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/infantil>
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer infantojuvenil. Brasília; 2022. Acesso em 6 de maio de 2023: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil>
3. Rocha CRR. Mecanismos de resistência à quimioterápicos em células tumorais. [Tese (Doutorado em Biotecnologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2015.
4. Riul S, Aguillar OM. Quimioterapia antineoplásica: revisão da literatura. REME rev. min. enferm.1999; 60-67.

5. You F, Gao C. DNA Damaging Agents in Cancer Therapy. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2019; 19 (9); 690.
6. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, Sarbu V, Arghirescu ST, Ciorica O, Bratosin F, Marincu I, Horhat FG. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review. Diagnostics (Basel). 2022; 25;12(8):1800.
7. da Silva TMF, Filho AMAC, Sousa Z da S, Rodrigues JAL, da Silva NVF, Filho MM de F, Pereira JRG, Araújo SM dos SP, Rodrigues STB, da Silva BN. Infecções hospitalares associadas a bacilos gram-negativos não fermentadores em unidade de terapia intensiva: revisão narrativa; 2021.
8. de Souza Pinheiro LF, Martins CPT, Martins CF, Caires, PTPRC, Aragão VS, Aragão, OS, Chaves, MC. Fatores de risco e mortalidade em pacientes criticamente enfermos com infecções por microrganismos multirresistentes. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2021; 13(4), 7319.
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52:56-93.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Acesso em 29 de março de 2024: www.nccn.org
11. Deliberali B, Myiamoto KN, Winckler Neto CHDP, Pulcinelli RSR, Aquino ARDC, Vizzotto BS, Santos RCV. Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre-RS. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2011; 47, 529-534.
12. Yusuf K, Sampath V, Umar S. Bacterial Infections and Cancer: Exploring This Association And Its Implications for Cancer Patients. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24 (4), 3110.
13. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Detecção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia. Rio de Janeiro; 2021. Acesso em 29 de março de 2024: <https://agencia.fiocruz.br/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-triplicou-na-pandemia>
14. Organização mundial da saúde. Relatório sinaliza aumento da resistência a antibióticos em infecções bacterianas em humanos. Genebra; 2022. Acesso em 4 de abril de 2023: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2022-relatorio-sinaliza-aumento-da-resistencia-antibioticos-em-infeccoes-bacterianas>
15. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes de manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes; 2018. Acesso em 28 de março de 2024: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Oncologia_-_20942d-Diretrizes_manejo_inicial_neutropenia_febril_pos_quimio__003_.pdf
16. Bochennek K, Hogardt M, Lehrnbecher T. Immune signatures, testing, and management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. Expert Rev Clin Immunol. 2023;19(3), 267-277

17. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020; 42(6), 445-451.
18. Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniwicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, Dzierzanowska-Fangrat K, Czyzewski K, Dziedzic M, Wysocki M, Zalas-Wiecek P, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Matysiak M, Pierlejewski F, Mlynarski W, Małas Z, Badowska W, Irga-Jaworska N, Bien E, Drozynska E, Bartnik M, Ociepa T, Urański T, Wawrykow P, Peregud-Pogorzelski J, Stolpa W, Sobol-Milejska G, Fraczekiewicz J, Salamonowicz M, Kazanowska B, Chybicka A, Chelmecka-Wiktorczyk L, Balwierz W, Zak I, Gamrot-Pyka Z, Woszczyk M, Tomaszewska R, Szczepanski T, Plonowski M, Krawczuk-Rybak M, Urbanek-Dadela A, Karolczyk G, Musial J, Chaber R, Kowalczyk J, Styczynski J. Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study. *Microb Drug Resist*. 2021;27(1),53-63.
19. Alali M, Mayampurath A, Dai Y, Bartlett AH. A prediction model for bacteremia and transfer to intensive care in pediatric and adolescent cancer patients with febrile neutropenia. *Sci Rep*. 2022; 6;12(1),7429.
20. Haeusler GM, De Abreu Lourenco R, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, Mechinaud F, Alvaro F, Clark J, Padhye B, Phillips M, Super L, Tapp H, Walwyn T, Ziegler D, Phillips R, Worth LJ. Diagnostic Yield of Initial and Consecutive Blood Cultures in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021; 26;10(2),125-130.
21. Beauchemin M, Marshall AF, Ricci AM, Lopez ID, Yao Y, Lee A, Jin Z, Sulis ML. Bacteremia in Febrile, Non-neutropenic, and Well-appearing Children With Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022; 1;44(1), e194-e198.
22. Levene I, Castagnola E, Haeusler GM. Antibiotic-resistant Gram-negative Blood Stream Infections in Children With Cancer: A Review of Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(5),495-498.
23. Raad, Coralie, et al. "Trends in bacterial bloodstream infections and resistance in immuno-compromised patients with febrile neutropenia: a retrospective analysis." *European Journal of Pediatrics* 180 (2021): 2921-2930.
24. Ojha RP, Asdahl PH, Steyerberg EW, Schroeder H. Predicting bacterial infections among pediatric cancer patients with febrile neutropenia: External validation of the PICNICC model. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4).
25. Haeusler GM, Slavin MA, Bryant PA, Babl FE, Mechinaud F, Thursky KA. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediatr Child Health*. 2018; 54(7),761-769.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **A relação da úlcera de Marjolin nos casos de carcinoma espinocelular** realizado pelos alunos **Letícia Almeida de Santis e Sophia Bermal Oliveira** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior

Leticia Almeida de Santis

Sophia Bermal Oliveira

**A RELAÇÃO DA ÚLCERA DE MARJOLIN NOS CASOS DE
CARCINOMA ESPINOCELULAR**

São Paulo

2024

A RELAÇÃO DA ÚLCERA DE MARJOLIN NOS CASOS DE CARCINOMA ESPINOCELULAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade Santo
Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes
Junior

São Paulo

2024

S226r

Santis, Letícia Almeida de

A relação da úlcera de Marjolin nos casos de carcinoma
espinocelular / Letícia Almeida de Santis, Sophia Bermal Oliveira. - 2024.

22 p. : P&B.

Orientador: Prof. Hézio Jadir Fernandes Junior.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo
Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Queimaduras. 2. Úlcera de Marjolin. 3. Carcinoma espinocelular.
I. Oliveira, Sophia Bermal. II. Fernandes Junior, Hézio Jadir. III.
Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.4

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

A RELAÇÃO DA ÚLCERA DE MARJOLIN NOS CASOS DE CARCINOMA ESPINOCELULAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior

São Paulo, 22 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior

Orientador

Prof. Dr. Débora Driemeyer Wilbert

Avaliador

Prof. Dr. Me. Henrique Mantoan

Avaliador

Conceito Final

Leticia Almeida de Santis, Sophia Bermal Oliveira, Hézio Jadir Fernandes Junior. *A relação da úlcera de Marjolin nos casos de carcinoma espinocelular* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A úlcera de Marjolin (UM) é uma degeneração cutânea que ocorre em uma área da pele onde houve ferida ou cicatriz por um longo tempo e o carcinoma espinocelular (CEC) é o principal tipo histopatológico de úlcera de Marjolin, sendo a principal causa de malignidade da doença, por mais que outros tipos de câncer também possam ocorrer. As lesões causadas pela úlcera de Marjolin são agressivas e possuem um prognóstico ruim, com alta taxa de recorrência. Ademais, a prevenção inclui o manejo adequado da ferida e a detecção precoce da conversão maligna seguida de ressecção cirúrgica. O diagnóstico da Úlcera de Marjolin baseia-se através da avaliação da ferida, biópsias e coleta da anamnese do paciente. O objetivo principal desta revisão literária consiste na avaliação da relação da úlcera de Marjolin nos casos de carcinoma espinocelular. **METODOLOGIA:** O presente estudo foi realizado através de buscas na plataforma eletrônica PubMed, obtendo ao todo 21 artigos após uma análise criteriosa a respeito do tema abordado. As palavras chaves utilizadas juntamente com o termo booleano “AND” foram: Marjolin ulcers and squamous cell carcinoma and burns. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A suspeita do carcinoma espinocelular e úlcera de Marjolin é caracterizada através da formação de um nódulo endurecido e ulcerado nos tecidos cicatriciais, obtendo uma resposta imune enfraquecida no local. A UM ocorre com maior incidência na população masculina, iniciando-se normalmente na quinta década de vida. Já em relação a sua fisiopatologia, foi evidenciado que ainda não há um entendimento abrangente, embora existam vários fatores contribuintes para a formação da UM, tais como: predisposição genética, irritação crônica da pele, resposta imunológica da pele, influências ambientais... A partir da análise dos estudos, houve o entendimento de que a prevenção é a principal forma de tratamento, visto que obter um diagnóstico precoce e preciso é imprescindível para diminuição do risco de degeneração maligna. A biópsia é o diagnóstico padrão ouro e deve ser combinada com um acompanhamento multidisciplinar. Embora não exista um protocolo específico de tratamento, a cirurgia de Mohs está dentre as opções mais coerentes para a terapêutica da úlcera de Marjolin. **CONCLUSÃO:** Foi observado que o principal tipo histopatológico da úlcera de Marjolin é o carcinoma espinocelular, podendo-se assim concluir a intrínseca relação da UM e o CEC. O exame anatomopatológico, biópsia, é necessário para o diagnóstico da doença, no qual se caracteriza como o exame padrão ouro. A prevenção da úlcera de Marjolin é crucial, com ênfase na investigação de lesões suspeitas e acompanhamento multidisciplinar de feridas crônicas não cicatrizantes. Em relação ao tratamento, a cirurgia de Mohs é uma das técnicas mais aceitas atualmente.

Palavras Chaves: Queimaduras. Úlcera de Marjolin. Carcinoma espinocelular.

ABSTRACT

BACKGROUND: Marjolin ulcer is a cutaneous degeneration that develops in areas of the skin with longstanding wounds or scars, with squamous cell carcinoma (SCC) being the primary histopathological type, making it the main cause of malignancy in Marjolin ulcer cases, though other types of cancer may also occur. Lesions resulting from Marjolin ulcer are aggressive and have a poor prognosis with a high recurrence rate. Preventative measures include proper wound management and early detection of malignant transformation, followed by surgical resection. Diagnosis of Marjolin ulcer relies on wound evaluation, biopsy, and thorough patient history. This literature review aims to assess the relationship between Marjolin ulcer and squamous cell carcinoma cases. **METHODOLOGY:** This study was conducted by searching the PubMed electronic database, resulting in a selection of 21 articles following a careful analysis of the topic. The keywords used, combined with the boolean term "AND," included: Marjolin Ulcers and squamous cell carcinoma and burns. **RESULTS AND DISCUSSION:** The suspicion of SCC and Marjolin ulcer is typically characterized by a hardened and ulcerated nodule in scar tissue, with a weakened immune response at the site. Marjolin ulcer predominantly affects males, usually presenting in the fifth decade of life. Although its pathophysiology is not fully understood, various factors contribute to its formation, such as genetic predisposition, chronic skin irritation, immune response, and environmental influences. This analysis suggests that prevention is the primary treatment approach, as early and accurate diagnosis is essential to reduce the risk of malignant degeneration. Biopsy remains the gold standard for diagnosis and should be coupled with multidisciplinary follow-up. Although there is no specific treatment protocol, Mohs surgery is among the most suitable therapeutic options for Marjolin ulcer. **CONCLUSION:** Squamous cell carcinoma is observed as the primary histopathological type in Marjolin ulcer, confirming the intrinsic relationship between SCC and Marjolin ulcer. Histopathological examination through biopsy is essential for diagnosis, establishing it as the gold standard. Preventing Marjolin ulcer is crucial, emphasizing the investigation of suspicious lesions and multidisciplinary follow-up for chronic, non-healing wounds. In terms of treatment, Mohs surgery is one of the most accepted techniques currently available.

Keywords: Burns. Marjolin Ulcers. Squamous cell carcinoma.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
5 REFERÊNCIAS.....	20

A RELAÇÃO DA ÚLCERA DE MARJOLIN NOS CASOS DE CARCINOMA ESPINOCELULAR

THE RELATIONSHIP OF MARJOLIN'S ULCER IN CASES OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA

SANTIS, Letícia Almeida¹

OLIVEIRA, Sophia Bermal²

JUNIOR, Hézio Jadir Fernandes³

RESUMO

INTRODUÇÃO: A úlcera de Marjolin (UM) é uma degeneração cutânea que ocorre em uma área da pele onde houve ferida ou cicatriz por um longo tempo e o carcinoma espinocelular (CEC) é o principal tipo histopatológico de úlcera de Marjolin, sendo a principal causa de malignidade da doença, por mais que outros tipos de câncer também possam ocorrer. As lesões causadas pela úlcera de Marjolin são agressivas e possuem um prognóstico ruim, com alta taxa de recorrência. Ademais, a prevenção inclui o manejo adequado da ferida e a detecção precoce da conversão maligna seguida de ressecção cirúrgica. O diagnóstico da úlcera de Marjolin baseia-se através da avaliação da ferida, biópsias e coleta da anamnese do paciente. O objetivo principal desta revisão literária consiste na avaliação da relação da úlcera de Marjolin nos casos de carcinoma espinocelular. **METODOLOGIA:** O presente estudo foi realizado através de buscas na plataforma eletrônica PubMed, obtendo ao todo 21 artigos após uma análise criteriosa a respeito do tema abordado. As palavras chaves utilizadas juntamente com o termo booleano “AND” foram: Marjolin ulcers and squamous cell carcinoma and burns. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A suspeita do carcinoma espinocelular e úlcera de Marjolin é caracterizada através da formação de um nódulo endurecido e ulcerado nos tecidos cicatriciais, obtendo uma resposta imune enfraquecida no local. A UM ocorre com maior incidência na população masculina, iniciando-se normalmente na quinta década de vida. Já em relação a sua fisiopatologia, foi evidenciado que ainda não há um entendimento abrangente, embora existam vários fatores contribuintes para a formação da UM, tais como: predisposição genética, irritação crônica da pele, resposta imunológica da pele, influências ambientais... A partir da análise dos estudos, houve o entendimento de que a prevenção é a principal forma de tratamento, visto que obter um diagnóstico precoce e preciso é imprescindível para diminuição do risco de degeneração maligna. A biópsia é o diagnóstico padrão ouro e deve ser combinada com um acompanhamento multidisciplinar. Embora não exista um protocolo específico de tratamento, a cirurgia de Mohs está dentre as opções mais coerentes para a terapêutica da úlcera de Marjolin. **CONCLUSÃO:** Foi observado que o principal tipo histopatológico da úlcera de

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. leticia.santis@icloud.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. sophiabermal@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – heziojfi1@gmail.com

Marjolin é o carcinoma espinocelular, podendo-se assim concluir a intrínseca relação da UM e o CEC. O exame anatomopatológico, biópsia, é necessário para o diagnóstico da doença, no qual se caracteriza como o exame padrão ouro. A prevenção da úlcera de Marjolin é crucial, com ênfase na investigação de lesões suspeitas e acompanhamento multidisciplinar de feridas crônicas não cicatrizantes. Em relação ao tratamento, a cirurgia de Mohs é uma das técnicas mais aceitas atualmente.

Palavras Chaves: Queimaduras. Úlcera de Marjolin. Carcinoma espinocelular

ABSTRACT

BACKGROUND: Marjolin ulcer is a cutaneous degeneration that develops in areas of the skin with longstanding wounds or scars, with squamous cell carcinoma (SCC) being the primary histopathological type, making it the main cause of malignancy in Marjolin ulcer cases, though other types of cancer may also occur. Lesions resulting from Marjolin ulcer are aggressive and have a poor prognosis with a high recurrence rate. Preventative measures include proper wound management and early detection of malignant transformation, followed by surgical resection. Diagnosis of Marjolin ulcer relies on wound evaluation, biopsy, and thorough patient history. This literature review aims to assess the relationship between Marjolin ulcer and squamous cell carcinoma cases. **METHODOLOGY:** This study was conducted by searching the PubMed electronic database, resulting in a selection of 21 articles following a careful analysis of the topic. The keywords used, combined with the boolean term "AND," included: Marjolin Ulcers and squamous cell carcinoma and burns. **RESULTS AND DISCUSSION:** The suspicion of SCC and Marjolin ulcer is typically characterized by a hardened and ulcerated nodule in scar tissue, with a weakened immune response at the site. Marjolin ulcer predominantly affects males, usually presenting in the fifth decade of life. Although its pathophysiology is not fully understood, various factors contribute to its formation, such as genetic predisposition, chronic skin irritation, immune response, and environmental influences. This analysis suggests that prevention is the primary treatment approach, as early and accurate diagnosis is essential to reduce the risk of malignant degeneration. Biopsy remains the gold standard for diagnosis and should be coupled with multidisciplinary follow-up. Although there is no specific treatment protocol, Mohs surgery is among the most suitable therapeutic options for Marjolin ulcer. **CONCLUSION:** Squamous cell carcinoma is observed as the primary histopathological type in Marjolin ulcer, confirming the intrinsic relationship between SCC and Marjolin ulcer. Histopathological examination through biopsy is essential for diagnosis, establishing it as the gold standard. Preventing Marjolin ulcer is crucial, emphasizing the investigation of suspicious lesions and multidisciplinary follow-up for chronic, non-healing wounds. In terms of treatment, Mohs surgery is one of the most accepted techniques currently available.

Keywords: Burns. Marjolin Ulcers. Squamous cell carcinoma.

1. INTRODUÇÃO

A úlcera de Marjolin (UM) é uma degeneração cutânea que ocorre em uma área da pele onde houve ferida ou cicatriz por um longo tempo. Foi nomeada após um cirurgião francês, chamado Jean Nicholas Marjolin, que descreveu essas lesões pela primeira vez como úlceras com vilosidades densas que surgem dentro de uma cicatriz de queimadura. O carcinoma espinocelular (CEC) é o principal tipo histopatológico de úlcera de Marjolin, sendo a principal causa de malignidade da doença, por mais que outros tipos de câncer também possam ocorrer.¹

As lesões causadas pela úlcera de Marjolin são agressivas e possuem um prognóstico ruim, com alta taxa de recorrência, sendo essa lesão um tipo agressivo de carcinoma espinocelular. A causa mais comum que leva ao desenvolvimento de úlcera de Marjolin são as cicatrizes de queimadura não tratadas previamente. Mas, outras etiologias dessa doença incluem: feridas traumáticas, osteomielite, úlceras de pressão, dermatite por radiação, picadas, mordidas e hidradenite supurativa. Além disso, a transformação maligna surge em 0,7% a 2,0% das lesões de queimadura que foram permitidas a cicatrizar por meio de intenção secundária. Geralmente, a descoberta dessa degeneração maligna ocorre em média de 30 a 35 anos após a lesão inicial que a causou.¹

Áreas que são lesadas cronicamente possuem a possibilidade de se transformar em tecido maligno, sendo o carcinoma espinocelular o tipo de malignidade mais comum. Dessa maneira, pode ocorrer de forma rara as úlceras de marjolin, as quais na maioria das vezes derivam de queimaduras crônicas. Não se sabe ao certo o motivo de uma área com lesão crônica sofrer transformação maligna e se tornar uma úlcera de marjolin, mas algumas teorias incluem a imunossupressão e trauma repetido que causa a obliteração da drenagem linfática local.²

Sendo assim, a úlcera de Marjolin é uma transformação maligna que pode ocorrer em cicatrizes de queimadura ou feridas crônicas que não cicatrizam ao longo de muitos anos, como também as úlceras de pressão. A UM, é altamente agressiva e com alto risco de linfonodo e metástase à distância em comparação com o carcinoma espinocelular cutâneas não UM.^{3,4}

O carcinoma espinocelular é uma doença comum e que nos últimos anos os casos aumentaram principalmente devido ao aumento da exposição solar, bronzeamento artificial, envelhecimento da população e melhoria dos métodos diagnósticos.² A grande maioria dos carcinomas espinocelulares são de baixo risco, podendo ser tratados com cirurgia de excisão simples, entretanto, esse tipo de carcinoma que surge em resposta a um trauma agudo, como locais de coleta de enxertos de queimadura, é raro. Os pacientes que apresentarem o carcinoma de alto risco, devem realizar um tratamento cirúrgico mais invasivo.⁵

A úlcera de Marjolin é um termo impreciso para descrever a degeneração maligna do tecido cicatricial que pode ocorrer em algumas manifestações clínicas e histológicas, incluindo lesões cutâneas crônicas pré-existentes. Vários casos são apresentados para apoiar essas observações e é importante evidenciar que a úlcera de Marjolin não é sinônimo específico para uma ulceração em cicatriz de queimadura transformada em carcinoma de células escamosas. Ou seja, a UM é uma forma de carcinoma espinocelular que ocorre em 1-2% das cicatrizes de queimadura. A latência entre a cicatriz inicial e a degeneração maligna pode variar entre 2 e 25 anos.^{5,6}

A maioria dos casos ocorre em homens com úlceras cutâneas nos membros inferiores, geralmente causados por queimaduras por chamas ou trauma local. É evidente que as lesões podem ocorrer em qualquer lugar do corpo humano, mas elas acontecem mais frequentemente em extremidades inferiores, seguidas pelo couro cabeludo, extremidades superiores, tronco e face.⁷

Já em relação a sua epidemiologia, as úlceras de Marjolin afetam todas as faixas etárias, sexos e raças. Entretanto, a taxa de incidência no sexo masculino são mais altas do que no sexo feminino (3:1). Já o risco de desenvolver essa doença é igual em todas as raças etnias.¹ Sendo assim, maioria dos casos ocorre em homens com úlceras cutâneas nos membros inferiores, geralmente causados por queimaduras por chamas ou trauma local.⁷

Além disso, como ocorre com maior incidência nas extremidades inferiores, o tratamento é considerado difícil devido a possuir maior agressividade nessas áreas e alta recorrência de metástase. Geralmente para o

tratamento, há necessidade de excisões locais, enxertos de pele ou retalhos no fechamento da ferida e em alguns casos quimiorradioterapia. Essas formas de tratamento podem causar consequências ao paciente oncológico, tais como problemas de cicatrização, alterações funcionais, dor, prejuízo nas atividades ocupacionais e piora da qualidade de vida, por isso em alguns casos a fisioterapia é uma forma de complementar a recuperação do paciente.⁸

O diagnóstico da Úlcera de Marjolin baseia-se através da avaliação da ferida, biópsias e coleta da anamnese do paciente. Qualquer ferida que não cicatrize com fase latente prolongada deve levantar alta suspeita de carcinoma espinocelular. Ademais, com a longa demora típica entre a lesão primária e a transformação maligna, pode ocorrer a dificuldade do diagnóstico. Assim, uma anamnese minuciosa é essencial em uma lesão ulcerada que não cicatriza em uma área cicatricial para diagnosticar e tratar adequadamente a condição.¹⁰

Dessa forma, além da realização de uma anamnese minuciosa e análise anatomopatológica da lesão, também é recomendado realizar exame físico dos linfonodos locais e, em alguns casos, um ultrassom dos nós regionais para detectar envolvimento nodal. Dependendo da situação, pode ser necessário a realização de exames de imagem para avaliar a ocorrência de metástases.¹

Atualmente, ainda não há um tratamento padrão para as úlceras de Marjolin, mas as opções mais comuns são cirurgia de Mohs, excisão local ampla com margens de 1 a 2 cm e, em casos graves, amputação próximo à lesão.¹

A partir do exposto anteriormente, o principal objetivo desta pesquisa é avaliar a relação da úlcera de Marjolin nos casos de carcinoma espinocelular. Além disso, busca-se descrever a fisiopatologia da UM, caracterizar a população em relação aos principais fatores de risco para o desenvolvimento da úlcera associada ao carcinoma espinocelular, descrever os protocolos terapêuticos utilizados no tratamento da UM, além de avaliar o prognóstico e os métodos mais efetivos de prevenção.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão literária realizada a partir de buscas digitais por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Marjolin ulcer and burns and squamous cell carcinoma.

Para a realização da seleção dos artigos científicos para posterior análise, os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês publicados no período de 2018 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta revisão, estudos do tipo revisão sistemática e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após esses critérios e uma análise criteriosa do conteúdo, foram selecionados um total de 21 artigos para compor o estudo.

O presente estudo não traz riscos à população, visto que consiste em uma revisão literária de artigos publicados sobre a UM. Entretanto, possui como possíveis benefícios o desenvolvimento de metodologias, um maior entendimento acerca da úlcera de Marjolin nos casos de carcinoma espinocelular, possibilidade da descoberta de procedimentos benéficos à saúde (tratamentos e alívio da dor), além de desenvolvimento de material para conscientização da população sobre a doença estudada.

Os dados coletados dos artigos selecionados foram analisados minuciosamente e documentados na plataforma "Microsoft word". Após a pesquisa na base de dados eletrônico PubMed, através dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, foram elegidos os estudos que se enquadravam no tema em questão.

2.1 Critérios éticos:

Essa pesquisa dispensa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos artigos científicos selecionados para este estudo, pode-se observar a íntima relação da úlcera de Marjolin em casos de carcinoma espinocelular, visto que as alterações cutâneas nas quais houveram feridas ou cicatrizes por um longo tempo podem gerar a úlcera de Marjolin, sendo o principal tipo histopatológico dessa lesão o carcinoma espinocelular.

Sabe-se que tal degeneração cutânea possui um prognóstico ruim, alta taxa de recorrência além de ser extremamente agressiva. O desenvolvimento da úlcera de Marjolin possui como principal causa as cicatrizes de queimaduras não tratadas. Por isso, é essencial o diagnóstico precoce da doença, além de um tratamento correto da alteração cutânea.^{1,2,4,10}

A incidência do acometimento da úlcera de Marjolin ocorre principalmente na população masculina, sendo a incidência 3 vezes maior do que em mulheres e se inicia majoritariamente na quinta década da vida, entretanto, o intervalo entre uma ferida simples e a transformação maligna pode variar entre 4 semanas e 75 anos. Além disso, os locais mais acometidos pela UM, em ordem de maior prevalência, são: extremidades inferiores, membros superiores, região glútea e rosto.^{7,10}

Juntamente a isso, a formação de um nódulo endurecido e ulcerado nos tecidos cicatriciais, geralmente mal vascularizados e com drenagem linfática prejudicada, obtém uma resposta imune enfraquecida no local, caracterizando a suspeita do carcinoma espinocelular e úlcera de Marjolin.¹⁰

Apesar de ocorrer mais comumente após uma cicatriz de queimadura pré-existente, também existem outras formas de manifestação da UM, como feridas pós-traumáticas, úlceras de decúbito, picadas, osteomielites, amputações, lúpus cutâneo, úlceras de estase venosa, congelamento, fístulas crônicas, gangrena de Fournier, hidradenite supurativa, locais de vacinação, todos os tipos de cicatriz e locais de doadores de enxerto cutâneo.⁷

Assim como dito do artigo 7, no artigo 10 referência que a úlcera de Marjolin se manifesta mais comumente em tecidos cicatriciais crônicos e tipicamente nas extremidades inferiores (33% - 53,3%), sendo as principais

causas e fatores de risco as queimaduras, fístulas osteomielíticas, em feridas por lúpus e outras lesões crônicas.^{7,10}

Em relação à fisiopatologia da UM, os artigos 1, 6 e 13 relatam que ainda não há um entendimento completo, mas existem diversos mecanismos relacionados com o desenvolvimento da doença, possuindo uma clara origem multifatorial. Dentre eles, pode-se citar a irritação crônica por uma elevação anormal da pele além da reepitelização repetida, mecanismos imunológicos da pele, predisposição genética, fatores ambientais e toxinas resultantes de danos celulares locais.^{1, 6, 13}

Dessa forma, é por esse motivo que as queimaduras de pele devem ser observadas minuciosamente, visto que existem diversos mecanismos que podem desenvolver uma úlcera de Marjolin e carcinoma espinocelular. Ademais, é possível observar, no artigo 12, que existem diversos biomarcadores associados à metástase em diversos locais do tecido da lesão, assim sendo necessária a avaliação dos mesmos com o intuito de melhorar a eficácia e precisão de procedimentos nas lesões de UM.¹²

Com isso, pode-se concluir que a patogênese da UM é extremamente complexa e está relacionada com fatores imunológicos, genéticos e ambientais. Incluindo a exposição crônica à radiação UV, marcadores de proliferação, genes supressores de tumores, proteínas anti apoptóticas e papilomavírus humano.¹⁸

Existe um consenso entre os artigos estudados que a prevenção é a principal forma de tratamento, visto que obter um diagnóstico precoce e preciso é imprescindível para diminuição do risco de degeneração maligna. Além disso, como dito nos artigos 1 e 15, para que haja uma prevenção efetiva, é necessário monitorar todas as cicatrizes de queimadura no exame físico de rotina e através do auto exame. Como prevenção da UM, pode-se realizar a excisão precoce e enxerto de queimaduras parcial, profunda e total.^{1,15}

O diagnóstico da úlcera de Marjolin é composto pela combinação entre avaliação clínica minuciosa envolvendo um histórico completo do paciente, juntamente com exame físico dos gânglios linfáticos locais, capacitação multidisciplinar (dermatologistas, oncologistas, cirurgiões, enfermeiros e assistentes médicos) e exames histopatológicos (biópsias).^{1,2,15}

A biópsia é considerada como diagnóstico padrão-ouro e deve estar em diferentes profundidades da úlcera e área circundante de 2 cm no tecido adjacente devendo ser proposta em todas as feridas não cicatrizadas em menos de um ano para descartar malignidade. Ademais, pode-se realizar USG de nódulos regionais, raio X de tórax e TC de cérebro para avaliação de metástase. Dessa maneira, o diagnóstico da é clínico e confirmado através da análise anatomopatológica.^{1, 2, 9, 19}

Em comparação com os artigos 1, 18, 20 e 21 como não existe um acordo atual sobre protocolo terapêutico da UM, o tratamento depende em grande parte do estadiamento da biópsia com excisão cirúrgica ampla ou amputação em casos avançados.^{1,18,20,21}

Embora não exista um protocolo específico de tratamento, a cirurgia de Mohs está dentre as opções mais coerentes para a terapêutica da UM. Tal cirurgia é realizada através de uma excisão local e ampla com margens de 1 a 2 cm, além de amputação proximal à lesão, quando em estágios avançados ou quando a cirurgia de Mohs não é possível. Para evitar recorrências ocultas, a enxertia é utilizada como primeira técnica para reconstrução do defeito com retalho local ou enxerto de pele. Sendo assim, o tratamento mais aceito para a úlcera de Marjolin se baseia na remoção completa do tumor com ampla margem de segurança.^{1, 2, 15, 18}

Outrossim, com envolvimento de espaços articulares, ósseo ou destruição de estruturas extensas, a amputação pode ser considerada, sendo tratamento escolhido quando em estágios avançados.^{2, 15}

Por fim, após o tratamento escolhido de acordo com uma anamnese minuciosa do paciente, exame físico completo e realização da biópsia da lesão e/ou linfonodo sentinela, deve-se realizar acompanhamento rigoroso a longo prazo para o bem estar do paciente e observar recorrências.^{1, 2}

De acordo com os artigos 1, 2, 10, 14 e 15 é questionável a dissecação de linfonodos sentinelas, entretanto, pode ser considerada caso haja positividade de linfonodos no exame físico e ultrassonográfico. Ademais, são indicadas terapias adjuvantes quando a ressecção cirúrgica não pode ser realizada, podendo ser radioterapia e/ou quimioterapia sozinha ou combinada, com os

seguintes agentes: 5-fluorouracil tópico, metotrexato, l-fenilalanina e terapia à base de platina. Em casos de metástases linfonodais regionais, em lesões maiores que 10cm e lesão de alto grau, a radioterapia deve ser combinada. ^{1, 2,10,14,15}

Como a UM é um tumor cutâneo raro de alto risco, pacientes com linfonodo positivo ou carcinoma espinocelular moderadamente diferenciados possuem maiores chances de recidiva. Dessa forma, é necessário o acompanhamento frequente e intenso por pelo menos 2 anos, e o principal manejo da UM inclui obter um diagnóstico precoce e realizar intervenções cirúrgicas imediatas.^{11,12}

É possível observar no artigo 10 que o prognóstico da UM está relacionado com o tamanho, estado dos linfonodos e metástase no momento do diagnóstico, em controvérsia, o artigo 17 conclui que a classificação TNM do manual de estadiamento do AJCC não mostra significância quanto ao prognóstico da UM.¹⁰

Apesar disso, de acordo com os artigos 13 e 17, a análise do grau histológico das lesões é o fator prognóstico mais efetivo, além de possuir alta relação com a incidência de recorrência e taxa de mortalidade da UM. O prognóstico para tumores de baixo risco é excelente, embora as lesões de alto risco estejam correlacionadas com o aumento da mortalidade sendo necessário um maior acompanhamento a longo prazo.^{13,17}

Visto que existe um período de pré - ulceração, deve-se reconhecer sinais e sintomas que sinalizam uma malignidade em cicatrizes e queimaduras crônicas, assim ocorrendo o diagnóstico precoce e consequente melhor prognóstico. Além disso, pelo fato do carcinoma espinocelular possuir em maioria um diagnóstico tardio, os casos que apresentam CEC em feridas crônicas são mais agressivos e estão relacionados a um mau prognóstico. ^{13, 17}

Em conclusão, os melhores fatores prognósticos incluem: diagnóstico preciso precoce, malignidade de baixo grau, cirurgia individualizada e bem planejada com radioterapia adjuvante, além de um acompanhamento multidisciplinar.¹⁷

4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a suspeita de carcinoma espinocelular e úlcera de Marjolin pode ser caracterizada pela formação de um nódulo endurecido e ulcerado nos tecidos cicatriciais com uma resposta imune enfraquecida. Foi observada a importância da prevenção da UM através do diagnóstico precoce mediante a análise e acompanhamento de feridas crônicas que não cicatrizam e no futuro podem malignizar.

Ademais, o principal tipo histopatológico da úlcera de Marjolin é o carcinoma espinocelular, podendo-se, assim, concluir a intrínseca relação da UM e o CEC. Dessa maneira, o exame anatomopatológico, biópsia, se torna o exame padrão-ouro para diagnóstico da doença. A cirurgia de Mohs está entre as técnicas para tratamento da UM mais aceitas. Além disso, o manejo adequado incluindo a investigação de lesão suspeita, detecção prévia, análise do tipo e grau histológico e acompanhamento multidisciplinar contribuem para um prognóstico melhor da doença, visto que, lesões de alto risco estão relacionadas com o aumento da mortalidade.

REFERÊNCIAS:

1. Shah M, Crane JS. Marjolin Ulcer [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 9].
2. Rodriguez CE, Cardona DF, Rodriguez TW, Garcia S, Willmer WF. Marjolin's Ulcer After Saphenectomy: A Case Report. Cureus. 2022 Oct 31;
3. Kasai T, Isayama T, Sekido M. Squamous cell carcinoma arising from an ischial pressure ulcer initially suspected to be necrotizing soft tissue infection: A case report. Journal of Tissue Viability. 2021 Jan;
4. Shalhout SZ, Kaufman HL, Sullivan RJ, Lawrence D, Miller DM. Immune Checkpoint Inhibition in Marjolin Ulcer: A Case Series. Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md: 1997) [Internet]. 2021 [cited 2023 May 9];44(6):234–8.
5. Sood A, Bivona L, Mahkzoumi Z, Hausner P, Miller K, Regine WF, et al. Beyond the dermis-high-risk invasive squamous cell carcinoma: a retrospective review. Journal of Wound Care [Internet]. 2020 Oct 2;29(10):556–61.
6. Noori VJ, Trehan K, Savetamal A, Carter DW. New onset squamous cell carcinoma in previous split-thickness skin graft donor site. International Journal of Surgery. 2018 Apr;52:16–9.
7. Chiriac A, Betiu M, Brzezinski P, Di Martino Ortiz B, Chiriac A, Foia L, et al. Malignant Degeneration of Scars. Cancer Management and Research. 2020 Oct;Volume 12:10297–302.
8. Tacani PM, Tacani RE, Machado AFP, Montezello D, Guedes Sampaio Góes JC, Marx AG, et al. High-Frequency Generator in Wound Healing of Marjolin's Ulcer After Carcinoma Resection. Advances in Wound Care. 2018 May;7(5):165–70.
9. Sánchez-García A, Alonso-Carpio M, Trapero A, Pérez-del Caz MD. Atypical Presentation of a Marjolin Ulcer After a Burn: A Case Report. Plastic Surgical Nursing. 2020 Oct;40(4):195–6.
10. Saltvig I, Matzen SH. Marjolin's ulcer in a 20 years old split thickness skin graft on the knee-A case report. International Journal of Surgery Case Reports [Internet]. 2018 [cited 2023 May 9];42:102–3.
11. Chaturvedi G, Gupta AK, Das S, Gohil AJ, Lamba S. Marjolin Ulcer: An Observational Epidemiological Study From a Tertiary Care Centre in India. Annals of Plastic Surgery [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 May 9];83(5):518–22.

12. Ni Z, Zheng Z, Yu E, Zu C, Huang D, Wu K, et al. Distribution pattern of invasion-related bio-markers in head Marjolin's ulcer. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020 Jul 23;
13. Alvarez Rio A, Roca Mas JO, Navarro Sanchez D, Monge Castresana I, Soroa Moreno GJ, Estrada Cuxart J. Aggressive Acute Marjolin's Ulcer Arising in a Burn Scar. *Case Reports in Dermatological Medicine* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 9];2022:8329050.
14. Kanth AM, Heiman AJ, Nair L, Giammarino A, Carpenter C, Ricci JA, et al. Current Trends in Management of Marjolin's Ulcer: A Systematic Review. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2023 May 9];42(2):144–51.
15. Serras RP, Rasteiro DC, Mendes MM, Mouzinho MM. Melanoma Marjolin's ulcer in the hand: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 9];60:345–7.
16. Ben Naftali Y, Duek OS, Kalus R, Berns M, Zohar Y, Ullmann Y. Would Marjolin see it coming? Two unusual cases of squamous cell carcinoma. *International Journal of Surgery Case Reports* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 9];50:122–5.
17. Mousa AK, Elshenawy AA, Maklad SM, Bebars SMM, Burezaq HA, Sayed SE. Post-burn scar malignancy: 5-year management review and experience. *International Wound Journal* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 May 9];19(4):895–909.
18. Moe TT, Gürgen M, Undersrud E, Klepp R, Sola H. [A man in his forties with rapid exacerbation of chronic foot ulcers]. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Række* [Internet]. 2021 Jun 29 [cited 2023 May 9];141(10).
19. Simman R, Caudil J. Marjolin Ulcers of the Scalp Post Trauma and of the Neck Post Radiation, Diagnosis, and Reconstruction. *Eplasty* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 9];22:ic10.
20. Kheiri B, Osman M, Al Hadidi S. From a burn scar to malignancy! Marjolin's ulcer, a disease of wound neglect. *Oxford Medical Case Reports*. 2018 Aug 1; 2018.
21. Houlihan M, Patel K, Wilson YT, Rajput V, Chipp E. A new wound in an old burn scar: a guide to Marjolin's ulcers for primary care. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 9];71(703):92–3.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado a importância da metodologia “análise do comportamento aplicada (Metodologia ABA) na qualidade de vida dos pacientes dentro do espectro autista. Realizado pelo(s) aluno(s) Isadora Araújo Martins, Pietra Maria de Luca, Sarah Germano Andrade está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Me. Lucas Brito

Assinatura do Orientador do Trabalho

Isadora Araújo Martins
Pietra Maria de Luca
Sarah Germano Andrade

**A IMPORTÂNCIA DA METODOLOGIA “ANÁLISE DO COMPORTAMENTO
APLICADA” (METODOLOGIA ABA) NA QUALIDADE DE VIDA DOS
PACIENTES DENTRO DO ESPECTRO AUTISTA.**

São Paulo

2024

**A IMPORTÂNCIA DA METODOLOGIA “ANÁLISE DO COMPORTAMENTO
APLICADA” (METODOLOGIA ABA) NA QUALIDADE DE VIDA DOS
PACIENTES DENTRO DO ESPECTRO AUTISTA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Lucas Brito

São Paulo

2024

Isadora Araújo Martins

Pietra Maria de Luca

Sarah Germano Andrade

**A IMPORTÂNCIA DA METODOLOGIA “ANÁLISE DO COMPORTAMENTO
APLICADA” (METODOLOGIA ABA) NA QUALIDADE DE VIDA DOS
PACIENTES DENTRO DO ESPECTRO AUTISTA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Lucas Brito

São Paulo, 22 de Novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Me. Lucas Brito

Orientador

Prof. Dr. Ma. Claudia Cristina Maciel

Avaliador

Prof. Dr. Ma. Ana Cristina Zollner

Avaliador

Conceito Final

Isadora Araújo Martins, Pietra Maria de Luca, Sarah Germano Andrade, Lucas Brito. *A importância da metodologia “análise do comportamento aplicada” (Metodologia ABA) na qualidade de vida dos pacientes dentro do espectro autista*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Este estudo tem como proposta entender como a Análise do Comportamento Aplicada (ABA) auxilia no tratamento de pessoas com o transtorno do espectro autista. Foram observados os diferentes tipos de terapias, o impacto dessas terapias nos pacientes e como a metodologia ABA se comporta em cada paciente, individualmente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. **METODOLOGIA:** Para isso, foi realizado um estudo de coorte em uma clínica especializada no tratamento de pessoas autistas pelo método ABA, por meio da análise de prontuários de pacientes com o diagnóstico realizado na clínica entre o período de 2021 a 2024 que estão em tratamento por, no mínimo, 6 meses. **RESULTADO:** Foram analisadas as diversas terapias e como elas agem nos indivíduos autistas. A aplicação da psicomotricidade, terapia ocupacional, psicoterapia, fonoaudiologia e psicopedagogia geram uma melhoria na autonomia, socialização, comunicação, cognição, coordenação motora, emocional, autoestima, habilidades acadêmicas e interação familiar, além de diminuir episódios de ansiedade e comportamentos desafiadores e agressivos. A maioria dos pacientes recebe terapias combinadas, com destaque para fonoaudiologia, psicologia e terapia ocupacional. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que o tratamento multidisciplinar e individualizado promove um grande avanço no bem-estar e na qualidade de vida dos pacientes autistas, as tornando mais confiantes, desenvolvidas, inclusas e autônomas, além de melhorar a relação entre o paciente e o ambiente ao seu redor.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista. Intervenção precoce. ABA.

ABSTRACT

BACKGROUND: This study aims to understand how Applied Behavior Analysis (ABA) assists in the treatment of individuals with Autism Spectrum Disorder. Different types of therapies were analyzed, focusing on their impact on patients and how the ABA methodology adapts to each individual, improving their quality of life. **METHODOLOGY:** A cohort study was conducted at a clinic specializing in the treatment of individuals with autism using the ABA method. The study involved analyzing patient records of individuals diagnosed at the clinic between 2021 and 2024, who have been undergoing treatment for at least six months. **RESULTS AND DISCUSSION:** Various therapies and their effects on individuals with autism were examined. The application of psychomotricity, occupational therapy, psychotherapy, speech therapy, and psycho-pedagogy resulted in improvements in autonomy, socialization, communication, cognition, motor coordination, emotional well-being, self-esteem, academic skills, and family interaction. Additionally, these therapies reduced episodes of anxiety and challenging or aggressive behaviors. Most patients received combined therapies, with particular emphasis on speech therapy, psychology, and occupational therapy. **CONCLUSION:** It is concluded that multidisciplinary and individualized treatment promotes significant advancements in the well-being and quality of life of individuals with autism. These approaches help patients become more confident, developed, included, and autonomous, while also improving their relationship with their surrounding environment.

Keywords: Autism spectrum disorder. Early intervention. ABA.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24

**A IMPORTÂNCIA DA METODOLOGIA “ANÁLISE DO COMPORTAMENTO
APLICADA” (METODOLOGIA ABA) NA QUALIDADE DE VIDA DOS
PACIENTES DENTRO DO ESPECTRO AUTISTA.**

**THE IMPORTANCE OF THE “APPLIED BEHAVIOR ANALYSIS” (ABA
METHODOLOGY) IN THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITHIN THE
AUTISM SPECTRUM.**

MARTINS, Isadora

DE LUCA, Pietra

ANDRADE, Sarah

BRITO, Lucas

RESUMO

INTRODUÇÃO: Este estudo tem como proposta entender como a Análise do Comportamento Aplicada (ABA) auxilia no tratamento de pessoas com o transtorno do espectro autista. Foram observados os diferentes tipos de terapias, o impacto dessas terapias nos pacientes e como a metodologia ABA se comporta em cada paciente, individualmente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. **METODOLOGIA:** Para isso, foi realizado um estudo de coorte em uma clínica especializada no tratamento de pessoas autistas pelo método ABA, por meio da análise de prontuários de pacientes com o diagnóstico realizado na clínica entre o período de 2021 a 2024 que estão em tratamento por, no mínimo, 6 meses. **RESULTADO E DISCUSSÃO:** Foram analisadas as diversas terapias e como elas agem nos indivíduos autistas. A aplicação da psicomotricidade, terapia ocupacional, psicoterapia, fonoaudiologia e psicopedagogia geram uma melhoria na autonomia, socialização, comunicação, cognição, coordenação motora, emocional, autoestima, habilidades acadêmicas e interação familiar, além de diminuir episódios de ansiedade e comportamentos desafiadores e agressivos. A maioria dos pacientes recebe terapias combinadas, com destaque para fonoaudiologia, psicologia e terapia ocupacional. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que o tratamento multidisciplinar e individualizado promove um grande avanço no bem-estar e na qualidade de vida dos pacientes autistas, as tornando mais confiantes, desenvolvidas, inclusas e autônomas, além de melhorar a relação entre o paciente e o ambiente ao seu redor.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista. Intervenção precoce. ABA.

ABSTRACT

BACKGROUND: This study aims to understand how Applied Behavior Analysis (ABA) assists in the treatment of individuals with Autism Spectrum Disorder. Different types of therapies were analyzed, focusing on their impact on patients and how the ABA methodology adapts to each individual, improving their quality of life. **METHODOLOGY:** A cohort study was conducted at a clinic specializing in the treatment of individuals with autism using the ABA method. The study involved analyzing patient records of individuals diagnosed at the clinic between 2021 and 2024, who have been undergoing treatment for at least six months. **RESULTS AND DISCUSSION:** Various therapies and their effects on individuals with autism were examined. The application of psychomotricity, occupational therapy, psychotherapy, speech therapy, and psycho-pedagogy resulted in improvements in autonomy, socialization, communication, cognition, motor coordination, emotional well-being, self-esteem, academic skills, and family interaction. Additionally, these therapies reduced episodes of anxiety and challenging or aggressive behaviors. Most patients received combined therapies, with particular emphasis on speech therapy, psychology, and occupational therapy. **CONCLUSION:** It is concluded that multidisciplinary and individualized treatment promotes significant advancements in the well-being and quality of life of individuals with autism. These approaches help patients become more confident, developed, included, and autonomous, while also improving their relationship with their surrounding environment.

Keywords: Autism spectrum disorder. Early intervention. ABA.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por desenvolvimento atípico, manifestações comportamentais e déficits na comunicação e na interação social. De acordo com os critérios do DSM 5, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5 edições), o TEA pode se manifestar antes dos 36 meses de idade, porém, a maioria das crianças apresentam problemas no desenvolvimento nos primeiros anos de vida, entre 12 a 24 meses. Com isso, é possível desenvolver as capacidades em termos cognitivos, sociais e de linguagem que foram afetadas desde o princípio, promovendo uma melhor qualidade de vida e de futuro. As manifestações do transtorno podem se apresentar de maneira variada, dependendo da gravidade da condição da criança dentro do espectro, do seu nível de desenvolvimento e da sua idade.¹

Os primeiros sintomas normalmente aparecem como atraso no desenvolvimento da linguagem, déficits na reciprocidade sócio emocional, com dificuldades na formação de relações e compartilhamento de emoções, apresentando unilateralidade na linguagem. Além de padrões incomuns na hora de brincar com atos restritos e repetitivos de comportamento, interesse ou atividades.²

Não é uma barreira intransponível para o desenvolvimento e aprendizagem contínuos. Ao serem abordados precocemente, há uma maior probabilidade de a pessoa conquistar um futuro mais autônomo. O tratamento oportuno com estimulação precoce deve ser preconizado em qualquer caso de suspeita de TEA ou desenvolvimento atípico da criança, independentemente de confirmação diagnóstica, esse tipo de intervenção é vital para ensinar competências numa variedade de domínios e prevenir o desenvolvimento ou exacerbação de défices e excessos comportamentais.³ O uso de intervenções linguísticas ABA, Análise do Comportamento Aplicada, são primordiais para o desenvolvimento e tratamento, acompanhado de psicopedagogia, que é o primeiro passo no tratamento, pois o profissional consegue mapear as dificuldades específicas da criança nas áreas da linguagem, memória, atenção, percepção e habilidades cognitivas gerais; terapia ocupacional que é uma importante intervenção e auxílio para o indivíduo fazer parte da sociedade e se tornar mais independente, aprimorando estímulos que melhoram o padrão motor, treinando o desenvolvimento da marcha e do equilíbrio; psicologia, na qual utiliza a terapia através de formas de recompensas para reforçar o comportamento positivo e estimular determinada prática e também dar um suporte a família, orientando realizar as atividades em casa de acordo com as necessidades do autista; psicomotricidade, que promove a melhoria das habilidades motoras, sociais e cognitivas de uma maneira lúdica e interativa, respeitando o ritmo e as necessidades do indivíduo; e por fim, a fonoaudiologia, que possui o propósito de reduzir os impactos do TEA na audição e fala, além de ampliar a independência cognitiva e funcional do autista, o que facilita a sua interação social, ajudando a pessoa a se comunicar de maneiras mais úteis e funcionais.⁴

O método ABA tem como objetivo fomentar o desenvolvimento em áreas cruciais, como linguagem, habilidades sociais, autonomia pessoal e comportamentos adaptativos. Além disso, visa mitigar comportamentos problemáticos, como agressão, estereótipos e autolesões. As atividades são segmentadas em quatro etapas: 1-Análise de antecedentes, comportamentos e consequências: Nesta fase, os eventos podem incluir contato com objetos ou exposição a estímulos como som e luz. 2-Reforço positivo: Consiste em fornecer à criança algum tipo de recompensa, como elogios ou momentos de brincadeira, após uma resposta positiva durante a terapia. 3-Ensino por meio de tentativas discretas: Realizado em um ambiente controlado pelo profissional, esse método visa ensinar de forma gradual e individualizada. 4-Modelagem: Utilizando um enfoque visual, a criança aprende ao imitar o comportamento do profissional, recebendo reforço positivo por suas respostas.⁵

Os diagnósticos são mais confiáveis quando são avaliadas diversas fontes, como a avaliação clínica realizada por um profissional, relato dos pais ou cuidadores e, se possível, autorrelato. Esses passam a ser mais efetivos se realizados precocemente (antes dos 3 anos de idade), quanto mais nova a criança e mais alto for o QI, maior a probabilidade de desfechos favoráveis na intervenção.⁵

Como o tema é relevante e os fatores relacionados podem estar associados a melhora da qualidade de vida durante a terapêutica dos pacientes, justifica-se a realização desse trabalho com o objetivo de conhecer em um ambiente prático e assistencial como se deu a evolução e as dificuldades encontradas em diversas terapias.²

Diante desse estudo tivemos como objetivo avaliar diversas opções terapêuticas correntes, como a psicopedagogia, terapia ocupacional, psicomotricidade, psicólogo, fonoaudiólogo e sua influência na qualidade de vida. Além de avaliar o impacto de múltiplas terapias na qualidade de vida de pacientes com autismo e analisar o impacto do método ABA em cada paciente, individualmente.

2 METODOLOGIA

Este trabalho tratará de um estudo observacional retrospectivo do tipo coorte formado por pacientes em seguimento em uma clínica especializada no tratamento de pessoas com TEA segundo o método ABA.

A empresa Sette Kids foi fundada em 08/07/2020 na cidade de São Paulo em Guarulhos. Foi criada para atender parte da população da cidade de Guarulhos com uma estrutura moderna e com profissionais altamente treinados para possibilitar um atendimento digno e diferenciado a todos.

A clínica atende em média 80 pacientes, sendo 50 deles com critérios para o tratamento do autismo. Aliou os cuidados com a saúde, o atendimento humanizado e a atenção para um único espaço, voltado para crianças especiais, para proporcionar a melhora no desenvolvimento cognitivo, sensorial e social. Contam com um espaço equipado com recursos de qualidade e uma equipe multidisciplinar composta por profissionais capacitados na ciência ABA e nas áreas de psicomotricidade, terapia ocupacional, fonoaudiologia, psicoterapia e psicopedagogia.

Serão incluídos todos os pacientes com diagnóstico de autismo que estejam em segmento na clínica no período de 2021 a 2024 por pelo menos 6 meses e que tenham entre 3 a 15 anos, foram excluídos do estudo pacientes que ficaram menos de 6 meses no segmento. Para a coleta de dados, vamos utilizar os prontuários disponibilizados na clínica. Identificar a inicial do nome, idade, sexo, data do início do tratamento, o tratamento utilizado, número de terapias utilizadas, qual foi o diagnóstico inicial e a evolução (obtida através da avaliação da primeira consulta com a mais atual). Assim, comparar a precocidade entre os diagnósticos, terapias utilizadas e seus resultados.

Serão possíveis alguns riscos, como o sigilo dos dados ao analisar os prontuários, assegurar a confidencialidade e a privacidade, sendo eles, mínimos. Não haverá interação com os pacientes, serão atendidos e acompanhados conforme o protocolo da instituição, sob quais os pesquisadores não têm qualquer influência. Riscos de imagem serão minimizados pela não identificação dos sujeitos durante a pesquisa. Caso

aconteça algum desses riscos mencionados, o participante será encaminhado para um serviço especializado.

A coleta de dados foi efetuada por meio de um levantamento de um estudo observacional retrospectivo do tipo coorte que abrangeu ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, revisões bibliográficas, revisões sistemáticas e metanálises na língua inglesa e portuguesa. Essas produções foram extraídas em sua totalidade mediante a utilização dos seguintes descritores e seus respectivos operadores booleanos: “Autism spectrum disorder” AND “Early intervention” AND “ABA”. A investigação foi conduzida nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane Library. As palavras-chave empregadas encontram-se detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1: Chaves de busca e filtros utilizados.

Descritores e operadores booleanos	Filtros	Bases de dados
Autism spectrum disorder AND Early intervention AND ABA	Período: 2021 até 2024 Idioma: Inglês e português Tipos de estudo: ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, revisão bibliográfica, revisão sistemática e metanálise	PubMed MEDLINE Cochrane Library

Fonte: Os autores.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização da coleta

Tabela 1 - idade e sexo das crianças analisadas.

IDADE	FEMININO	MASCULINO	TOTAL
3-5 anos	6	15	21
6-10 anos	5	13	18
11-15 anos	0	1	1

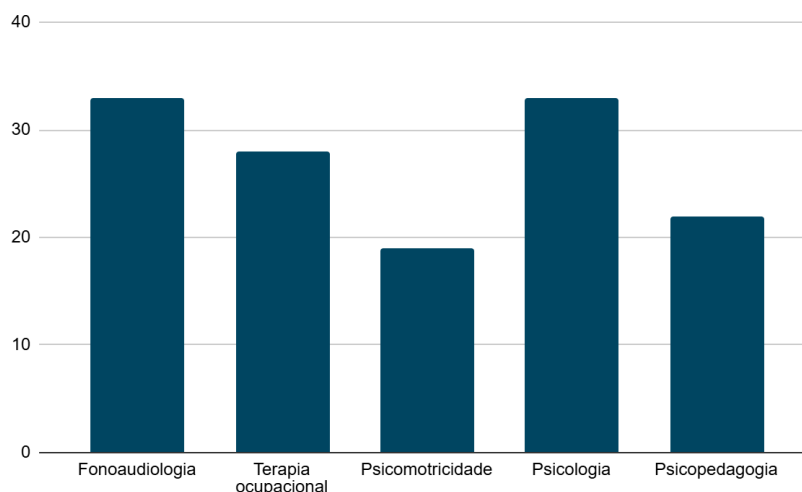
Foram analisados 40 prontuários médicos de crianças entre 3 e 15 anos, com o diagnóstico de transtorno do espectro autista. A tabela 1 apresenta a quantidade de crianças de acordo com a idade.

3.2 Terapias utilizada para tratamento

Tabela 2 - terapias do método ABA utilizadas para os tratamentos.

TERAPIAS	
Fonoaudiologia	33
Terapia ocupacional	28
Psicomotricidade	19
Psicologia	33
Psicopedagogia	22

Gráfico 1 - terapias do método ABA utilizadas para os tratamentos.



Os resultados das áreas de atendimento terapêutico demonstram um panorama de intervenções focadas no desenvolvimento de habilidades e apoio às necessidades específicas do indivíduo. As pontuações indicam o impacto das diferentes terapias aplicadas:

Fonoaudiologia: A área de fonoaudiologia apresentou 33 pacientes em tratamento, refletindo um desempenho altamente positivo nos aspectos relacionados à fala, linguagem e comunicação. Este resultado sugere que o trabalho realizado nesta área tem sido eficaz, promovendo avanços significativos nas habilidades comunicativas do indivíduo, com foco na melhora da fala e no desenvolvimento de competências verbais.⁶

Terapia Ocupacional: A terapia ocupacional obteve 28 pacientes em tratamento, indicando bons resultados no trabalho com atividades da vida diária, coordenação motora, e adaptação do indivíduo ao ambiente. Este resultado sugere que o processo de intervenção tem sido positivo, ajudando a promover maior independência funcional e habilidades para lidar com os desafios do dia a dia.⁷⁻⁸

Psicomotricidade: A área de psicomotricidade com 19 pacientes em tratamento, mostra progressos, embora com um foco em aspectos de

coordenação motora e integração sensorial. Esse resultado pode indicar uma área de evolução, onde o trabalho terapêutico ainda está em andamento, com possíveis necessidades de ajustes ou intensificação para melhorar a coordenação motora fina e grossa.³⁻⁸

Psicologia: Na área de psicologia, com 33 pacientes em tratamento, observa-se um forte impacto positivo, refletindo o suporte emocional e psicológico efetivo fornecido ao indivíduo. Essa pontuação sugere que o apoio psicológico tem sido fundamental para o desenvolvimento emocional e para lidar com aspectos comportamentais e relacionais, ajudando a fortalecer a saúde mental.⁸

Psicopedagogia: Por fim, a psicopedagogia, com 22 pacientes em tratamento, indica avaliação positiva no apoio ao desenvolvimento cognitivo e aprendizagem. Esse resultado sugere que as intervenções psicopedagógicas têm sido eficazes em apoiar o processo de aprendizagem e no enfrentamento de dificuldades cognitivas, embora com espaço para progresso adicional.⁹⁻¹⁰

3.3 Terapias individualizadas

INICIAIS	TERAPIAS	Nº TERAPIAS
AGLS	Fonoaudiologia Psicologia	2
AMTC	Psicopedagogia Terapia ocupacional	2
AVFO	Fonoaudiologia Psicologia	2
APD	Terapia ocupacional	1
BRML	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicologia	3
BHLRS	Psicologia	1
DGAM	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia	3
ERO	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia	3
FSS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
GRTD	Fonoaudiologia Psicopedagogia Psicologia	3
HGQ	Psicologia	1
HMAS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
HMC	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
JSR	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5

JCRL	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
LSS	Fonoaudiologia Psicomotricidade	2
LHA	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
LKOS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
LSS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
MAPS	Psicomotricidade	
MDLS	Terapia ocupacional Psicomotricidade Psicologia	3
MCPA	Fonoaudiologia Psicologia	2
MENS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
MHS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicologia	3
AKFS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicologia	3
MMS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicologia	3
MSS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5

MSS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
MTL	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
RGPM	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicologia	3
RCS	Fonoaudiologia Psicopedagogia Psicologia	3
RSD	Psicopedagogia Psicomotricidade Terapia ocupacional	3
RSP	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicologia	3
SSS	Fonoaudiologia Psicopedagogia Psicologia	3
TIPS	Fonoaudiologia Psicologia	2
TJSC	Fonoaudiologia Psicologia Terapia ocupacional	3
VBS	Fonoaudiologia Psicologia	2
VHAS	Fonoaudiologia Psicologia Terapia ocupacional	3
WHSB	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5
YCS	Fonoaudiologia Terapia ocupacional Psicopedagogia Psicomotricidade Psicologia	5

A tabela apresenta o número de terapias realizadas para cada indivíduo nas diferentes áreas de intervenção. As áreas de Fonoaudiologia, Terapia Ocupacional, Psicopedagogia, Psicomotricidade e Psicologia foram trabalhadas de forma multidisciplinar, visando o desenvolvimento global de cada paciente.

Em termos de número de terapias, a maior parte dos pacientes está recebendo um tratamento mais intensivo, com 5 terapias sendo realizadas em 14 casos. Isso reflete uma abordagem global e completa para o desenvolvimento do paciente. O número de terapias varia entre 1 e 5, com uma maioria recebendo entre 2 e 3 intervenções, o que sugere um foco em áreas específicas de necessidade, enquanto outros optaram por um tratamento mais amplo.

Análise Geral:

- A maioria dos pacientes está recebendo intervenções em múltiplas áreas, com destaque para a combinação de Fonoaudiologia, Terapia Ocupacional, Psicopedagogia, Psicomotricidade e Psicologia.
- Fonoaudiologia é a terapia mais comum, presente na maioria das intervenções (em 28 casos), seguida por Psicologia e Terapia Ocupacional.
- Os indivíduos com 5 terapias representam uma abordagem intensiva e global para o desenvolvimento, abrangendo diversas áreas de apoio e intervenção.
- Psicomotricidade e Psicopedagogia têm sido integradas principalmente a tratamentos mais completos, com a presença em múltiplos casos.

3.4 Diagnósticos e melhora

Tabela 3 - sinais encontrados no diagnóstico das crianças analisadas e a melhora de cada sinal nos pacientes, individualmente.

SINAIS	DIAGNÓSTICO	MELHORA
Não verbal	16	11
Interação social	19	15
Rigidez comportamental	22	12
Fala e linguagem	14	11
Interação social	22	19
Uso de fralda	18	5
Motricidade	24	22
Sensibilidade sensorial	7	2
Sensibilidade sonora	7	2
Seletividade alimentar	4	1

Gráfico 2 - Sinais diagnósticos encontrados.

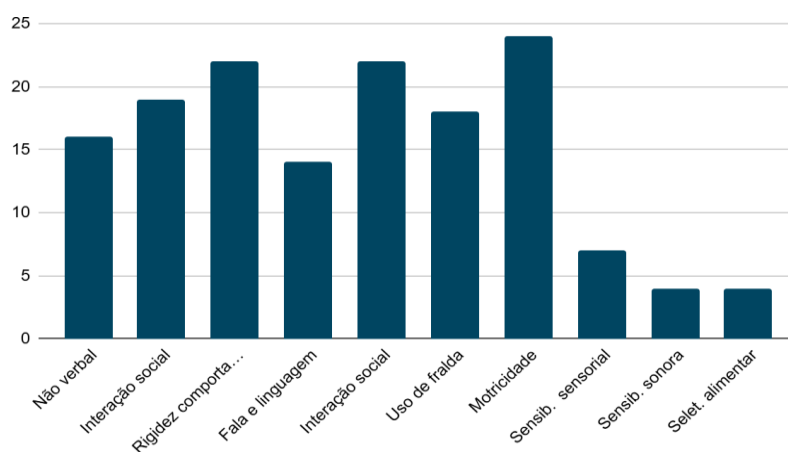
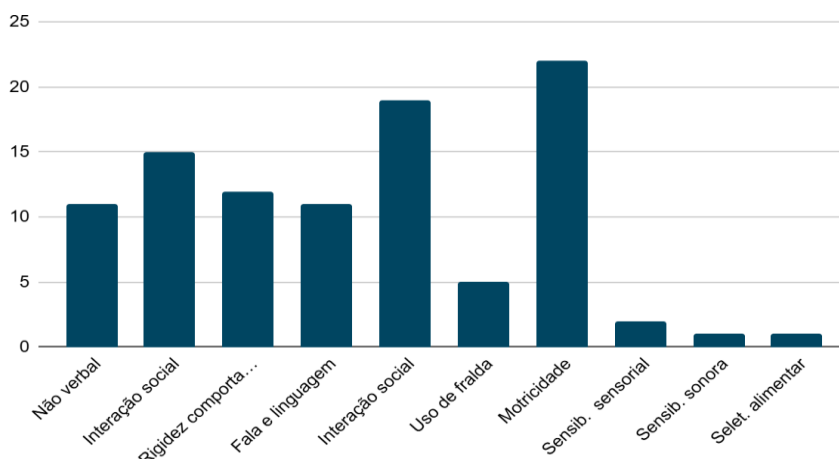


Gráfico 3 - Melhoras dos sinais diagnósticos



O diagnóstico de cada criança foi realizado por um período de, pelo menos, 6 meses e engloba os sinais: não verbal; interação social; rigidez comportamental; fala e linguagem; interação social; uso de fraldas; motricidade; sensibilidade sensorial; sensibilidade sonora e sensibilidade alimentar. Os resultados do diagnóstico demonstram progressos significativos em várias áreas de desenvolvimento, evidenciando melhorias consideráveis nos comportamentos e habilidades avaliadas.

1. Verbalidade:

A área de não verbalidade apresentou, melhora de 11 pacientes dentro dos 16 avaliados, o que indica uma melhora na capacidade de comunicação verbal, sugerindo que o indivíduo tem se expressado de forma mais eficiente.

2. Interação Social:

Das 19 crianças 15 apresentaram melhora na interação social, sugerindo uma maior habilidade para interagir com outros indivíduos.

3. Comportamento e Autonomia:

A rigidez comportamental apresentou uma melhora em 12 crianças das 22 avaliadas, indicando uma redução na inflexibilidade comportamental, com mais flexibilidade e adaptação aos estímulos e situações.

Das 18 crianças, 5 desfraldaram, indicando uma grande melhora na autonomia, com o indivíduo provavelmente avançando para hábitos mais independentes. É necessário ressaltar que algumas crianças ainda estão na idade adequada para o uso de fraldas.

4. Fala e linguagem:

A fala e a linguagem também mostraram avanços, com uma melhora de 11 crianças em 14, refletindo uma evolução na capacidade de articular e compreender a linguagem.

5. Motricidade:

A área de motricidade também apresentou grande melhora de 22 crianças em 24, o que sugere uma evolução nas habilidades motoras globais.

6. Sensibilidade:

Em termos de sensibilidade sensorial e sonora houve uma melhora significativa em 2 das 7 crianças, sugerindo uma redução na hipersensibilidade a estímulos sensoriais e sonoros, o que pode representar um avanço no conforto e adaptação a diferentes ambientes

7. Seletividade Alimentar:

A seletividade alimentar não foi consideravelmente reduzida, pois de 4 crianças 1 obteve melhora, mas sugere uma maior abertura a uma variedade de alimentos e uma diminuição na resistência a novos sabores e texturas, considerando um grande avanço.

4. CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio deste estudo, os resultados indicam que as intervenções nas diversas áreas terapêuticas têm mostrado eficácia, com especial destaque para a fonoaudiologia e psicologia, ambas com a pontuação mais alta, refletindo grandes avanços. A terapia ocupacional também apresenta um bom

desempenho, enquanto a psicomotricidade e psicopedagogia ainda demandam atenção e possível ajuste nas abordagens para alcançar uma melhoria ainda mais significativa. Esses resultados sugerem que o atendimento multidisciplinar está sendo benéfico, e com a continuidade das terapias, é esperado um progresso ainda mais acentuado.

Diante disso, os resultados dos diagnósticos indicam um progresso notável nas áreas de comunicação, interação social, comportamento, motricidade, e sensibilidade sensorial. As melhorias em áreas como rigidez comportamental, uso de fralda, e seletividade alimentar refletem avanços importantes em termos de independência e flexibilidade comportamental. Esses sugerem que o indivíduo tem mostrado uma evolução positiva em seu desenvolvimento global, com melhoria contínua em diversas áreas-chave.

As terapias são oferecidas de maneira personalizada e adaptada às necessidades de cada paciente. A combinação de múltiplas abordagens terapêuticas têm se mostrado eficaz, com a fonoaudiologia e psicologia sendo as áreas mais presentes no tratamento. A quantidade e diversidade de intervenções refletem uma estratégia de cuidado integral, visando o desenvolvimento físico, emocional e cognitivo dos pacientes.

Portanto, os resultados desse tratamento multidisciplinar não só favorecem o desenvolvimento de habilidades específicas, mas também proporcionam uma mudança significativa no modo como a criança interage com o mundo ao seu redor, promovendo sua inclusão e autonomia de forma sustentável e duradoura.

REFERÊNCIAS

1. Kodak T. Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. *Pediatr Clin North Am.* junho de 2020;67(3):525-541.

2. Mota ACW. Early intensive behavioral and developmental intervention programs for children with ASD: a literature review. *Educ Espec.* 2020 jan; 33:1-28.
3. Laznik MC. Considerações sobre o diagnóstico precoce na clínica do autismo e das psicoses infantis. *Rev Lat Psicopatol Fund.* junho de 2012;15(2):281-298.
4. Rojas V. Update in diagnosis and early intervention of Autistic Spectrum Disorder. *Rev Chil Pediatr.* outubro de 2019;90(5):518-526.
5. Zalaquett DF. Basics of early intervention in children with autism spectrum disorders. *Rev Chil Pediatr.* março de 2015;86(2):102-110.
6. Fernandes FDM, Amato CA de la H, Perissinoto J, Lopes-Herrera SA, Souza APR de, Tamanaha AC, et al. O papel do fonoaudiólogo e o foco da intervenção no TEA. *CoDAS [Internet].* 2022;34(5).
7. Sacrey LR. Early Infant Development and Intervention for Autism Spectrum Disorder. *J Child Neurol.* dezembro de 2015;30(14):1887-1898.
8. Nascimento IB do, Bitencourt CR, Fleig R. Estratégias para o transtorno do espectro autista: interação social e intervenções terapêuticas. *J Bras Psiquiatr [Internet].* 2021 [citado 22 de novembro de 2024];70(2):179–87.
9. CUNHA, Eugênio. *Autismo e Inclusão - Psicopedagogia e práticas educativas na escola e na família* 7ª edição. Rio de Janeiro: Wak Editora, 2017.
10. Regier DA, (M.D., M.P.H.). American Psychiatric Association. *DSM-5.* 5th ed. [Local de publicação não especificado]: Artmed Editora Ltda.; 2013. p. 1-1401.
11. Nascimento IB do, Bitencourt CR, Fleig R. Estratégias para o transtorno do espectro autista: interação social e intervenções terapêuticas. *J Bras Psiquiatr [Internet].* 2021 [citado 22 de novembro de 2024];70(2):179–87.

12. Eckes T, Buhlmann U, Holling H-D, Möllmann A. Comprehensive ABA-based interventions in the treatment of children with autism spectrum disorder - a meta-analysis. BMC Psychiatry [Internet]. 2023;23(1):133.
13. Fernandes FDM, Amato CA de la H. Análise de Comportamento Aplicada e Distúrbios do Espectro do Autismo: revisão de literatura. CoDAS [Internet]. 2013 [citado 22 de novembro de 2024];25(3):289–96.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado **Tratamento de queimaduras com pele de tilápia: uma revisão de literatura** realizado pelos alunos **Beatriz Prutchansky Gonçalves, Gabriela Cano Zaccharias, Isabella Cordeiro Barone, Jade Akemi Oshiro Martins e Manuela Braga Pires** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Douglas Haddad Filho

Prof. Dr. Paulo Cesar Rozental Fernandes

Beatriz Prutchansky Gonçalves
Gabriela Cano Zaccharias
Isabella Cordeiro Barone
Jade Akemi Oshiro Martins
Manuela Braga Pires

TRATAMENTO DE QUEIMADURAS COM PELE DE TILÁPIA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo

2024

TRATAMENTO DE QUEIMADURAS COM PELE DE TILÁPIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadores: Prof. Dr. Douglas Haddad Filho e Prof. Dr. Paulo Cesar Rozental Fernandes

São Paulo

2024

G624t Gonçalves, Beatriz Prutchansky
 Tratamento de queimaduras com pele de tilápia: uma revisão de literatura...[et al] - 2024.
 18 p. : il., Color.
 Orientador: Prof. Dr. Douglas Haddad Filho.
 Co-orientador: Prof. Ms. Paulo Cesar Rozental Fernandes

TCC Graduação. (Curso superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.
 Bibliografia incluída.

1. Queimaduras. 2. Pele de tilápia. 3. Cicatrização de queimaduras.
 I. Zaccharias, Gabriela Cano. II. Barone, Isabella Cordeiro. III. Martins, Jade Akemi Oshiro. IV. Pires, Manuela Braga. V. Haddad Filho, Douglas. VI. Fernandes, Paulo Cezar Rozental. VII. Universidade Santo Amaro. VIII. Título.

CDD 617.11

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

TRATAMENTO DE QUEIMADURAS COM PELE DE TILÁPIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadores: Prof. Dr. Douglas Haddad Filho e Prof. Dr. Paulo Cesar Rozental Fernandes

São Paulo, 22 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Douglas Haddad Filho
Orientador

Prof. Dr. Paulo Cesar Rozental Fernandes
Orientador

Profa. Dra. Arianne Baquião Costa
Avaliador

Profa. Dra. Claudia Cachulo Lopes
Avaliador

Conceito Final

Beatriz Prutchansky Gonçalves, Gabriela Cano Zaccharias, Isabella Cordeiro Barone, Jade Akemi Oshiro Martins e Manuela Braga Pires, Prof. Dr. Douglas Haddad Filho e Prof. Dr. Paulo Cesar Rozental Fernandes. *Tratamento de queimaduras com pele de tilápia: uma revisão de literatura*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A queimadura é um trauma de diversas causas que pode acometer todos os tecidos do corpo, sendo a mais comum de origem térmica. A pele é a primeira linha de defesa do corpo, e nos casos desse trauma, a pele de tilápia atua como substituta, reduzindo as respostas inflamatórias e promovendo melhor cicatrização de feridas. Seu processo mais rápido de reepitelização ocorre devido às suas propriedades curativas que estão relacionadas à presença do colágeno, que traz inúmeros benefícios. O objetivo deste estudo é analisar os benefícios sobre a utilização da pele de tilápia no tratamento de queimados.

METODOLOGIA: Revisão sistemática de literatura utilizando as bases de dados Scielo, PubMed e Revista Brasileira de Queimados. Foram selecionados 17 artigos publicados entre 2003 e 2023 para a confecção do presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: O tratamento de queimaduras graves envolve desbridamento e enxertia, sendo necessário o desenvolvimento de novos tratamentos para reduzir a dor, o tempo de internação e a troca de curativos. A pele de tilápia, rica em colágeno tipo I, tem mostrado resultados promissores na aceleração da cicatrização, redução da inflamação e melhora da adesão à lesão. Estudos indicam que esse material é eficaz, com características morfológicas e histológicas semelhantes à pele humana, e pode ser uma alternativa viável e acessível no tratamento de queimaduras. **CONCLUSÃO:** O uso da pele de tilápia no tratamento de queimaduras é promissor, devido à sua similaridade histológica com a pele humana, baixo custo e fácil aplicação. No entanto, mais estudos comparativos, especialmente em humanos, são necessários para validar seu uso como curativo de primeira escolha.

Palavras-chave: Queimaduras. Pele de Tilápia. Cicatrização de queimaduras.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Burns are a type of trauma with various causes that can affect all tissues of the body, with thermal origin being the most common. The skin serves as the body's first line of defense, and in cases of this trauma, tilapia skin acts as a substitute, reducing inflammatory responses and promoting better wound healing. Its faster re-epithelialization process occurs due to its healing properties, which are related to the presence of collagen, bringing numerous benefits. The objective of this study is to analyze the benefits of using tilapia skin in the treatment of burn patients. **METHODOLOGY:** Systematic literature review using databases such as Scielo, PubMed, and Revista Brasileira de Queimados. A total of 17 articles published between 2003 and 2023 were selected for this study. **RESULTS AND DISCUSSION:** The treatment of severe burns involves debridement and grafting, necessitating the development of new treatments to reduce pain, hospitalization time, and dressing changes. Tilapia skin, rich in type I collagen, has shown promising results in accelerating healing, reducing inflammation, and improving adhesion to wounds. Studies indicate that this material is effective, with morphological and histological characteristics similar to human skin, and can be a viable and accessible alternative in burn treatment. **CONCLUSION:** The use of tilapia skin in burn treatment is promising due to its histological similarity to human skin, low cost, and ease of application. However, more comparative studies, especially in humans, are needed to validate its use as a first-choice dressing.

Keywords: Burns. Tilapia Skin. Burn Healing.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. METODOLOGIA.....	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
REFERÊNCIAS	21

TRATAMENTO DE QUEIMADURAS COM PELE DE TILÁPIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

TREATMENT OF BURNS WITH TILAPIA SKIN: A LITERATURE REVIEW

GONÇALVES, Beatriz Prutchansky¹

ZACCHARIAS, Gabriela Cano²

BARONE, Isabella Cordeiro³

MARTINS, Jade Akemi Oshiro⁴

PIRES, Manuela Braga⁵

FILHO, Douglas Haddad⁶

FERNANDES, Paulo Cesar Rozental⁷

RESUMO

INTRODUÇÃO: A queimadura é um trauma de diversas causas que pode acometer todos os tecidos do corpo, sendo a mais comum de origem térmica. A pele é a primeira linha de defesa do corpo, e nos casos desse trauma, a pele de tilápia atua como um curativo temporário, reduzindo as respostas inflamatórias e promovendo melhor cicatrização de feridas. Seu processo mais rápido de reepitelização ocorre devido às suas propriedades curativas que estão relacionadas à presença do colágeno, que traz inúmeros benefícios. O objetivo deste estudo é analisar os benefícios sobre a utilização da pele de tilápia no tratamento de queimados. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática de literatura utilizando as bases de dados Scielo, PubMed e Revista Brasileira de Queimados. Foram selecionados 17 artigos publicados entre 2003 e 2023 para a confecção do presente estudo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O tratamento de queimaduras graves envolve desbridamento e enxertia, sendo necessário o desenvolvimento de novos tratamentos para reduzir a dor, o tempo de internação e a troca de curativos. A pele de tilápia, rica em colágeno tipo I, tem mostrado resultados promissores na aceleração da cicatrização, redução da inflamação e melhora da adesão à lesão. Estudos indicam que esse material é eficaz, com características morfológicas e histológicas semelhantes à pele humana, e pode ser uma alternativa viável e acessível no tratamento de queimaduras. **CONCLUSÃO:** O uso da pele de tilápia no tratamento de queimaduras é

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. biaprutchansky@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. gabizaccharias@outlook.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. isabellabarone2003@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. jadeoshiromartins@gmail.com

⁵ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. piresmanuela22@gmail.com

⁶ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – cirurgioplastica@dhclinica.com.br

⁷ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – pcrozental@gmail.com

promissor, devido à sua similaridade histológica com a pele humana, baixo custo e fácil aplicação. No entanto, mais estudos comparativos, especialmente em humanos, são necessários para validar seu uso como curativo de primeira escolha.

Palavras-chave: Queimaduras. Pele de Tilápia. Cicatrização de queimaduras.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Burns are a type of trauma with various causes that can affect all tissues of the body, with thermal origin being the most common. The skin serves as the body's first line of defense, and in cases of this trauma, tilapia skin acts as a temporary bandage, reducing inflammatory responses and promoting better wound healing. Its faster re-epithelialization process occurs due to its healing properties, which are related to the presence of collagen, bringing numerous benefits. The objective of this study is to analyze the benefits of using tilapia skin in the treatment of burn patients. **METHODOLOGY:** Systematic literature review using databases such as Scielo, PubMed, and Revista Brasileira de Queimados. A total of 17 articles published between 2003 and 2023 were selected for this study. **RESULTS AND DISCUSSION:** The treatment of severe burns involves debridement and grafting, necessitating the development of new treatments to reduce pain, hospitalization time, and dressing changes. Tilapia skin, rich in type I collagen, has shown promising results in accelerating healing, reducing inflammation, and improving adhesion to wounds. Studies indicate that this material is effective, with morphological and histological characteristics similar to human skin, and can be a viable and accessible alternative in burn treatment. **CONCLUSION:** The use of tilapia skin in burn treatment is promising due to its histological similarity to human skin, low cost, and ease of application. However, more comparative studies, especially in humans, are needed to validate its use as a first-choice dressing.

Keywords: Burns. Tilapia Skin. Burn Healing.

1. INTRODUÇÃO

As queimaduras são o 4º trauma mais prevalente no mundo para adultos^{1,2} e 5º para crianças³. Consideradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um problema de saúde pública⁴, tendo em vista que 11 milhões de pessoas foram atrás de tratamentos médicos para queimaduras em 2004. De acordo com o ABA, 40.000 pacientes foram hospitalizados com queimaduras em 2016 e 30.000 desses pacientes foram admitidos nos 128 centros de queimados nos EUA, o que significa que o número de acometidos vem diminuindo, principalmente nos países desenvolvidos, mas continua sendo uma situação

preocupante.¹ Esse trauma pode acometer todos os tecidos do corpo, em especial a pele, e ocorre por exposição à materiais e substâncias de origem térmica como líquidos inflamáveis ou quentes, eletricidade, atrito, fogo, radiação, entre outras causas. A gravidade da lesão depende de alguns fatores como a concentração do calor, o tempo de contato e a temperatura que dirão a extensão do dano causado, já que o corpo humano possui apenas alguns mecanismos de proteção para queimaduras.⁴

Esse tipo de trauma está entre os principais do mundo e ocorre, predominantemente, em países de baixa renda e em regiões que carecem da infraestrutura necessária para reduzir a incidência e a gravidade destes eventos. Podem ser lesões leves ou graves, de tratamento complexo e multidisciplinar, que podem causar sequelas funcionais, estéticas, psicológicas e levar à óbito.⁴

A pele é a primeira linha de defesa contra ferimentos, infecções e desidratação. Seu papel é evitar a entrada de microrganismos e substâncias químicas e busca manter a homeostasia.⁵ A pele possui três camadas, epiderme, derme e a camada subcutânea. A epiderme age como uma barreira ao manter a hidratação e prevenir contra a invasão de microrganismos. A camada basal de queratinócitos têm o potencial de crescimento e migração. Associados a ela, existem melanócitos que são fagocitados e atuam como uma camada protetora. A derme age na garantia de rigidez, visto que é composta principalmente por colágeno e proteínas da matriz extracelular. A derme também contém anexos de pele como folículos capilares, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas revestidas por queratinócitos. Além disso, encontra-se um plexo rico em nervos e vasos. A camada subcutânea, composta majoritariamente de gordura, por sua vez, é responsável por cobrir ossos, tendões e fáscia.¹

Quando uma queimadura não atravessa a epiderme, é considerada de primeiro grau, visto que a camada permaneceu intacta. Nesse caso, a ferida é seca e avermelhada e segue em tratamento com analgésico e hidratantes, apresentando bons resultados.¹

Em uma queimadura de segundo grau ou de espessura parcial, ocorre penetração da epiderme sem ultrapassar a derme, fazendo com que forme vesículas, e caso não seja revestida, ocorre o escape de resíduos intersticiais.

O tratamento ocorre a partir da reepitelização.¹ A profundidade da queimadura consiste na quantidade de derme atingida, ou seja, quanto mais profunda, menor a quantidade de derme viável, e, portanto, maior o tempo de recuperação. Dessa forma, podemos classificá-la em níveis, sendo eles, o superficial (epiderme completa e um terço da derme), o intermediário (epiderme e metade da derme) e o profundo (epiderme e a maior parte da derme, englobando aproximadamente dois terços da derme).⁶

As feridas que levam mais de duas a três semanas para reepitelizar são tratadas com enxerto de pele para evitar uma cicatrização por segunda intenção, que causa, por sua vez, uma cicatriz hipertrófica, ou seja, uma elevação do tecido cicatricial provocada pela desorganização do tecido conjuntivo, formando uma massa hipercelular, a qual causaria uma perda do valor estético e/ou funcional da pele.^{1,2}

Quando uma queimadura acomete toda a espessura da derme, a lesão é de terceiro grau. Como os anexos dérmicos são destruídos, a migração epitelial é limitada às células basais das extremidades da lesão, portanto, a maior parte do processo curativo resulta em formação de cicatrizes. A excisão dos tecidos desvitalizados da queimadura e aplicação de enxertos é o tratamento recomendado para queimaduras de terceiro grau com acometimento de grande área corpórea ou qualquer queimadura que demore mais do que 2 a 3 semanas para curar. O procedimento cirúrgico é baseado na excisão dos tecidos desvitalizados da queimadura até tecido viável, obtenção de hemostasia e aplicação do enxerto.¹

Alguns curativos biológicos são utilizados para tratamento de queimaduras, como o âmnio, aloenxertos, xenoenxertos, tecidos de bioengenharia, células de cicatrização. O curativo de colágeno é o mais recomendado devido aos seus benefícios como: menor inflamação, baixa antigenicidade, homeostasia aumentada, fibroplasia e epitelização aceleradas. Os curativos de colágeno advindos da pele suína, bovina e aviária não são apropriados, visto que apresentam risco de transmissão de doenças. Por outro lado, a pele de peixe marinho apresenta benefícios que impedem que seja fonte de doença infecciosa, sendo eles: peptídeos de colágeno e ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 com propriedades antibacterianas e antioxidantes.^{7,8}

O uso da pele de Tilápia do Nilo como possível material natural em queimaduras e feridas se dá devido à sua comparabilidade colágena, histológica e mecânica com a pele humana. A pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*) é um material de fácil acesso ⁹, por ser o peixe mais cultivado do Brasil ^{10,11}, assim como de maior qualidade, segurança, preço acessível e fácil aplicação. Este peixe apresenta uma microbiota não infecciosa e com estrutura morfológica semelhante à da pele humana em questão de quantidade de colágeno tipo I para uso em medicina regenerativa clínica ³. O colágeno é a proteína mais abundante nos animais, representando cerca de 30% da proteína total, e desempenha importantes papéis na formação estrutural, sendo eles: arquitetura molecular, forma e propriedades mecânicas dos tecidos.⁹

O enxerto acelular de pele de peixe atua como um substituto da pele humana, reduzindo as respostas inflamatórias e promovendo citocinas pró-inflamatórias que promovem a cicatrização de feridas. Devido ao processo mais rápido de reepitelização e menor tempo de internação e diminuição da dor que a utilização da pele de tilápia vem proporcionando, os avanços na pesquisa desse método vêm crescendo. Esse tratamento oferece melhor cicatrização de feridas, devido à redução de respostas inflamatórias, sendo mais seguro e benéfico para os acometidos.⁸

A partir do exposto anteriormente, o objetivo desta pesquisa é analisar os benefícios sobre a utilização da pele de tilápia no tratamento de queimados.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, com seleção de artigos nas bases de dados online Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PubMed) e Revista Brasileira de Queimados. A busca dos artigos foi realizada por meio das palavras-chaves selecionadas segundo a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Queimaduras", "Pele de Tilápia", "Cicatrização de queimaduras", "Burns", "Tilapia Skin" e "Burn Healing". Foram utilizados artigos em inglês e português. Buscas manuais foram feitas nas referências bibliográficas dos artigos encontrados. Para seleção dos artigos foi realizada, primeiramente, a leitura dos

resumos das publicações selecionadas com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão, para posterior análise.

Foram incluídos artigos sobre o uso de pele de tilápia em pacientes com queimaduras de segundo e terceiro graus de todas as faixas etárias e sexos, publicados entre 2003 e 2023. Foram excluídos estudos com o uso de curativos que não são sobre pele de tilápia.

A avaliação crítica dos artigos foi feita por meio da leitura do estudo na versão integral para confirmação de elegibilidade e inclusão no estudo. Por meio desse processo, foram selecionados 17 artigos para compor o estudo.

2.1. Critérios Éticos:

Esta pesquisa dispensa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As queimaduras mais prevalentes são as leves, e por serem mais superficiais, não necessitam de tratamento ou abordagens específicas. Por sua vez, as queimaduras profundas, com acometimento total das camadas da pele, podem resultar em morbidade clinicamente significativa a menos que sejam tratadas adequadamente. O tratamento apropriado baseia-se no desbridamento dos tecidos desvitalizados e enxertia, que podem ser realizados de modo gradativo, a ponto de não espoliar mais o paciente grande queimado.^{1,8}

O processo de cicatrização é complexo e prolongado, incluindo a homeostasia, inflamação, proliferação celular e migração, angiogênese e remodelamento^{5,12}. Requer diversos mecanismos de reparo ligados ao sistema imunológico. Ele engloba a restauração da integridade dos tecidos danificados por eventos diversos. Há três estágios para a cicatrização: inflamação, formação de tecido de granulação (proliferação) e remodelação.² Logo após a queimadura, ocorre uma resposta imediata que desencadeia uma cascata de mediadores biológicos inflamatórios e fatores de crescimento. Estes incluem interleucinas

(como IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), e diversos outros fatores de crescimento como o EGF (fator de crescimento epidérmico), TGF (fator de crescimento transformador), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), interferon-gama (INF-gama), fator de necrose tumoral (TNF alfa e beta). Sendo assim, a estimulação ou comprometimento das respostas imunológicas dos pacientes têm um papel crucial na cura.²

Sem a lesão, o sistema vascular se mantém em repouso e seus vasos sanguíneos são devidamente perfundidos a fim de fornecer aos tecidos uma quantidade adequada de oxigênio e nutrientes. No momento do dano tecidual, há quebra instantânea da homeostase, relacionado à inflamação, ao acúmulo de líquidos e, por fim, hipóxia. Deste modo, inicia-se a produção de VEGF, um dos fatores angiogênicos mais importantes, que é responsável pela estimulação dos capilares para criar novas alças e ramos imaturos.²

O motivo de buscar novos tratamento é a prevenção de potencial colonização de patógenos e a redução na necessidade de troca de curativos.^{1,8} Há uma variedade de curativos, como alginato, hidrocolóide, nylon siliconado, filme de poliuretano ou curativos biossintéticos. Assim como existem tratamentos medicamentosos, sendo eles sulfadiazina de prata, sulfadiazina associada à Nitrato de Cério, e a solução de acetato de mafenida, entretanto, são pouco utilizados devido à sua toxicidade.^{8, 12, 13}

A sulfadiazina de prata foi considerada padrão ouro por mais de quatro décadas desde sua introdução na prática clínica em tratamento de queimaduras com acometimentos de profundidades diversas. Apesar de seu potencial antibacteriano e de ter aumentado significativamente as chances de sobrevivência de pacientes com queimaduras severas, nos últimos dez anos surgiram diversos relatos de toxicidade, trocas de curativos dolorosas e complicadas, além de ser trabalhoso e de alto custo.¹⁴ Assim, ainda há uma grande necessidade no desenvolvimento de agentes eficientes no tratamento de queimaduras que seja capaz de atender a demanda imediata.¹²

A fim de auxiliar as fases e o processo de cura, materiais biológicos, como os aloenxertos e xenoenxertos precisaram progredir. Um recente avanço no

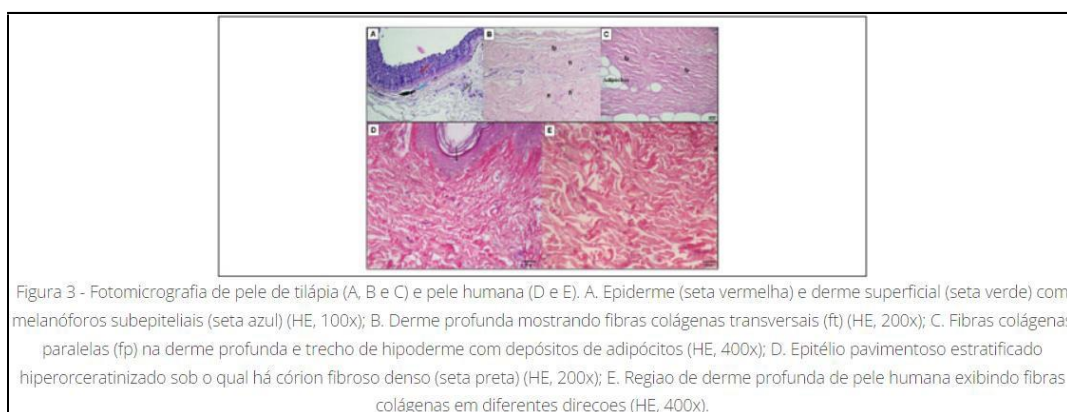
desenvolvimento dos enxertos foram os de pele de peixe, sendo as duas maiores espécies a Tilápia do Nilo e o Bacalhau do Atlântico Norte.⁸

O enxerto acelular da pele de peixe contém colágeno, proteoglicanos e glicosaminoglicanos, portanto atuam como um substituto para a pele humana. O ômega-3 presente na pele reduz as respostas inflamatórias e gera avanço nos processos de citocinas pró-inflamatórias que promovem a cicatrização, além de facilitar na transição da fase inflamatória para a fase curativa. Devido ao acelerado processo de cicatrização, redução da dor e diminuição da necessidade de troca de curativos, assim como o valor do tratamento, estudos preveem que essa seja uma opção efetiva de tratamento no manejo de queimaduras.^{8, 15}

A pele de tilápia apresenta como característica histológica¹⁶ uma epiderme revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, seguido de extensas camadas de colágeno. Este composto é crucial em biomateriais por orientar tecidos, ser biodegradável e biocompatível, facilitando sua aplicação. Desta forma, identificar a quantidade e o tipo de colágeno é essencial na caracterização de biomateriais.¹⁷

A morfologia da pele de tilápia apresenta similaridades com a pele humana, como sua derme composta por grossas fibras de colágeno organizadas em arranjos que podem ser tanto paralelo/horizontal como transversal/vertical. Além disso, assim como a pele humana, a pele de tilápia apresenta vasta composição de colágeno tipo I, e alta resistência à extensão de tração.^{3,10}

Figura 1 - Morfologia da pele de tilápia e pele humana



Fonte: ALVES et al, 2015.

Pele de tilápia

A análise microscópica da pele de tilápia constatou que a epiderme é revestida por epitélio pavimentoso estratificado constituído por poucas camadas celulares em diversos pontos. Além disso, demonstrou que as células basais apresentam morfologia colunar, e as espinhosas são poligonais com núcleos ovais. Foram observadas células mucosas dispersas (Figura 3A).¹⁷

A derme superficial era constituída por tecido conjuntivo frouxo, irrigada por vasos sanguíneos de calibres variados, com fibras colágenas paralelas e finas, além de melanóforos subepiteliais e melanófagos dispersos (Figura 3A). Na derme profunda, observaram-se espessas fibras colágenas organizadas, compactadas, em disposição paralela/horizontal e transversal/vertical, perpendiculares à superfície da pele (Figura 3B). Foram evidenciados na hipoderme acúmulos de adipócitos típicos e feixes nervosos (Figura 3C).¹⁷

Pele humana

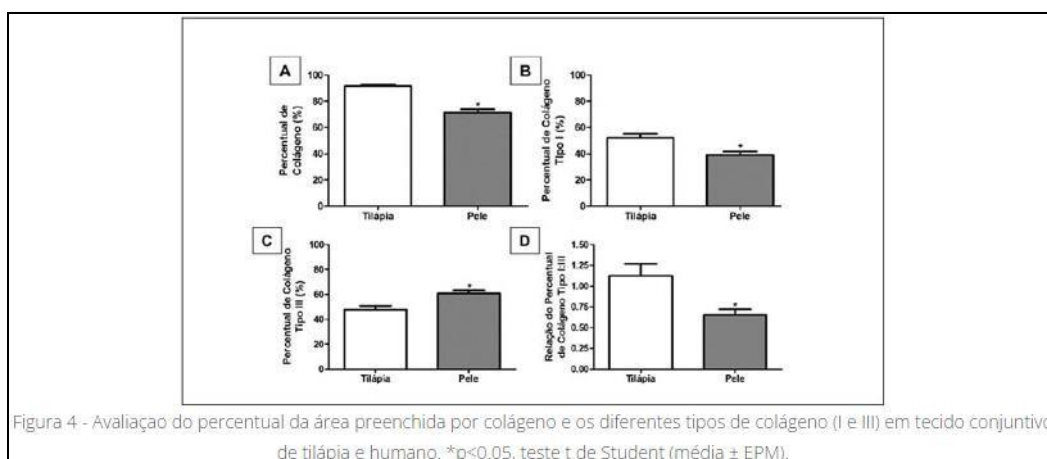
Fragmentos de pele humana foram avaliados em microscopia óptica, que evidenciou um revestimento de epitélio pavimentoso estratificado hiperortoparaqueratinizado, com trechos de atrofia, sob o qual se observava tecido conjuntivo fibroso, com aumentada atividade colagênica, células inflamatórias mononucleares dispersas e vasos sanguíneos, por vezes, dilatados (Figura 3D). Na derme superficial e na profunda, havia tecido conjuntivo fibroso denso não modelado, com as fibras colágenas dispostas em diferentes direções (Figura 3E).¹⁷

Papel do colágeno

O colágeno tem papel fundamental na arquitetura molecular e propriedades mecânicas. Por apresentar baixa imunogenicidade, boa compatibilidade e biodegradabilidade, essa proteína pode ser usada no tratamento de diversas feridas ⁹. Estudos mostram que o colágeno da pele de tilápia induz, significativamente, fatores de crescimento epidérmico e a expressão de fatores de crescimento de fibroblastos, que podem promover a proliferação e diferenciação de fibroblastos e queratinócitos ¹⁰. Em situações adequadas de solvente neutro e próximo a temperatura fisiológica, as moléculas

de colágeno podem formar, espontaneamente, fibras de colágeno. A interação dessas fibras forma o hidrogel de colágeno, composto considerado um potencial curativo úmido, com vantagens iguais aos outros hidrogéis disponíveis. Dentre elas, a adesão à lesão, que previne infecções e mantém a hidratação, e a promoção da cicatrização epitelial acelerada. O curativo de hidrogel de colágeno estimula a formação de camadas de epiderme e maturação de apêndices epidérmicos.⁹

Figura 2 - Percentual de colágeno na pele de tilápia e pele humana



Fonte: ALVES et al, 2015.

No gráfico acima foi ilustrada uma análise que levou em consideração o colágeno da camada profunda da derme da pele da tilápia, pois na camada superficial, o tecido conjuntivo era frouxo e apresentava poucas fibras colágenas. Já na pele humana, essa distinção não foi observada, com ambas as camadas dérmicas (superficial e profunda) exibindo tecido conjuntivo denso e fibroso. Portanto, o colágeno estudado na pele humana foi extraído de ambas as regiões da derme.¹⁷

Dessa forma, é possível evidenciar a pele de tilápia como um promissor biomaterial na medicina regenerativa devido à semelhança com a estrutura morfológica da pele humana, além de apresentar elevada resistência e extensão à tração. A derme desta pele é composta por feixes de colágeno compactos, longos e organizados, rica em colágeno do tipo I, que apresenta particular importância para o uso clínico.¹⁷

Estudos realizados em animais

Estudos realizados em ratos apontam que quando utilizado no tratamento de queimaduras de segundo grau, o hidrogel teve um melhor desempenho comparado com produtos comerciais utilizados no tratamento convencional de queimaduras. Isto se dá, devido a sua estrutura porosa, importante na retenção da hidratação, mantendo um ambiente úmido ideal para a cicatrização, além de adesão e migração de células.⁹

Já o tratamento com peptídeos de colágeno, realizados em coelhos apresentaram os seguintes resultados: nos primeiros 7 dias, os efeitos dos peptídeos de colágeno presentes na pele de tilápia, não demonstraram nenhuma melhora devido ao edema causado pela queimadura, porém, após 11 a 14 dias da lesão, houveram diferenças significativas comparadas ao grupo modelo, como metade das lesões cobertas por nova epiderme e satisfatória proliferação de tecido de granulação. Após 18 a 24 dias, os coelhos tratados com os peptídeos de colágeno quase curaram completamente, apresentando nova epiderme, proliferação de folículos capilares, completa estrutura muscular, fibroblastos e capilares, enquanto os coelhos do grupo controle tiveram 72% de cura.¹²

Aplicação da pele de tilápia

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) descreveu o método de processamento, descontaminação e esterilização da pele da tilápia para uso em queimaduras. Primeiramente a pele do peixe deve ser lavada em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% durante 5 minutos, repetindo o processo três vezes seguidas. A pele de tilápia é aplicada após a retirada de tecidos necróticos e limpeza das lesões com água potável e gluconato de clorexidina a 2%. É necessário realizar um revestimento com pelo menos 1 cm de pele sadia nas bordas da área queimada e uma sobreposição de pelo menos 1 cm entre os pedaços de pele, a fim de garantir que nenhum segmento da lesão seja descoberto. E por fim é aplicada uma cobertura firme de gaze e atadura sobre o enxerto.¹¹

Figura 3 - Aplicação da pele de tilápia em humano



Fonte: COSTA et al, 2019.

4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos, podemos concluir que o uso da pele de tilápia no tratamento de queimados é promissor, visto que, apresenta características histológicas semelhantes à pele humana, principalmente em relação à quantidade de colágeno tipo I. Além disso, outros fatores que são contribuintes para essa afirmação é que a tilápia do Nilo é muito acessível (pois é um peixe muito cultivado no Brasil), apresenta maior qualidade, segurança, preço acessível e é de fácil aplicação.

No entanto, podemos ver a necessidade de mais estudos comparativos entre a pele de tilápia e outros tipos de enxertos, especialmente realizados em humanos, visto que os já existentes foram realizados em grupos com ferimentos irregulares e heterogêneos. Para assim, validar o uso desta pele como um curativo temporário de primeira escolha.

REFERÊNCIAS:

1. Greenhalgh DG. Management of Burns. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Jun 13;380(24):2349–59.
2. Markiewicz-Gospodarek A, Koziół M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet]. 2022 Jan 25 [cited 2022 Mar 24];19(3):1338.
3. Costa BA, Lima Júnior EM, de Moraes Filho MO, Fachine FV, de Moraes MEA, Silva Júnior FR, et al. Use of Tilapia Skin as a Xenograft for Pediatric Burn Treatment: A Case Report. Journal of Burn Care & Research [Internet]. 2019 May 17;40(5):714–7.
4. Mego IOG, Cruvinel SS, Duarte AR, Teles-De-Oliveira-Junior GA, Carneiro RMD. Unidade de queimados do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil: estudo epidemiológico. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica [Internet]. 2022 Jul 15;37(2022):189–93.
5. Qianqian O, Songzhi K, Yongmei H, Xianghong J, Sidong L, Puwang L, et al. Preparation of nano-hydroxyapatite/chitosan/tilapia skin peptides hydrogels and its burn wound treatment. International Journal of Biological Macromolecules. 2021 Jun;181(2021):369–77.
6. Cook KA, Martinez-Lozano E, Sheridan R, Rodriguez EK, Nazarian A, Grinstaff MW. Hydrogels for the management of second-degree burns: currently available options and future promise. Burns & Trauma [Internet]. 2022 Jan 1;10.
7. Ibrahim A, Hassan D, Kelany N, Kotb S, Soliman M. Validation of Three Different Sterilization Methods of Tilapia Skin Dressing: Impact on

- Microbiological Enumeration and Collagen Content. *Frontiers in Veterinary Science* [Internet]. 2020 Dec 23;7(2020).
8. Luze H, Nischwitz SP, Smolle C, Zrim R, Kamolz LP. The Use of Acellular Fish Skin Grafts in Burn Wound Management—A Systematic Review. *Medicina*. 2022 Jul 9;58(7):912.
 9. Ge B, Wang H, Li J, Liu H, Yin Y, Zhang N, et al. Comprehensive Assessment of Nile Tilapia Skin (*Oreochromis niloticus*) Collagen Hydrogels for Wound Dressings. *Marine Drugs*. 2020 Mar 25;18(4):178.
 10. Lima Júnior EM, De Moraes Filho MO, Costa BA, Rohleder AVP, Sales Rocha MB, Fachine FV, et al. Innovative Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft: A Phase II Randomized Controlled Trial. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association* [Internet]. 2020 Jan 4;41(3).
 11. LIMA JÚNIOR EM, MORAES FILHO MO, COSTA BA, UCHÔA AMDN, MARTINS CB, MORAES MEAD, et al.. Tratamento de queimaduras de segundo grau profundo em abdômen, coxas e genitália: uso da pele de tilápia como um xenoenxerto. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica* [Internet]. 2020 Apr;35(2):243–8.
 12. Hu Z, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. Marine Collagen Peptides from the Skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*): Characterization and Wound Healing Evaluation. *Marine Drugs* [Internet]. 2017 Mar 30;15(4):102.
 13. Ferreira E, Lucas R, Rossi LA, Andrade D. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2003 Mar;37(1):44–51.
 14. Moraes FCA de, Ferraz Barbosa B, Sepulveda D, Bordignon Barbosa C, Brochi LM, Figueroa ES, et al. Nile Tilapia Skin Xenograft Versus Silver-Based Dressings in the Management of Partial-Thickness Burn Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Apr 8];13(6):1642.

15. Ibrahim M, Ayyoubi HS, Alkhairi LA, Tabbaa H, Elkins I, Narvel R. Fish Skin Grafts Versus Alternative Wound Dressings in Wound Care: A Systematic Review of the Literature. Cureus. 2023 Mar 19;15(2023).
16. Lima E, Moraes-Filho M, Rocha M, Silva-Júnior F, Leontsinis C, Nascimento M. Elaboração, desenvolvimento e instalação do primeiro banco de pele animal no Brasil para o tratamento de queimaduras e feridas. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica [Internet]. 2001 Jan 1;34(3):349–54.
17. Filho APNNA, Verde MEQL, Júnior AECF, Silva PG de B, Feitosa VP, Júnior EML, et al. Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. Revista Brasileira de Queimaduras [Internet]. 2015;14(3):203–10.

Declara ao de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado "Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Doença de Chagas na Policlínica da Zona Sul de São Paulo" realizado pelo(s) aluno(s) Mariana Kasuga Morya e Stephanie Tasselli Alencar da Assunção está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Ryan Emiliano da Silva

Assinatura do Orientador do Trabalho

Prof. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan

Assinatura da Co-orientadora do Trabalho

Mariana Kasuga Morya
Stephanie Tasselli Alencar da Assunc;ao

PERFIL EPIDEMIOLOGICO DOS PACIENTES COM DOENCA DE
CHAGAS NA POLICLINICA DA ZONA SUL DE SAO PAULO

Sao Paulo

2024

PERFIL EPIDEMIOLOGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NA POLICLINICA DA ZONA SUL DE SAO PAULO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ryan Emiliano da
Silva

Co-orientadora: Prof^ª. Dra. Paula Yuri
Sugishita Kanikadan

Sao Paulo

2024

M891p

Morya, Mariana Kasuga.

Perfil epidemiológico dos pacientes com doença de Chagas na policlínica na zona sul de São Paulo / Mariana kasuga Morya, Stephanie Tasselli Alencar da Assunção. – São Paulo, 2024.

22 p. : il., color.

Orientador: Prof. Dr. Ryan Emiliano da Silva, Prof. Dr. Paula Yuri Sugishita Kanikadan.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Saúde pública. 2. Cardiologia. 3. Doença de Chagas. I. Assunção, Stephanie Tasselli Alencar. II. Silva, Ryan Emiliano, orient. III. Kanikadan, Paula Yuri Sugishita, orient. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 616.9363

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

PERFIL EPIDEMIOLOGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS NA POLICLINICA DA ZONA SUL DE SAO PAULO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro - UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ryan Emiliano da Silva

Co-orientadora: Profa. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan

Sao Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ryan Emiliano da Silva

Orientador

Profa. Dra. Paula Yuri Sugishita Kanikadan

Co-orientadora

Profa. Dra. Renata Tonhosolo

Avaliador

Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise

Avaliador

Conceito Final _____

Mariana Kasuga Marya, Stephanie Tasselli Alencar da Assunção, Ryan Emiliano da Silva, Paula Yuri Sugishita Kanikadan. *Perfil Epidemiológico dos pacientes com doença de Chagas na Policlínica da Zona Sul de São Paulo*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A Doença de Chagas (DC) ao longo dos anos ainda continua sendo problema de saúde pública, com elevada morbidade e mortalidade em vários países da América Latina. O Brasil é uma das áreas mais afetadas, com altos números de casos confirmados, especialmente na região Norte. Apesar da notificação compulsória da doença, subnotificações são comuns, embora haja uma tendência de redução nos casos recentes. Muitos casos da DC presentes no estado de São Paulo podem ser oriundos de outras regiões do Brasil. Preencher as lacunas no conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes nessa região é crucial para orientar políticas públicas de vigilância e controle da DC. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo transversal por meio da análise de 100 prontuários de pacientes que realizaram consultas ambulatoriais no Complexo de Saúde Doutor Wladimir Arruda na área de cardiologia nos anos de 2022 e 2023 com potencial diagnóstico para DC. Entre as variáveis analisadas estavam: sexo, idade, etnia, estado de nascimento, procedência e bairro de residência, informações referentes ao quadro clínico que o paciente apresentava na consulta, familiares com DC, suspeita e também positividade para a DC. Os dados analisados foram expressos em medidas de tendência central e frequências absolutas. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Dos prontuários analisados, foi observado a presença da DC em 6 pacientes, oriundos dos estados da PB, BA, PR e MG. Foram observados que a maior parte é do sexo feminino, idade média de 68,8 anos, de baixa renda e com comorbidades associadas, principalmente a hipertensão arterial sistêmica. **CONCLUSÃO:** Foram observados padrões e características marcantes entre os pacientes com diagnóstico para DC no qual todos os casos possuem transmissão fora do estado de São Paulo, as idades dos pacientes sugerem uma associação com a terceira idade, houve também uma predominância do sexo feminino entre os casos analisados. Foi verificado que apesar de muitos pacientes serem de regiões com maior transmissão para DC, poucos pacientes foram testados no Complexo de Saúde, no qual é necessário assim ampliar os testes sorológicos para a doença.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Cardiologia. Saúde Pública.

ABSTRACT

BACKGROUND: Chagas disease (CD) has continued to be a public health problem over the years, with high morbidity and mortality rates in various Latin American countries. Brazil is one of the most affected areas, with high numbers of confirmed cases, especially in the northern region. Despite mandatory reporting of the disease, underreporting is common, although there is a trend toward a reduction in recent cases. Many CD cases found in the state of Sao Paulo may originate from other regions of Brazil. Filling gaps in knowledge about the epidemiological profile of patients in this region is crucial for guiding public health policies on CD surveillance and control. **METHODOLOGY:** A cross-sectional study was conducted through the analysis of 100 patient records from outpatient consultations in the Cardiology department of the Doutor Wladimir Arruda Health Complex in 2022 and 2023, with potential diagnostic indicators for DC. Among the variables analyzed were: sex, age, ethnicity, place of birth, origin, and neighborhood of residence, as well as clinical information regarding the patient's condition during the medical consultation, family history of DC, suspected diagnosis, and confirmed cases of DC. The analyzed data were presented as measures of central tendency and absolute frequencies. **RESULTS AND DISCUSSION:** In the records analyzed, CD was observed in 6 patients, from the states of PB, BA, PR, and MG. It was observed that the majority are female, with an average age of 68.8 years, low income, and associated comorbidities, mainly systemic arterial hypertension. **CONCLUSION:** Distinctive patterns and characteristics were observed among patients diagnosed with CD, all of whom acquired the disease outside the state of Sao Paulo. The patients' ages suggest an association with the elderly, and there was a predominance of female cases. It was noted that, although many patients are from regions with higher CD transmission, few were tested at the Health Complex, highlighting the need to expand serological testing for the disease.

Keywords: Chagas disease. Cardiology. Public Health.

SUMARIO

1 INTRODUCAO.....	10
2 METODOLOGIA.....	15
3 RESULTADOS E DISCUSSAO	16
4 CONCLUSAO/ CONSIDERACOES FINAIS.....	20
REFERENCIAS	20

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH CHAGAS DISEASE AT THE SOUTH ZONE POLYCLINIC IN SAO PAULO

MORVA, Mariana Kasuga¹

ASSUNCAO, Stephanie Tasselli da²

SILVA, Ryan Emiliano da³

SUGISHITA, Paula Yuri⁴

RESUMO

INTRODUCAO: A Doença de Chagas (DC) ao longo dos anos ainda continua sendo problema de saúde pública, com elevada morbidade e mortalidade em vários países da América Latina. O Brasil é uma das áreas mais afetadas, com altos números de casos confirmados, especialmente na região Norte. Apesar da notificação compulsória da doença, subnotificações são comuns, embora haja uma tendência de redução nos casos recentes. Muitos casos da DC presentes no estado de São Paulo podem ser oriundos de outras regiões do Brasil. Preencher as lacunas no conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes nessa região é crucial para orientar políticas públicas de vigilância e controle da DC. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo transversal por meio da análise de 100 prontuários de pacientes que realizaram consultas ambulatoriais no Complexo de Saúde Doutor Wladimir Arruda na área de cardiologia nos anos de 2022 e 2023 com potencial diagnóstico para DC. Entre as variáveis analisadas estavam: sexo, idade, etnia, estado de nascimento, procedência e bairro de residência, informações referente ao quadro clínico que o paciente apresentava na consulta, familiares com DC, suspeita e também positividade para a DC. Os dados analisados foram expressos em medidas de tendência central e frequências absolutas. **RESULTADOS E DISCUSSAO:** Dos prontuários analisados, foi observado a presença da DC em 6 pacientes, oriundos dos estados da PB, BA, PR e MG. Foram observados que a maior parte é do sexo feminino, idade média de 68,8 anos, de baixa renda e com comorbidades associadas, principalmente a hipertensão arterial sistêmica. **CONCLUSAO:** Foi observado padrões e características marcantes entre os pacientes com diagnóstico para DC no qual todos os casos possuem transmissão fora do estado de São Paulo, as idades dos pacientes sugerem uma associação com a terceira idade, houve também uma predominância do sexo feminino entre os casos analisados. Foi verificado que apesar de muitos pacientes serem de regiões com maior transmissão para DC, poucos pacientes foram testados no Complexo de Saúde, no qual é necessário assim ampliar os testes sorológicos para a doença.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Cardiologia. Saúde Pública.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. marianamorva@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. tass.steph@gmail.com

³ Professor Orientador. Titular, Universidade Santo Amaro -SP - e-mail@email.com

⁴ Professora orientadora/ Doutorado em Saúde Pública. Docente Universidade Santo Amaro - psugishita@prof.unisa.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Chagas disease (CD) has continued to be a public health problem over the years, with high morbidity and mortality rates in various Latin American countries. Brazil is one of the most affected areas, with high numbers of confirmed cases, especially in the northern region. Despite mandatory reporting of the disease, underreporting is common, although there is a trend toward a reduction in recent cases. Many CD cases found in the state of Sao Paulo may originate from other regions of Brazil. Filling gaps in knowledge about the epidemiological profile of patients in this region is crucial for guiding public health policies on CD surveillance and control. **METHODOLOGY:** Analysis of 100 medical records of patients who had outpatient cardiology consultations at the Dr. Wladimir Arruda Health Complex in 2022 and 2023 with potential CD diagnosis. **RESULTS AND DISCUSSION:** Of the records analyzed, CD was observed in 6 patients, from the states of PB, BA, PR, and MG. It was observed that the majority are female, with an average age of 68.8 years, low income, and associated comorbidities, mainly systemic arterial hypertension. **CONCLUSION:** Distinctive patterns and characteristics were observed among patients diagnosed with CD, all of whom acquired the disease outside the state of Sao Paulo. The patients' ages suggest an association with the elderly, and there was a predominance of female cases. It was noted that, although many patients are from regions with higher CD transmission, few were tested at the Health Complex, highlighting the need to expand serological testing for the disease.

Keywords: Chagas disease. Cardiology. Public Health.

1 INTRODUCAO

O brasileiro e medico Dr. Carlos Chagas, no inicio do seculo XX descobriu o protozoario *Trypanosoma Cruzi*, agente causador da DC. A DC e uma doenc;;a negligenciada e silenciosa que esta ocupando cada vez mais espac;;o na importancia global, ja que afeta populac;;oes de quase todos os continentes. Alem disso, e valido ressaltar que o impacto desproporcional em populac;;oes vulneraveis influenciam na iniciativa de um controle mais rigoroso da DC^{1,2}.

Alguns fatores sao relevantes para alcanc;;ar o controle da doenc;;a, como a limitac;;ao da vigilancia publica, limitac;;oes de acesso ao diagn6stico e a servic;;os da atenc;;ao primaria. Assim, para o controle eficiente da doenc;;a e necessaria uma abordagem abrangente e multisetorial. Apesar disso, algumas iniciativas coletivas tern colaborado para a reduc;;ao dos indicadores da doenc;;a

1,2

Os movimentos migratórios permitiram que a doença, que previamente era ligada a áreas rurais da América Latina se disseminasse e alcançasse diferentes regiões. Assim, a identificação correta e precoce acompanhada do tratamento antiparasitário da DC adequado tem benefícios relevantes desde a prevenção de transmissão congênita até a redução do avanço da doença para formas graves¹.

A DC é uma zoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi* que pode ter consequências fatais. A doença é transmitida por insetos do grupo dos triatomíneos, que se distribuem nos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*, os quais são chamados popularmente de "barbeiros". Além da transmissão vetorial, é possível citar rotas de transmissão envolvendo transfusão de sangue, transplante de órgãos, transmissão vertical e contaminações orais a partir da ingestão de frutos tais como acai. Algumas das complicações que a DC pode causar estão a cardiomegalia, doença gastrointestinal e também neuropatia periférica^{3,4}.

O protozoário *Trypanosoma cruzi* apresenta um ciclo heteroxeno, ou seja, para que se complete o ciclo, é necessária a presença de mais de um hospedeiro, nesse caso o homem (hospedeiro vertebrado) e o mosquito Barbeiro (hospedeiro invertebrado). O ciclo se inicia, quando o parasita é eliminado pelas fezes do mosquito triatomíneo, no qual se apresenta na forma de tripomastigota metacíclico (forma predominante no Barbeiro). Ao entrar no hospedeiro vertebrado, após a picada do barbeiro, as células são infectadas pelos tripomastigotas, que passam para uma forma sem flagelo e em formato oval, e de alta multiplicação, chamados de amastigotas. A partir dessa alta multiplicação, as células são rompidas e o protozoário chega à corrente sanguínea e ao sistema linfático, e então assumem a forma de tripomastigotas sanguíneos (forma predominante nos vertebrados), sendo capazes de se espalharem por todo o organismo, acometendo principalmente tecidos musculares³.

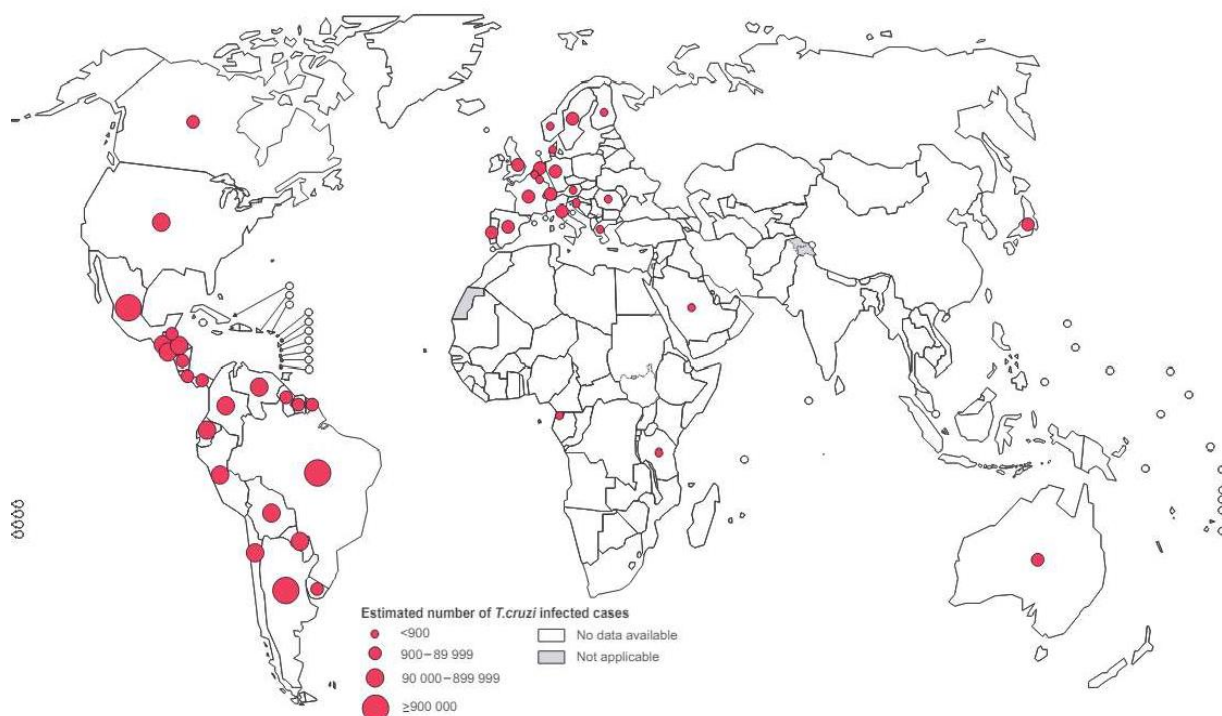
Dando continuidade ao ciclo, o Barbeiro é infectado a partir da alimentação do sangue dos hospedeiros vertebrados infectados pelo tripanossomas. Sendo assim, ingerem tripomastigotas sanguíneos, que ao encontrarem o intestino do inseto, são transformados em epimastigotas, que

assumem a forma de tripomastigotas metacíclicos ao encontrarem a porcão; ao final do intestino do mosquito. Posteriormente serão eliminados nas fezes, e poderão infectar o hospedeiro vertebrado por meio da picada, dando início a um novo ciclo³.

Cerca de 30% dos pacientes apresentam manifestações clínicas cardíacas desenvolvidas pela DC. Isso se dá pelo contato do parasita com a corrente sanguínea e sistema linfático do hospedeiro vertebrado, no qual o *Trypanosoma cruzi*, passa a acometer as células musculares, principalmente cardíacas devido ao seu tropismo. O parasita se multiplica no músculo, gerando uma fibrose, lesionando sobretudo o miocárdio, dando origem a uma miocardite aguda e, posteriormente, uma cardiomiopatia crônica. As lesões incessantes levam a um dano miocárdico acumulativo, resultando em uma cardiomiopatia dilatada acompanhada de alterações como dispnéias, tonturas, taquicardia, bradicardia e edema de membros inferiores. É válido ressaltar que a doença no seu estágio inicial e, em sua maioria, assintomática, portanto as manifestações cardíacas só estarão presentes a partir da fase crônica da doença, no qual já apresenta um comprometimento considerável do órgão. Além disso, o protozoário poderá causar lesões no sistema digestório, acometendo principalmente o fígado e bacia; resultando em uma hepatoesplenomegalia importante⁵⁻⁸.

O Brasil é uma das principais regiões de casos confirmados para DC, com mais de 900.000 mil casos, quando comparamos de forma global com outras regiões. É válido ressaltar que países da América do Sul e da América Central também possuem uma incidência significativa para a doença⁹.

FIGURA 1: DISTRIBUICAO GLOBAL DE CASOS DE DOENCA DE CHAGAS, COM BASE EM ESTIMATIVAS OFICIAIS, 2018



Fonte: World Health Organization, 2018

Em 2020, no Brasil foram confirmados 146 novos casos de DC no Brasil, sendo a região Norte com maior taxa de incidência. Conforme os dados divulgados no Boletim Epidemiológico do Ministério de Saúde em 2021 o perfil dos novos casos de DC eram jovens do sexo masculino, auto declarados pardos. É importante ressaltar, que a doença é de notificação compulsória, ou seja, o caso deverá ser comunicado de imediato ou semanalmente, às autoridades de saúde, pelo profissional de saúde tanto na suspeita, quanto na confirmação. Nesse sentido, acredita-se que existam subnotificações referente à doença, porém os dados dos últimos anos demonstram uma redução da incidência de novos casos¹⁰.

Quanto ao estudo do prognóstico da doença, são indispensáveis quando se trata da melhoria de qualidade de vida para os portadores da doença, incluindo a tomada de decisão quanto ao tratamento e procedimento adequado. Porém, é importante ressaltar, que o prognóstico pode vir

acompanhado de dificuldades, principalmente quando se trata de uma doença; a maioritariamente assintomática. De acordo com a FioCruz, menos de 10% dos pacientes infectados foram diagnosticados^{11,12}.

Em um estudo realizado pela OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde, cerca de 70% dos pacientes chagásicos desconhecem sua condição devido à ausência dos sinais e sintomas clínicos. Sabendo das possíveis evoluções acarretadas pela doença, o rastreamento médico nesses pacientes, inclusive os assintomáticos, se torna significativo, a fim de evitar uma possível complicação sistêmica para o paciente, garantindo uma melhor qualidade de vida¹³.

O diagnóstico da DC é presumido a partir da História Natural da Doença do paciente e confirmada posteriormente pelos exames laboratoriais. O tipo de exame é inerente à fase clínica em que o paciente se encontra, sendo assim, se o paciente está em fase aguda, em virtude da alta parasitemia, é realizado prioritariamente o exame parasitológico, em que se busca visualizar o parasita no sangue do indivíduo infectado. Já em fase crônica, são preferidos os exames sorológicos (hemaglutinação indireta - HAI); imunofluorescência indireta (IFI); teste imunoenzimático (ELISA); aglutinação direta com 2-mercaptop-etanol (AD2ME), devido à baixa parasitemia, objetivando a busca da presença de anticorpos¹⁴.

Desse modo, acredita-se que existe uma prevalência de casos da DC no extremo da zona sul de São Paulo, uma vez que a região recebe constantemente uma migração de regiões como o Norte do Brasil. Assim, devido à necessidade de acompanhamento desses pacientes, o presente trabalho se mostra relevante para um delineamento do perfil dos pacientes para compreensão dos tratamentos e possíveis prevenções.

Assim, torna-se fundamental que sejam preenchidas as lacunas existentes no conhecimento quanto ao perfil epidemiológico dos chagásicos nesta região. Essas informações poderão indicar a viabilidade de tratamentos, prevenção, além de inclusive contribuir para aumentar o impacto das políticas públicas de vigilância da cidade de São Paulo.

Existem pacientes chagásicos no território verificado, entretanto, o perfil epidemiológico dos mesmos não está completamente tipificado, dificultando o delineamento de políticas públicas de vigilância.

O presente estudo buscou traçar este perfil epidemiológico, com destaque para identificação dos casos existentes de DC, comorbidades associadas e história de origem desses usuários.

2 METODOLOGIA

Um estudo observacional quantitativo foi conduzido no Complexo de Saúde Doutor Wladimir Arruda (HEWA), que se situa na Rua Cassio de Campos Nogueira, 2031, no Bairro Jardim das Imbuías - Distrito Cidade Dutra.

A amostra foi composta por prontuários de indivíduos atendidos na área de cardiologia, de ambos os sexos atendidos no HEWA, selecionados por conveniência. Os critérios de inclusão foram: (a) idade igual ou superior a 18 anos; (b) prontuários com dados clínicos satisfatórios. Os critérios de exclusão foram: (a) idade inferior a 18 anos; (b) prontuários inconsistentes ou com informações insuficientes. Os critérios éticos seguidos incluíram o sigilo do paciente, autorização do serviço e a maioridade do paciente (igual ou superior a 18 anos).

Foram buscados os prontuários de pacientes que realizaram consultas ambulatoriais na área de cardiologia nos anos de 2022 e 2023. Após essa identificação, foram analisados a recorrência de pacientes chagásicos em uma amostra de 100 pacientes. Nesses prontuários foram identificadas as múltiplas variáveis de importância epidemiológica e um valor de frequência para o agravo estudado.

As variáveis relevantes para o estudo incluíam positividade para a doença de Chagas, tipo de teste utilizado para confirmação clínica, idade, sexo, etnia, local de procedência e local de nascimento.

Os prontuários foram reunidos e segregados quanto à confirmação para a DC. Após a seleção, foram realizadas análises de perfil epidemiológico utilizando instrumentos de estatística descritiva, incluindo análise e tabulação de dados. Os dados foram expressos em frequências absolutas e medidas de tendência central.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os registros de pacientes que frequentaram consultas ambulatoriais de cardiologia nos anos de 2022 e 2023, com potencial diagnóstico para DC. Dentre os 100 prontuários analisados, que incluíam pacientes chagásicos e não chagásicos, foi observado que todos moram no extremo da região Sul de São Paulo e possuindo idade média de 62,97 anos.

Cabe neste momento, mencionar que em um estudo realizado na Colômbia, demonstrou que pacientes com DC, com menor nível de escolaridade experimentaram mais sofrimento mental e estigma, sugerindo que o nível educacional pode influenciar a percepção da doença e o estigma associado. Ainda, neste estudo, embora a DC não cause deformidades, é altamente estigmatizada devido à percepção social de que a doença reduz a produtividade e o bem-estar¹⁵.

Nos prontuários analisados, foram coletados dados cadastrais como: sexo, idade, etnia, estado de nascimento, procedência e bairro de residência, além disso foram registradas informações referente ao quadro clínico que o paciente apresentava na consulta, se possuía familiares, suspeita e também positividade para a DC. Ao final, foram observados a presença de 11 pacientes com histórico familiar (5 pacientes) ou positividade para DC (6 pacientes).

Dentre os 5 pacientes (QUADRO 1) que possuem histórico familiar (pai ou mãe com Chagas), foi observado que eles têm como origem São Paulo, Bahia, Alagoas (2 pacientes) e Pernambuco. É válido ressaltar que não é conhecida a região de origem dos familiares do paciente que é de São Paulo, assim estes podem ter se contaminado em áreas com maior índice de transmissão.

QUADRO 1: PACIENTES COM HISTORICO FAMILIAR DE DC.

Paciente	Sexo	Idade	Dados Completos	Etnia	Local de nascimento	Bairro Residente (São Paulo - SP)	Quadro Clínico	Familiar com Chagas	Doença de Chagas	Exame Diagnóstico
16	M	53	Sim	Pardo	SP	Jardim Ganhembu	Hipertensão arterial sistêmica.	Pai falecido por Chagas	Não	Exame sorológico não realizado.
36	F	58	Sim	Branco	BA	Jardim Coloneal	Taquicardia.	Mãe com Chagas	Não	Exame sorológico não realizado.
58	M	45	Não	Branco	AL	-	Intercção por fibrilação atrial de alta resposta ventricular e bloqueio do ramo esquerdo com aberrância.	Pai com Chagas.	Não	-
60	M	60	Não	Branco	PE	-	Síncope.	Mãe com Chagas.	Não	-
79	F	63	Não	-	AL	-	Dispneia paroxística noturna. Refere internação por Insuficiência Cardíaca no qual solicitaram sorologia para Chagas com resultado negativo.	Mãe com Chagas.	Não	Sorologia Negativa.

FONTE: Elaborac;ao pr6pria a partir dos dados obtidos em estudo.

Segundo informac;oes da Organizac;ao Panamericana de Saude (OPAS) em estudo divulgado em 2021, no territ6rio brasileiro, dentre os 2.777 incidentes agudos, documentados entre 2010 e 2020, a predominancia se deu na regio Norte; com 1.996 casos registrados apenas no Estado do Para¹³.

Referente aos pacientes diagnosticados com DC nos prontuarios analisados (QUADRO 2), foi observado que eles sao originarios da Parafba (2 pacientes), Bahia (2 pacientes), Parana e Minas Gerais. Dentre estes 6 pacientes, apenas 2 foram testados sorologicamente para a doenc;a no Complexo de Saude Doutor Wladimir Arruda.

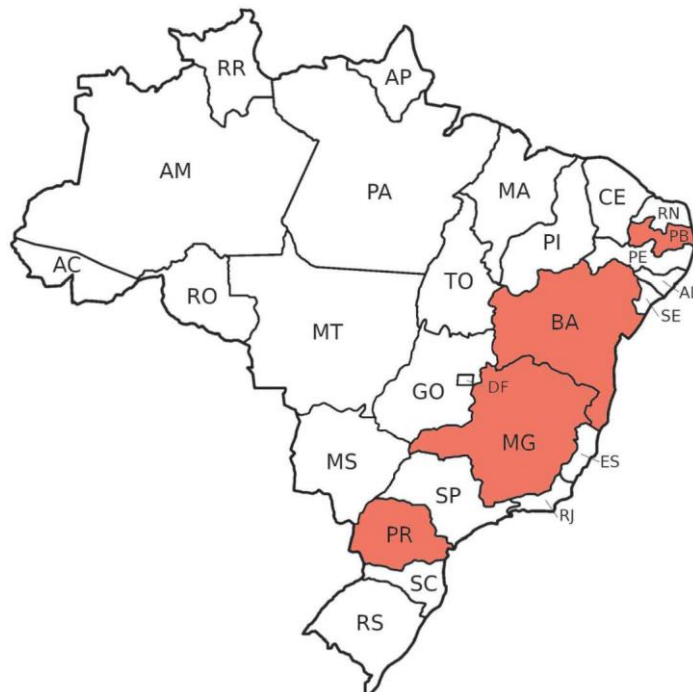
QUADRO 2: PACIENTES COM DC.

Paciente	Sexo	Idade	Dados Completos	Etnia	Local de nascimento	Bairro Residente (São Paulo - SP)	Quadro Clínico	Familiar com Chagas	Doença de Chagas	Exame Diagnóstico
6	F	87	Sim	Branca	PB	Vargem Grande	Encaminha pelo Hospital Geral do Grajaú pós cardiomegalia e derrame pleural. Apresenta insuficiência cardíaca devido isquemia e bloqueio de ramo direito. Possui hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, dislipidemia e anemia ferropriva.	Não	Sim	Sologia positiva para Chagas em 19/08/2022. Imunofluorescência indireta IgG reagente, título 40, IgM não reagente.
38	F	70	Sim	Parda	BA	Jardim Shangrilá	Acompanhamento do infarto agudo do miocárdio e realizou cirurgia de ponte de safena. Possui diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca e AVC previo.	Pai com Chagas.	Sim, há 30 anos	Exame sorológico não realizado na unidade.
67	M	49	Sim	Branco	PB	Cantinho do Céu	Refere palpitação, dispneia aos grandes esforços, edema de membros inferiores, queixa de disfagia e constipação. Possui parkinson, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença do refluxo gastroesofágico.	Não	Sim, desde 2001.	Não sabe metodo de diagnostico. Acompanhou no Dante Pazzanese até 2003.
71	F	72	Sim	Branca	PR	Santo Amaro	Encominhada devido a AVC isquêmico. Possui hipertensão arterial sistêmica, psoríase palmo plantar, artrose e dislipidemia.	Não	Sim, há 40 anos	-
89	M	76	Nao	-	MG	Jardim São Bernardo	Dor no peito ha 5 anos aos médios esforços. Possui hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus II, doença renal crônica, hiperplasia prostática benigna, gota. Já teve AVCs.	Mãe com Chagas.	Sim	Não sabe metodo de diagnostico.
90	F	58	Nao	-	BA	-	Paciente com Chagas há 30 anos. Há um ano com dor em hemitórax esquerdo e membro superior esquerdo, dor em aperto e associado aos esforços, dispneia, fraqueza associada a dor. Perda de 11kg em 1 ano por falta de appetite. Possui hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus.	Pai, mãe e irmãos com Chagas.	Sim	Sorologia positiva.

FONTE: Elaborac;ao pr6pria a partir dos dados obtidos em estudo.

A seguir, foi elaborado um mapa (FIGURA 2) para ilustrar as regiões de origem dos pacientes diagnosticados DC.

FIGURA 2: MAPA DE ORIGEM DOS PACIENTES CHAGASICOS



FONTE: Elaborado próprio a partir dos dados obtidos em estudo.

A doença de Chagas permanece uma preocupação de saúde pública no Brasil, especialmente em regiões do Norte, onde a transmissão oral e vetorial é mais frequente. Ao longo dos anos, houve um aumento na transmissão por via oral, o que ressalta a necessidade de medidas sanitárias rigorosas. Essa doença é a principal causa de mortes entre as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) no Brasil, devido ao seu impacto crônico na morbidade e mortalidade precoce¹⁶.

Ainda é necessário ressaltar que a baixa quantidade de prontuários no qual identifica pacientes com a doença pode estar relacionada às dificuldades estruturais e operacionais para o controle, como a ausência de dados confiáveis sobre sua prevalência, diagnóstico demorado e caro, falta de integração com políticas de saúde materno-infantil, impacto desproporcional em populações vulneráveis, estigma e discriminação, e pouca mobilização social e política. Além disso, a pandemia de COVID-19 afetou negativamente o

controle da DC, com redução de esforços de vigilância e aumento da morbidade e mortalidade².

Foram notadas algumas peculiaridades entre os pacientes diagnosticados com a DC (QUADRO 2). Dos 6 indivíduos, 4 estão na terceira idade, com uma média de idade de 68,8 anos. A maioria dos casos é do sexo feminino (4 pacientes dos 6 com positividade para DC). Em relação à origem étnica, apenas dados de 4 pacientes estão disponíveis, sendo que 3 são de ascendência branca e 1 de ascendência parda.

Cabe ressaltar que em estudos desenvolvidos no Brasil, existe uma prevalência de pessoas com DC sendo do sexo masculino, idosos, raça/cor da pele negra, indivíduos com baixa escolaridade e em regiões/estados brasileiros que abrangem importantes áreas endêmicas no passado¹⁷.

Nos registros médicos do Complexo de Saúde Doutor Wladimir Arruda, foi observado que os pacientes chagásicos apresentam algumas condições médicas coexistentes (TABELA 2), como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e doença renal crônica, além de complicações como acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, Doença de Parkinson e hiperplasia prostática benigna. É importante destacar que todos os 6 pacientes com DC compartilhavam a condição de hipertensão arterial sistêmica.

Nos prontuários foram observados que dois pacientes com acompanhamento cardiológico apresentaram suspeita de DC devido à presença de cardiomegalia, uma complicação frequente desta doença. Ambos foram submetidos a testes no Complexo de Saúde Doutor Wladimir Arruda, mas os resultados sorológicos foram negativos. Esses pacientes com suspeita da doença são oriundos de Minas Gerais e Rio Grande do Norte, sendo uma mulher de 58 anos e um homem de 68 anos.

Por fim, a coleta de dados para este estudo apresentou diversas dificuldades logísticas, principalmente relacionadas à disponibilidade e ao acesso aos prontuários médicos. Em primeiro lugar, apenas os prontuários dos anos de 2022 e 2023 estavam acessíveis, já que os registros anteriores a 2022 estavam armazenados em outro local, sem possibilidade de acesso. Além

disso, os prontuários não eram digitalizados, estando apenas em formato físico, o que exigia a busca manual em pastas físicas dentro do acervo, tornando o processo de coleta mais demorado e trabalhoso. Outro fator limitante foi o acesso restrito ao acervo: não era permitido o acesso livre, sendo necessário agendar data e hora para consulta. Mesmo com o agendamento, o tempo máximo permitido para permanência no acervo era de 2 horas por dia, o que reduziu ainda mais a eficiência e agilidade na obtenção dos dados necessários para o estudo. Essas restrições impactaram o tempo e a flexibilidade na coleta dos dados, exigindo uma adaptação constante para otimizar o pouco tempo disponível.

4 CONCLUSÃO

Analisando os registros dos pacientes que frequentaram consultas ambulatoriais de cardiologia nos anos de 2022 e 2023, com potencial diagnóstico para DC, observamos alguns padrões e características marcantes. Essas informações fornecem insights valiosos para o entendimento da epidemiologia, características clínicas e desafios no diagnóstico e manejo da DC em uma população específica atendida em consultas ambulatoriais de cardiologia. Além disso, destaca-se a importância da integração entre as ações de vigilância e atenção à saúde, ainda tão essenciais para nosso país, para otimizar o atendimento e promover melhores resultados de saúde para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Mendes FSNS, et al. Critical analysis of Chagas disease treatment in different countries. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2022;117:1-9.
2. Ramos Jr. AN, et al. Response to Chagas disease in Brazil: strategic milestones for achieving comprehensive health care. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2022;55:1-4.

3. Ferreira MU. Parasitologia Contemporanea. 2a ed. Sao Paulo: Grupo Editorial Nacional; 2021.
4. Nguyen T, Wassem M. Chagas Disease. 1a ed. Nova Iorque: StatPearls Publishing LLC; 2022.
5. Simoes MV, et al. Cardiomiopatia da Doença de Chagas. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2017;31(2):173-189.
6. Fio Cruz [internet]. Mecanismo de Interac o: Adesão, reconhecimento, sinalizac o e invasão. Rio de Janeiro. 2017. [Acesso em 2023 mai 05] Disponivel em:
<http://chagas.fiocruz.br/parasita/interacao/#:~:text=0%20tropismo%20de%20Trypanosoma%20cruzi,cr%C3%B4nica%20da%20doen%C3%A7a%20de%20Chagas>.
7. Argolo AM, Felix M, Pacheco R, Costa J. Doença de Chagas e seus Principais Vetores. 1a ed. Rio de Janeiro: Imperial Novo Milenio; 2008.
8. Ministerio da Saude [internet]. Doença de Chagas. Brasil: 2005. [acesso em 2023 mai 04] Disponivel em:
<https://bvsmis.saude.gov.br/doenca-de-chagas-10/>.
9. World Health Organization [internet]. Global distribution of cases of Chagas disease, based on official estimates, 2018. [acesso em 2023 abr 10] Disponivel em:
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ntds/chagas-disease/chagas-2018-cases.pdf?sfvrsn=f4e94b3b_2
10. Ministerio da Saude [internet]. Boletim Epidemiológico: Doença de Chagas. Brasil: 2021. [acesso em 2023 mar 15] Disponivel em:
https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf.
11. Ribeiro ALP, Rocha MOC. Forma indeterminada da do ncia de Chagas: considerac oes acerca do diagnóstico e do prognóstico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1998;31(3):301-314.
12. Fio Cruz [internet]. Do ncia de Chagas no calendario mundial da Saude. Brasil; 2019. [acesso em 2023 abr 6] Disponivel em:
<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=3300&sid=32>

13. Organização Pan-Americana da Saúde [internet]. OPAS: 70% das pessoas com Chagas não sabem que estão infectadas. Brasil: 2021. [acesso em 2023 abr 10] Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2021-opas-70-das-pessoas-com-chagas-nao-sabem-que-estao-infectadas>.
14. Dias JCP, Coura JR. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. 20a ed. Rio de Janeiro: Editora Fio Cruz; 1997.
15. Gomez LJ, et al. Stigma, participation restriction and mental distress in patients affected by leprosy, cutaneous leishmaniasis and Chagas disease: a pilot study in two co-endemic regions of eastern Colombia. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2020;114(7):476-482.
16. Sousa AS, Vermeij D, Ramos AN, Luquetti AO. Chagas Disease. The Lancet. 2024;403(10422):203-218.
17. Melo FRM, Castro MC, Wernerck GL. Levels and trends in Chagas disease-related mortality in Brazil, 2000-2019. Acta Tropica. 2021;220:105948. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.105948
18. Aiello VD, Campos FPF. Chronic Chagas cardiomyopathy. Autopsy and Case Reports. 2015;5(3):7-9.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “ATIVIDADE FÍSICA EM PESSOAS COM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA” realizado pela aluna Gabriela Moraes do Nascimento, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Assinatura do Orientador do Trabalho

Gabriela Moraes do Nascimento

**ATIVIDADE FÍSICA EM PESSOAS COM TRANSTORNO DE
ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

São Paulo

2024

ATIVIDADE FÍSICA EM PESSOAS COM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

São Paulo

2024

ATIVIDADE FÍSICA EM PESSOAS COM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Orientador

Profa. Dra. Ana Paula Ribeiro

Avaliador

Prof. Dr. Fernando Hess Câmara Melo

Avaliador

Conceito Final

Gabriela Moraes do Nascimento, Lucas Melo Neves. *ATIVIDADE FÍSICA EM PESSOAS COM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um transtorno mental, relacionado a experiências traumáticas considerando: (i) situações a exposição a episódio concreto ou ameaça de morte; (ii) sintomas intrusivos associados ao evento traumático; (iii) evitação persistente de estímulos associados ao evento traumático, começando após a ocorrência do evento; (iv) alterações negativas em cognições e no humor associadas ao evento traumático começando ou piorando depois da ocorrência de tal evento; (v) alterações marcantes na excitação e na reatividade associadas ao evento traumático, começando ou piorando após o evento. O TEPT é especialmente prevalente em veteranos de guerra e sobreviventes de eventos traumáticos, resultando em elevados custos sociais e econômicos. Os tratamentos convencionais apresentam limitações devido à resistência dos sintomas e barreiras de acesso, evidenciando a necessidade de abordagens complementares. A atividade física emerge como uma intervenção promissora, com estudos indicando sua eficácia na redução dos sintomas de TEPT e na melhora do bem-estar geral. O objetivo da presente proposta foi revisar a literatura sobre o impacto da atividade física no manejo do TEPT, destacando os benefícios das modalidades de exercício como alternativas práticas e acessíveis, contribuindo para a prática clínica e para a qualidade de vida dos pacientes. **METODOLOGIA:** Este estudo trata-se de uma revisão de literatura realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science, utilizando descritores relacionados ao TEPT e atividade física: "Post-Traumatic Stress Disorder", "Physical Activity", "Exercise" e "Control Group". As etapas envolveram uma busca abrangente, seleção e extração de dados por revisores independentes, considerando achados sobre a eficácia da atividade física no manejo do TEPT. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Um total de 34 estudos foram incluídos, com predominância de publicação entre os anos 2024 e 2021, totalizaram 528.513 pacientes. A ferramenta mais utilizada para avaliação de sintomas de TEPT foi a Escala de Transtorno de Estresse Pós-Traumático para o DSM-V (CAPS-5). Em resumo, os estudos indicaram que a atividade física, em suas diversas modalidades e atividades, contribui significativamente para a redução dos sintomas de TEPT. Modalidades como exercícios aeróbicos, yoga e treinamento resistido mostraram-se eficazes na melhoria do bem-estar, qualidade de vida e integração social dos pacientes. Observou-se que a intensidade dos exercícios e a personalização da atividade física desempenham papéis importantes no manejo do TEPT, sendo necessário adaptar as intervenções de acordo com o perfil de cada paciente. A análise sugere que a atividade física pode ser uma intervenção complementar valiosa, oferecendo benefícios significativos para o manejo dos sintomas e promovendo uma melhor qualidade de vida aos pacientes com TEPT. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a atividade física é uma intervenção complementar promissora para o manejo do TEPT, oferecendo uma abordagem prática e acessível para a melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes. Futuros estudos devem investigar a melhor forma de personalizar as intervenções e explorar as diferenças entre atividades físicas realizadas em grupo e individualmente para melhorar os benefícios terapêuticos.

Palavras-chave: Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Atividade Física. Intervenção Não Farmacológica. Qualidade de Vida.

ABSTRACT

BACKGROUND: Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a mental disorder related to traumatic experiences, considering: (i) situations involving exposure to actual or threatened death; (ii) intrusive symptoms associated with the traumatic event; (iii) persistent avoidance of stimuli associated with the traumatic event, beginning after the event's occurrence; (iv) negative alterations in cognitions and mood associated with the traumatic event, starting or worsening after the event's occurrence; (v) significant changes in arousal and reactivity associated with the traumatic event, starting or worsening after the event. PTSD is particularly prevalent among war veterans and survivors of traumatic events, resulting in high social and economic costs. Conventional treatments present limitations due to symptom resistance and access barriers, highlighting the need for complementary approaches. Physical activity emerges as a promising intervention, with studies indicating its effectiveness in reducing PTSD symptoms and improving overall well-being. The present proposal aimed to review the literature on the impact of physical activity in managing PTSD, highlighting the benefits of exercise modalities as practical and accessible alternatives, contributing to clinical practice and the quality of life of patients. **METHODOLOGY:** This study is a literature review conducted in the PubMed, Embase, and Web of Science databases, using descriptors related to PTSD and physical activity: "Post-Traumatic Stress Disorder," "Physical Activity," "Exercise," and "Control Group." The steps involved a comprehensive search, selection, and data extraction by independent reviewers, considering findings on the effectiveness of physical activity in managing PTSD. **RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 34 studies were included, predominantly published between 2024 and 2021, with a combined total of 528,513 patients. The most commonly used tool for assessing PTSD symptoms was the PTSD Checklist for DSM-5 (CAPS-5). In summary, the studies indicated that physical activity, in its various modalities and practices, significantly contributes to reducing PTSD symptoms. Modalities such as aerobic exercises, yoga, and resistance training proved effective in improving patients' well-being, quality of life, and social integration. It was observed that exercise intensity and the personalization of physical activity play essential roles in managing PTSD, making it necessary to adapt interventions according to each patient's profile. The analysis suggests that physical activity can be a valuable complementary intervention, offering significant benefits for symptom management and promoting a better quality of life for patients with PTSD. **CONCLUSION:** It is concluded that physical activity is a promising complementary intervention for managing PTSD, offering a practical and accessible approach to improving symptoms and the quality of life of patients. Future studies should investigate the best ways to personalize interventions and explore differences between group and individual physical activities to enhance therapeutic benefits.

Keywords: Post-Traumatic Stress Disorder. Physical Activity. Non-Pharmacological Intervention. Quality of Life.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. METODOLOGIA.....	12
2.1. Pesquisa e seleção de estudos	12
2.2. Critérios de seleção.....	13
2.3. Medidas de interesse.....	13
2.4. Extração dos dados.....	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
5. REFERÊNCIAS	23

ATIVIDADE FÍSICA EM PESSOAS COM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

PHYSICAL ACTIVITY IN PEOPLE WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER: A LITERATURE REVIEW

NASCIMENTO, Gabriela Morais¹

NEVES, Lucas Melo²

RESUMO

O transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um transtorno mental, relacionado a experiências traumáticas considerando: (i) situações a exposição a episódio concreto ou ameaça de morte; (ii) sintomas intrusivos associados ao evento traumático; (iii) evitação persistente de estímulos associados ao evento traumático, começando após a ocorrência do evento; (iv) alterações negativas em cognições e no humor associadas ao evento traumático começando ou piorando depois da ocorrência de tal evento; (v) alterações marcantes na excitação e na reatividade associadas ao evento traumático, começando ou piorando após o evento. O TEPT é especialmente prevalente em veteranos de guerra e sobreviventes de eventos traumáticos, resultando em elevados custos sociais e econômicos. Os tratamentos convencionais apresentam limitações devido à resistência dos sintomas e barreiras de acesso, evidenciando a necessidade de abordagens complementares. A atividade física emerge como uma intervenção promissora, com estudos indicando sua eficácia na redução dos sintomas de TEPT e na melhora do bem-estar geral. O objetivo da presente proposta foi revisar a literatura sobre o impacto da atividade física no manejo do TEPT, destacando os benefícios das modalidades de exercício como alternativas práticas e acessíveis, contribuindo para a prática clínica e para a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science, utilizando descritores relacionados ao TEPT e atividade física: "Post-Traumatic Stress Disorder", "Physical Activity", "Exercise" e "Control Group". As etapas envolveram uma busca abrangente, seleção e extração de dados por revisores independentes, considerando achados sobre a eficácia da atividade física no manejo do TEPT. Um total de 34 estudos foram incluídos, com predominância de publicação entre os anos 2024 e 2021, totalizaram 528.513 pacientes. A ferramenta mais utilizada para avaliação de sintomas de TEPT foi a Escala de Transtorno de Estresse Pós-Traumático para o DSM-V (CAPS-5). Em resumo, os estudos indicaram que a atividade física, em suas diversas modalidades e atividades, contribui significativamente para a redução dos sintomas de TEPT. Modalidades como exercícios aeróbicos, yoga e treinamento resistido mostraram-se eficazes na melhoria do bem-estar, qualidade de vida e integração social dos pacientes. Observou-se que a intensidade dos exercícios e a personalização da atividade física desempenham papéis importantes no manejo do TEPT, sendo necessário adaptar as intervenções de acordo com o perfil de cada paciente. A análise

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. gvn1@estudante.unisa.br

² Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – lmneves@prof.unisa.br

sugere que a atividade física pode ser uma intervenção complementar valiosa, oferecendo benefícios significativos para o manejo dos sintomas e promovendo uma melhor qualidade de vida aos pacientes com TEPT. Conclui-se que a atividade física é uma intervenção complementar promissora para o manejo do TEPT, oferecendo uma abordagem prática e acessível para a melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes. Futuros estudos devem investigar a melhor forma de personalizar as intervenções e explorar as diferenças entre atividades físicas realizadas em grupo e individualmente para melhorar os benefícios terapêuticos.

Palavras-chave: Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Atividade Física. Intervenção Não Farmacológica. Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a mental condition resulting from traumatic experiences, such as violence and natural disasters, which negatively affects individuals' quality of life. It is particularly prevalent among war veterans and survivors of traumatic events, leading to high social and economic costs. Conventional treatments have limitations due to symptom resistance and barriers to access, highlighting the need for complementary approaches. Physical activity emerges as a promising intervention, with studies indicating its effectiveness in reducing PTSD symptoms and improving well-being. This study aimed to review the literature on the impact of physical activity in managing PTSD, highlighting the benefits of exercise modalities as practical and accessible alternatives, contributing to clinical practice and enhancing patients' quality of life. A literature review was conducted using the PubMed, Embase, and Web of Science databases, employing descriptors related to PTSD and physical activity, such as "Post-Traumatic Stress Disorder," "Physical Activity," "Exercise," and "Control Group." The search involved data selection and extraction by independent reviewers, considering findings on the effectiveness of physical activity in managing PTSD. The results indicate that physical activity significantly contributes to reducing PTSD symptoms, with modalities such as aerobic exercise, yoga, and resistance training proving effective in improving well-being and social integration of patients. It was observed that exercise intensity and personalized interventions are crucial for the adequate management of PTSD, requiring the adaptation of activities according to patient profiles. It is concluded that physical activity is a promising and accessible complementary intervention for managing PTSD, and future studies should explore ways to personalize interventions and compare the benefits of group and individual activities.

Keywords: Post-Traumatic Stress Disorder. Physical Activity. Non-Pharmacological Intervention. Quality of Life.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma condição mental grave que surge como consequência de experiências traumáticas, como violência, acidentes graves, desastres naturais ou conflitos bélicos¹. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o TEPT é caracterizado pela revivência do trauma, evitação de gatilhos e constante tensão emocional, o que pode afetar profundamente a vida das pessoas, levando à irritabilidade e insônia¹. Além disso, o impacto negativo do TEPT na qualidade de vida dos indivíduos é significativo, afetando tanto a saúde física quanto o bem-estar psicológico, especialmente em veteranos militares^{1,2}. Essa condição está frequentemente associada a comorbidades, como depressão, ansiedade e dor crônica, e pode prejudicar os relacionamentos interpessoais e a capacidade de manter atividades cotidianas, como trabalho e estudos^{1,3}.

Muitos pacientes encontram barreiras ao acesso à saúde mental, como o estigma e dificuldades de adesão a intervenções convencionais. Embora as terapias tradicionais, como a terapia cognitivo-comportamental e a farmacoterapia, tenham demonstrado eficácia no tratamento do TEPT, essas limitações evidenciam a necessidade de novas abordagens que sejam mais acessíveis e melhor aceitas pelos pacientes^{2,4,5}. A prevalência do TEPT é particularmente elevada em populações como veteranos de guerra, entre os quais a taxa pode chegar a 20,9%, e sobreviventes de desastres naturais, com uma prevalência de 7,8% entre aqueles que passaram por eventos traumáticos^{6,7}. Esses dados reforçam a importância de intervenções eficazes e acessíveis para diferentes grupos populacionais⁸. Adicionalmente, os sintomas do TEPT muitas vezes se mostram resistentes aos tratamentos convencionais, destacando a necessidade de estratégias complementares⁹.

O exercício físico tem se mostrado uma intervenção não farmacológica com resultados promissores na redução dos sintomas de pessoas com TEPT^{4,8}. Jadhakhan et al.⁸ (2022) destacam a importância incorporação do exercício físico como uma intervenção significativa no tratamento do TEPT, demonstrando sua capacidade de promover efeitos positivos em múltiplas dimensões da saúde mental. De fato, estudos recentes sugerem que a atividade física pode contribuir para a redução dos sintomas de TEPT, proporcionando melhora na regulação emocional, na qualidade do sono e no nível geral de bem-estar^{10,11}. McGranahan et al.⁷ (2021) observaram uma melhora significativa na qualidade do sono em veteranos com TEPT

que participaram de um programa de exercícios aeróbicos, enquanto Goldsmith et al.⁶ (2020) destacaram os benefícios do yoga na regulação emocional de sobreviventes de traumas. Diferentes modalidades de exercício, como o treinamento aeróbico, yoga, alongamento com respiração profunda e atividades de resistência, têm se mostrado benéficas para pacientes com TEPT, promovendo efeitos fisiológicos e psicológicos positivos.^{12,13,14}

Considerando tais evidências, a realização de um estudo que forneça uma revisão abrangente sobre o impacto da atividade física no manejo do TEPT se faz relevante, podendo este elencar as principais características dos estudos considerando período de publicação, número de sujeitos incluídos, principais ferramentas de avaliação relacionada ao TEPT utilizada, principais ferramentas de avaliação de atividade física e tipo de exercício realizado. Adicionalmente, esta revisão também se propõe a sumarizar os principais benefícios verificados bem como as formas de exercícios mais utilizados em indivíduos com TEPT. Tal proposta, contribuirá para consolidar tal intervenção não farmacológicas como alternativas práticas e acessíveis ao tratamento do TEPT, o que podem contribuir para a prática clínica, o que pode resultarem redução reduzir os custos sociais e econômicos associados ao TEPT.

2. METODOLOGIA

2.1. Pesquisa e seleção de estudos

Foi utilizado três bases de dados online: *Embase*, *Web of Science* e *PubMed*, para busca de estudos observacionais e experimentais que investigassem a prática de atividade física (atividade física diária em qualquer intensidade) em pessoas com TEPT. A busca utilizou a estratégia PICO, considerando os seguintes termos:

População (P): Pessoas com Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT). Foram utilizados os termos em inglês como "*Post-Traumatic Stress Disorder*", "*PTSD*", "*Post Traumatic Stress*", entre outros sinônimos e variações para garantir uma busca ampla.

Intervenção (I): Atividade física. Foram incluídos termos como "*Physical Activity*", "*Activities, Physical*", "*Activity, Physical*" para abranger diferentes tipos de atividades físicas relacionadas ao estudo.

Comparação (C): Grupo controle. Utilizamos os termos "*Control Group*" e suas variações, como "*Groups, Control*", para identificar estudos com grupos comparativos, que poderiam fornecer uma análise mais robusta dos efeitos das intervenções.

Desfechos (O): Embora não tenha sido explicitamente listado como parte da estratégia de busca, os principais desfechos de interesse foram a redução dos sintomas de TEPT, incluindo melhora na regulação emocional, qualidade do sono, diminuição da ansiedade e outros indicadores de bem-estar.

Para elaborar a estratégia de busca, foram utilizados operadores booleanos ("*AND*", "*OR*") para restringir ou ampliar as buscas. A pesquisa foi realizada sem restrição de período de indexação, e o idioma escolhido foi o inglês para garantir a abrangência dos estudos internacionais relevantes.

2.2. Critérios de seleção

Para selecionar os estudos incluídos nesta revisão, foram estabelecidos critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados em inglês, sem restrição de período de indexação, desde que fossem estudos observacionais ou experimentais, envolvendo atividade física e pessoas com TEPT.

2.3. Medidas de interesse

O desfecho de interesse da presente revisão foi atividade física (habitual ou de intervenção) e escalas de sintomas de TEPT.

2.4. Extração dos dados

Dois revisores independentes (GMN, LMN) utilizaram um formulário padronizado, criado no Microsoft Excel para extração dos dados. As informações coletadas consistiam em: título do estudo, número de grupos, número de sujeitos de sujeitos, ferramentas para avaliação de TEPT, ferramentas para avaliação de atividade física e intervenção com exercícios realizados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial identificou 4.465 estudos (*Embase* - n=1738; *Web of Science* - n=1.230; *Pubmed* - n=1.497). Após a eliminação dos artigos duplicados (n=1.222),

revisamos 3.243 artigos por título e resumo. As etapas mencionadas anteriormente foram detalhadas no fluxograma 1.

Na etapa de triagem, aplicou-se um filtro baseado nos critérios de exclusão estabelecidos. Primeiramente, 716 artigos foram excluídos devido ao critério de "tipo de estudo", ou seja, artigos que não se enquadravam nos métodos metodológicos de interesse desta revisão. Esses artigos incluíam principalmente estudos qualitativos, artigos editoriais, cartas ao editor, e outros tipos de publicação que não apresentavam dados observacionais ou experimentais relevantes para a análise quantitativa do impacto da atividade física no manejo do TEPT. Foram excluídos também estudos descritivos que não ofereciam uma análise detalhada dos efeitos da intervenção de atividade física.

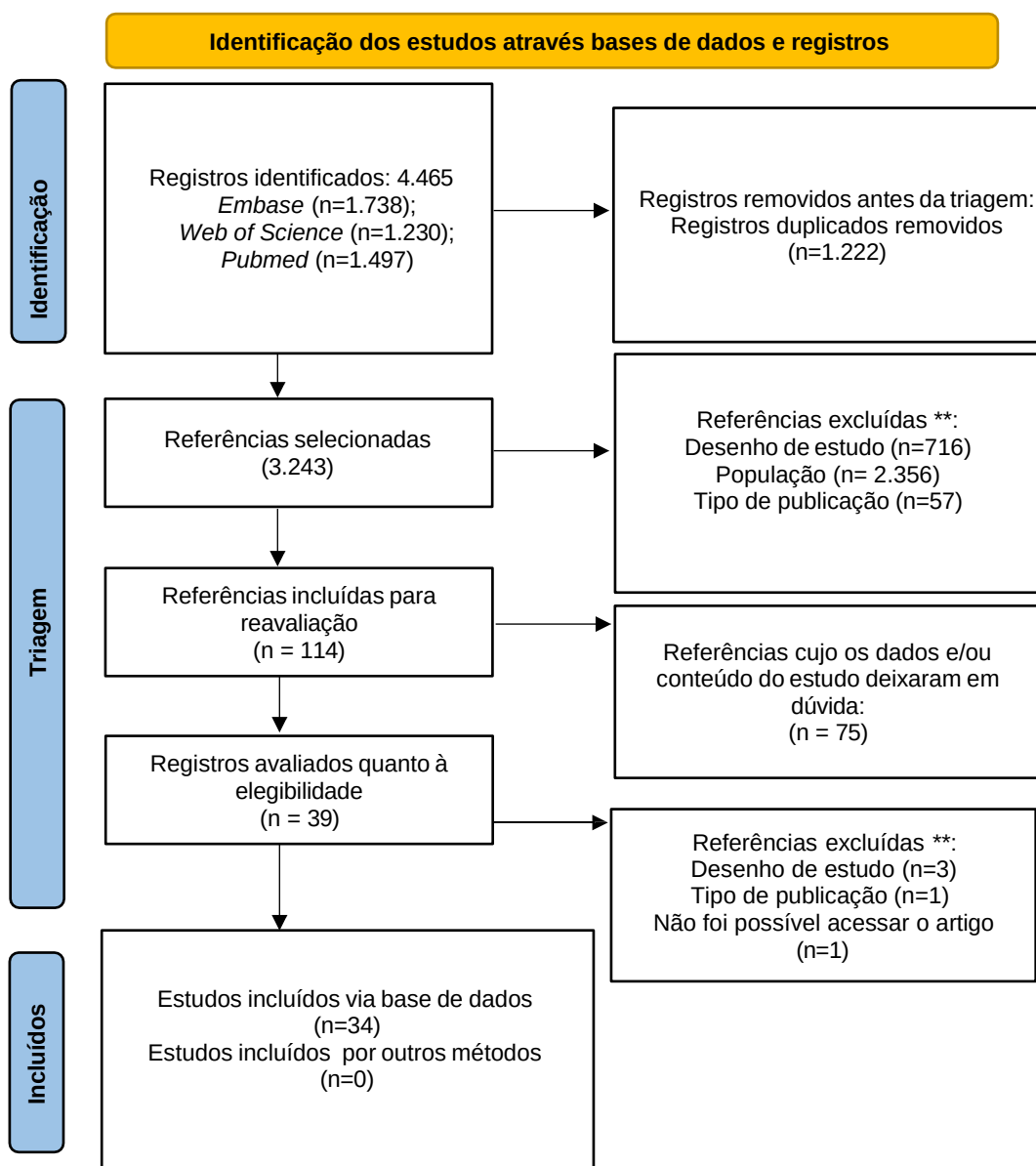
Em seguida, um total de 2.356 artigos foram excluídos com base no critério de "população". Esses estudos não focavam diretamente em indivíduos com TEPT e incluíam populações que não correspondiam ao escopo da pesquisa. Por exemplo, muitos dos artigos tratavam de estudos conduzidos em animais (como ratos, camundongos, equinos, porcos e outros) e não em seres humanos, o que impedia a aplicabilidade dos achados à população-alvo desta revisão sistemática. Além disso, outros artigos investigavam condições traumáticas não relacionadas ao TEPT, como traumas ortopédicos e outros tipos de lesões físicas, que não eram o foco desta revisão.

Além disso, 57 artigos foram excluídos com base no critério de "desenho de estudo". Nesse caso, foram removidos estudos que utilizavam modelos de estudo inadequados para responder à questão da revisão, como estudos de caso, séries de casos e estudos transversais que não ofereciam um grupo controle ou um desenho confiável que pudesse contribuir significativamente para a análise da eficácia da atividade física no manejo do TEPT. Esses estudos não forneciam a qualidade metodológica necessária para avaliar as relações de causa e efeito, especialmente em comparação a ensaios clínicos randomizados ou estudos de coorte.

Finalmente, 114 artigos permaneceram e foram submetidos a uma leitura completa para uma avaliação mais aprofundada da elegibilidade, o que resultou na exclusão de 75 estudos adicionais que não forneciam dados considerando os critérios desta revisão.

Dos 39 artigos avaliados criteriosamente quanto à elegibilidade, 3 foram excluídos devido ao "desenho de estudo", onde dentro do estudo foi informado que se

tratava de uma revisão, assim como 1 em “tipo de estudo” e por 1 em “não foi possível acessar o artigo” no qual não foi divulgado na íntegra, integralmente. Isso resultou em 34 artigos incluídos na revisão,¹²⁻⁴⁵ atendendo a todos os critérios de qualidade e aplicabilidade estabelecidos.



Fluxograma 1 – Flowchart seleção dos estudos.

Na Tabela 1, apresentamos os estudos incluídos nesta revisão. Pode-se destacar os artigos que exploram o impacto da atividade física em pessoas com TEPT, oferecendo detalhes sobre os anos de publicação, as ferramentas de avaliação dos sintomas de TEPT e da atividade física, bem como a caracterização da amostra e das

intervenções realizadas. Essa análise prévia é essencial para compreender como a atividade física tem sido abordada como uma estratégia terapêutica complementar ao tratamento do TEPT, destacando tanto a diversidade metodológica quanto os principais achados sobre os benefícios das atividades físicas.

	Nº DE SUJEITOS	*FERRAMENTA AVALIAÇÃO TEPT	FERRAMENTAS AVALIAÇÃO AF/INDICADOR DE INTENSIDADE DE EXERCÍCIO	EXERCÍCIOS REALIZADOS
Adams et al. 2022 ¹⁵	3.875	PCL-5	Questionário GLTEQ	Exercício aeróbico
Crombie et al. 2018 ³⁵	24	Diagnóstico clínico de PTSD	Escala de Borg e FC	Exercício aeróbico
Crombie et al. 2021 ¹⁸	35	PCL-5	Escala de Borg e FC	Exercício aeróbico
Crombie et al. 2023 ³⁸	61	CAPS	FC	Exercício aeróbico
D'Souza et al. 2022 ²⁷	24	CAPS	Força - CVM	Exercício isométrico
Fetzner et al. 2015 ¹⁹	33	PCL-5	Escala de Borg e FC	Exercício aeróbico
Goldstein et al. 2018 ⁴³	47	PCL-5	Questionário GLTEQ e <i>Leisure Score Index</i>	Exercício integrativo (aeróbico, resistência, <i>mindfulness</i>)
Gordon et al. 2008 ⁴⁰	82	HTQ	Frequência de sessões e participação em grupos.	Técnicas de mente-corpo (meditação, biofeedback, movimento)
Gordon et al. 2004 ⁴¹	139	<i>PTSD Reaction Index</i>	Não reportado	Técnicas mente-corpo (meditação, <i>biofeedback</i> , respiração)
Harte et al. 2015 ²⁰	108	PCL-5, BDI-II	Escala de Borg e FC	Exercícios de intensidade leve, moderada e vigorosa
Hall et al. 2020 ³³	54	PCL-5	Frequência de sessões e adesão ao programa	Exercício de Resistencia e força
Hall et al. 2018 ³⁹	54	PCL-5	Frequência de sessões e adesão ao programa supervisionado.	Exercício multicomponente
Hall et al. 2020 ⁴⁴	54	CAPS	Teste 6 minutos	Exercício multicomponente
Iob et al. 2023. ³⁶	468.000	PCL-C	AF por acelerômetros	Exercícios de intensidade leve, moderada e vigorosa
Klaeth et al. 2024 ¹²	35	PSS-I, MINI Plus 5.0	Relato autorrelatado da adesão ao programa de exercícios	<i>Prolonged Exposure</i> , EMDR, atividade física moderada.
Kim et al. 2012 ³⁰	33	PCL-C	Não reportado	Alongamento e exercícios de respiração profunda
Lang et al. 2021 ¹⁴	192	CAPS, PCL-5	Frequência da prática de yoga, observações durante as sessões	Yoga, exercícios não aeróbicos
Leardmann et al. 2011 ³⁴	38.883	PCL-C	Questionário do <i>National Health Interview Survey</i> de 2001	Treinamento de força, atividade física vigorosa e atividade física moderada/leve
Lüder et al. 2023 ³¹	68	HTQ	Relato da frequência das sessões e escala de intensidade percebida	Exercício aeróbico

Mehling et al. 2018 ¹³	47	CAPS	Five-Facet (MAIA)	Yoga, exercícios aeróbicos e resistência
Nilsson et al. 2021 ³²	455	HTQ	Exercise Vital Sign	Exercício aeróbico
Nordbrandt et al. 2015 ⁴²	310	HTQ	Não relatado	BBAT
Pebole et al. 2019 ²⁸	45	PCL-5	FC	Exercício multicomponente
Peltzer et al. 2019 ²⁵	15.201	HTQ	Questionário - GPAQ	Atividade física geral (baixa, moderada e alta intensidade).
Rhodes et al. 2016 ⁴⁵	49	CAPS	Não reportado	Yoga
Rosenbaum et al. 2011 ²²	80	PCL-5	Frequência e duração das sessões (diário de exercícios)	Exercícios com resistência e caminhada
Schoofs et al. 2024 ²⁶	40	CAPS-5, PCL-5	Questionário – IPAQ	Treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e baixa intensidade (LIT)
Shors et al. 2018 ²⁹	105	PSS-I, PCL-5	Frequência das sessões	Meditação combinada com exercícios aeróbicos (corrida leve)
Speer et al. 2020 ¹⁶	8	CAPS	FC	Sessão de boxe de alta intensidade
Shivakumar et al. 2017 ²³	16	PCL-5,CAPS	Escala de Borg	Exercício aeróbico
Özümerzifon et al. 2022 ²⁴	45	PCL-5	Feedback observacional	Dança/movimento criativo
Voorendonk et al. 2023 ¹⁷	119	PCL-5,CAPS	Frequência e duração do exercício	Atividades físicas diárias de intensidade moderada
Voorendonk et al. 2022 ²¹	120	CAPS,PCL-5	Frequência e duração do exercício	Atividades físicas de intensidade moderada
Young-McCaughan et al. 2022 ³⁷	72	PCL-S	Frequência de sessões	Exercício aeróbico

***Legendas:** BBAT (Terapia de Conscientização Corporal Básica); BDI-II (*Beck Depression Inventory-II*); CAPS (*Clinician-Administered PTSD Scale*); CVM (Contação Voluntária Máxima); Exercício multicomponente (combinação de exercício de força, resistência, equilíbrio e flexibilidade); FC (Frequência cardíaca); GLTEQ (*Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire*); HTQ (*Harvard Trauma Questionnaire*); MAIA (*Mindfulness Questionnaire, Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness*); PCL-5 (*PTSD Checklist for DSM-5*); PCL-C (*PTSD Checklist Civilian*); PCL-S (*PTSD Checklist—Stressor-Specific Version*); PSS-I (*PTSD Symptom Scale Interview*); Questionário GPAQ (*General Physical Activity Questionnaire*); Questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*); Teste de 6 minutos (Teste De Caminhada De 6 Minutos).

Os estudos apresentados abrangem um período significativo, entre os anos de 2004 e 2024, evidenciando o crescente interesse da comunidade científica sobre o tema e a evolução dos métodos de avaliação e das intervenções propostas. A maioria dos estudos destaca o potencial das atividades físicas como estratégias terapêuticas complementares. Geograficamente, os estudos foram conduzidos em diferentes regiões: cinco estudos nos Estados Unidos, três na Europa, e um na África do Sul, entre outros, ressaltando a relevância global da investigação sobre intervenções de atividade física para o TEPT ^{10, 18, 22, 27, 34}.

Em relação ao tamanho da amostra, há uma ampla variação entre os estudos, desde amostras pequenas, como 8 participantes ¹⁶, até grandes estudos com milhares de sujeitos, como Adams et al. ¹⁵ (2022), com 3.875 participantes. Essa diversidade nas amostras permite observar diferentes contextos de aplicação e relevância dos achados, destacando os desafios e benefícios das intervenções em escalas distintas. Quanto às ferramentas de avaliação do TEPT, a *PTSD Checklist* (PCL) foi a mais comumente utilizada em múltiplos estudos para mensurar a gravidade dos sintomas de TEPT, sendo utilizada para rastrear a presença e a gravidade dos sintomas de maneira prática e acessível, como evidenciado nos estudos de Voorendonk et al. ²¹ (2022) e Peltzer et al. ²⁵ (2019). A PCL, por ser um questionário autorrelatado, permite uma avaliação prática dos sintomas, enquanto a *Clinician-Administered PTSD Scale* (CAPS), também amplamente utilizada, é considerada um padrão-ouro devido à sua solidez na avaliação de frequência e intensidade dos sintomas ^{13, 16, 21}. A CAPS, por ser uma entrevista estruturada, possibilita uma avaliação detalhada e objetivada dos sintomas. Além disso, a escolha de diferentes ferramentas de avaliação, como o *Harvard Trauma Questionnaire* (HTQ) usado em estudos com refugiados e populações expostas a tortura, e a CAPS em veteranos militares, permitiu uma análise contextualizada das particularidades de cada população, proporcionando uma visão ampla e robusta dos efeitos das intervenções sobre diferentes aspectos do TEPT ^{23,45}. Quanto à avaliação da atividade física, as metodologias variaram desde autorrelatados até medições objetivas, como frequência cardíaca e variabilidade de frequência cardíaca (HRV). Autorrelatados, como questionários de frequência e intensidade do exercício, permitem captar

a experiência subjetiva dos participantes, enquanto medições objetivas, como HRV, fornecem dados fisiológicos que ajudam a quantificar a resposta física ao exercício ^{12, 15, 16}. Essas diferentes abordagens permitem um entendimento mais profundo dos efeitos fisiológicos, como a resposta cardiovascular e hormonal, e dos efeitos subjetivos, como a percepção de bem-estar e redução do estresse dos exercícios físicos nos participantes. Estudos como os de Speer et al. ¹⁶ (2020) utilizaram medições fisiológicas, enquanto outros optaram por relatórios de aderência e frequência de sessões, como forma de captar a experiência individual dos sujeitos, enriquecendo a análise qualitativa e quantitativa dos efeitos.

Em relação aos exercícios realizados, as intervenções variaram amplamente, incluindo modalidades como yoga, corrida, caminhada, treinamento de força, atividades aeróbicas e práticas de resistência. A diversidade de exercícios reflete a busca por identificar qual modalidade é mais eficaz para reduzir os sintomas de TEPT. Yoga, por exemplo, foi frequentemente usado, sendo considerado benéfico para melhorar a consciência corporal e promover relaxamento ^{13, 14, 45}. Outras práticas, como exercícios aeróbicos combinados com técnicas de *mindfulness*, mostraram eficácia na melhora do bem-estar emocional e na redução dos sintomas de ansiedade e depressão associados ao TEPT ^{31,42}. A combinação de diferentes modalidades também foi destacada, como visto em Shors et al. ²⁹ (2018) onde meditação e corrida leve foram combinadas, sugerindo que práticas multifacetadas podem ser especialmente eficazes para lidar com os sintomas complexos do TEPT.

Os artigos analisados nesta revisão sobre o impacto da atividade física no manejo do TEPT mostram, de forma geral, que a atividade física pode ser uma ferramenta promissora para complementar os tratamentos tradicionais, como psicoterapia e farmacoterapia. A maioria dos estudos demonstrou que o exercício físico, tanto aeróbico quanto modalidades específicas, como yoga e meditação, apresentou resultados positivos na redução dos sintomas de TEPT, especialmente em aspectos como regulação emocional, qualidade do sono e redução de sintomas de hiperexcitação e reexperiência ^{10,14,19}.

O exercício aeróbico foi amplamente estudado e frequentemente associado à melhora dos sintomas de TEPT, destacando-se a capacidade de reduzir a hiperexcitação e melhorar a qualidade do sono ^{18, 33}. Em particular, os exercícios de intensidade moderada mostraram ser eficazes para reduzir a percepção cognitiva de ameaça e melhorar a qualidade de vida dos participantes. Modalidades como a

meditação combinada com exercícios aeróbicos, como no *MAP Training*, indicaram uma redução significativa dos sintomas de TEPT, além de aumentos nos níveis de autoestima dos participantes, sugerindo um efeito sinérgico quando combinados ²⁹.

Por outro lado, os exercícios vigorosos apresentaram resultados variados. Alguns estudos, como o de Speer et al. ¹⁶ (2020), sugeriram que a alta intensidade do exercício físico pode resultar em uma recuperação inadequada do sistema nervoso autônomo em pacientes com TEPT, o que limita os benefícios desta modalidade. Em contrapartida, outros estudos, como o de Harte et al. ²⁰ (2015) indicaram que exercícios de alta intensidade podem ser mais eficazes para reduzir a hiperexcitação, destacando a complexidade da resposta ao exercício físico em indivíduos com TEPT.

Yoga e atividades de *mindfulness* emergiram como abordagens promissoras, particularmente para indivíduos que enfrentam dificuldades com as modalidades tradicionais de exercício aeróbico. Estudos como os de Lang et al. ¹⁴ (2021) e Mehling et al. ¹³ (2018) mostraram que o yoga contribui não apenas para a redução dos sintomas de TEPT, mas também para o aumento da consciência corporal e da regulação emocional, beneficiando principalmente a capacidade de enfrentamento de situações desconfortáveis e de manejo do estresse psicológico. Essas práticas parecem proporcionar um ambiente seguro e de baixo impacto, permitindo aos pacientes enfrentarem seus sintomas de maneira mais gradual e controlada.

Uma observação importante é que, apesar dos efeitos positivos da atividade física no manejo do TEPT, muitos estudos relataram limitações significativas. A maioria das pesquisas apresenta amostras relativamente pequenas e ausência de grupos controle adequados, o que limita a generalização dos resultados ^{23,26}. Além disso, as dificuldades na adesão aos programas de exercício físico, devido a comorbidades ou problemas de saúde dos participantes, foram mencionadas como desafios críticos, afetando a continuidade e eficácia dos programas propostos ²².

Outro ponto de divergência entre os estudos foi a intensidade dos exercícios e sua relação com os sintomas de TEPT. Enquanto alguns autores sugerem que exercícios de alta intensidade podem ser benéficos, principalmente na redução de sintomas de hiperexcitação, outros indicam que atividades de menor intensidade são mais seguras e eficazes para evitar uma exacerbação dos sintomas ^{16,20}. Esses achados sugerem que a personalização da intensidade do exercício físico é fundamental, levando em consideração a condição individual do paciente e sua capacidade de recuperação.

Além disso, o contexto dos estudos variou consideravelmente, com alguns focando em populações específicas, como veteranos militares, refugiados, sobreviventes de violência doméstica e profissionais de saúde. Esse aspecto é importante, pois reforça a necessidade de adaptar as intervenções de atividade física às particularidades de cada grupo, garantindo que os benefícios sejam maximizados para diferentes perfis de pacientes ^{31,32}.

4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação da atividade física como intervenção terapêutica para o TEPT apresenta potencial não apenas para reduzir os sintomas de forma segura, mas também para ser implementada em populações diversas, como veteranos, sobreviventes de violência e refugiados. O caráter acessível da atividade física, aliado aos seus benefícios para a saúde mental e física, reforça seu papel como uma alternativa prática e econômica para o manejo do TEPT, especialmente em contextos onde o acesso a tratamentos convencionais pode ser limitados.

Além dos benefícios observados na redução dos sintomas de TEPT, este estudo destacou o potencial da atividade física como um recurso de socialização. Pacientes com TEPT frequentemente se isolam devido ao impacto do trauma, apresentando dificuldade para socializar e baixa motivação para atividades diárias. A prática de atividades físicas, especialmente em grupo, poderia ajudar a romper este isolamento, proporcionando oportunidades de interação social, apoio mútuo e criação de novas conexões. Este aspecto social pode ser um fator importante para a melhoria do bem-estar dos pacientes, favorecendo a sua reintegração social e a criação de um ambiente de suporte positivo.

Com isso, observa-se também a necessidade de explorar mais a fundo a comparação entre os efeitos de atividades físicas realizadas em grupo e de forma individual no manejo do TEPT. A natureza social das atividades em grupo pode oferecer benefícios adicionais, enquanto o exercício solitário pode favorecer a introspecção e um maior foco interno. Futuras pesquisas devem investigar qual dessas abordagens é mais eficaz em termos de redução dos sintomas de TEPT e promoção de qualidade de vida, levando em consideração o perfil e a preferência dos pacientes.

Apesar dos benefícios observados, esta revisão também destacou algumas limitações e desafios que devem ser considerados. Primeiramente, muitos dos

estudos analisados apresentaram limitações metodológicas, como tamanhos de amostra reduzidos, falta de grupos controle adequados e intervenções de curta duração. Tais limitações impactam a generalização dos resultados e indicam a necessidade de futuros estudos com maior rigor metodológico, incluindo amostras maiores e períodos de acompanhamento mais longos. Além disso, a heterogeneidade nas modalidades de exercício, intensidades e frequências aplicadas sugere que mais pesquisas são necessárias para definir protocolos de exercício otimizados, que possam ser adaptados de forma personalizada às necessidades dos pacientes.

Outro aspecto a ser investigado em futuras pesquisas é a identificação de quais subgrupos de pacientes podem se beneficiar mais de intervenções específicas. Alguns estudos sugeriram que a intensidade do exercício pode influenciar os resultados, mas ainda não há consenso sobre qual seria o tipo de exercício mais eficaz para cada perfil de paciente. Adicionalmente, a relação entre atividade física e sintomas específicos do TEPT, como reexperiência e evitação, ainda não está totalmente esclarecida, indicando uma área importante para investigações futuras.

Em conclusão, este estudo consolidou evidências que apoiam a atividade física como uma intervenção complementar promissora para o tratamento do TEPT, oferecendo uma abordagem prática e de baixo custo que pode ser implementada em diversos contextos. A integração de práticas físicas ao tratamento convencional pode não apenas melhorar os resultados clínicos, mas também promover um maior engajamento dos pacientes, reduzindo barreiras ao acesso ao cuidado de saúde mental. Espera-se que estas contribuições possam informar a prática clínica e incentivar mais pesquisas sobre estratégias não farmacológicas para o manejo do TEPT, contribuindo assim para a redução dos impactos sociais e econômicos associados a este transtorno.

5. REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Tanielian T, Batka C, Meredith LS. Bridging gaps in mental health care: Lessons learned from the Welcome Back Veterans initiative. *Rand Health Q.* 2018;7(4):8.
3. Babson KA, Heinz AJ, Ramirez G, Puckett M, Irons JG, Bonn-Miller MO, et al. The interactive role of exercise and sleep on veteran recovery from symptoms of

- PTSD. *Ment Health Phys Act* [Internet]. 2015 [citado em 18 de março de 2024] ;8:15–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mhpa.2014.12.002>
4. Whitworth JW, Ciccolo JT. Exercise and post-traumatic stress disorder in military veterans: A systematic review. *Mil Med* [Internet]. 2016 [citado em 18 de março de 2024];181(9):953–60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7205/milmed-d-15-00488>
 5. Kimball JG. Sensory modulation challenges: One missing piece in the diagnosis and treatment of veterans with PTSD. *Occup Ther Ment Health* [Internet]. 2023 [citado em 18 de março de 2024];39(3):314–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/0164212x.2022.2131695>
 6. Goldsmith RE, Elliott DM, Donegan S. Yoga as an intervention for PTSD symptoms among trauma survivors. *Psychol Trauma*. 2020 [citado em 18 de março de 2024];12(6):572-80. doi: [10.1037/ser0000191](https://doi.org/10.1037/ser0000191)
 7. McGranahan MJ, O'Connor PJ. Exercise training effects on sleep quality and symptoms of anxiety and depression in post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Ment Health Phys Act* [Internet]. 2021 [citado em 19 de março de 2024];20(100385):100385. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mhpa.2021.100385>.
 8. Jadhakhan F, Lambert N, Middlebrook N, Evans DW, Falla D. Is exercise/physical activity effective at reducing symptoms of post-traumatic stress disorder in adults — A systematic review. *Front Psychol* [Internet]. 2022 [citado em 19 de março de 2024];13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2022.943479>
 9. Lawrence S, De Silva M, Henley R. Sports and games for post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Libr* [Internet]. 2010 [citado em 19 de março de 2024]; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007171.pub2>
 10. Kim SH, Schneider SM, Bevans M, Kravitz L, Mermier C, Qualls C, et al. PTSD symptom reduction with mindfulness-based stretching and deep breathing exercise: Randomized controlled clinical trial of efficacy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 2022 [citado em 20 de março de 2024];98(7):2984–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3742>
 11. Crombie KM, Adams TG, Dunsmoor JE, Greenwood BN, Smits JA, Nemeroff CB, et al. Aerobic exercise in the treatment of PTSD: An examination of preclinical and clinical laboratory findings, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *J Anxiety Disord* [Internet]. 2023 [citado em 20 de março de 2024];94(102680):102680. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.janxdis.2023.102680>
 12. Klaeth JR, Jensen AG, Auren TJB, Solem S. 12-month follow-up of intensive outpatient treatment for PTSD combining prolonged exposure therapy, EMDR and physical activity. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2024 [citado em 19 de abril de 2024];24(1):225. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-024-05656-9>
 13. Mehling WE, Chesney MA, Metzler TJ, Goldstein LA, Maguen S, Geronimo C, et al. A 12-week integrative exercise program improves self-reported mindfulness and interoceptive awareness in war veterans with posttraumatic stress symptoms. *J Clin Psychol* [Internet]. 2018 [citado em 19 de abril de 2024];74(4):554–65. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jclp.22549>

14. Lang AJ, Malaktaris A, Maluf KS, Kangas J, Sindel S, Herbert M, et al. A randomized controlled trial of yoga vs nonaerobic exercise for veterans with PTSD: Understanding efficacy, mechanisms of change, and mode of delivery. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2021 [citado em 19 de abril de 2024];21(100719):100719. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conctc.2021.100719>.
15. Adams TG, Fenlon E, Penn C, Hubert T, Pietrzak RH. A significant U-shaped association between physical activity level and posttraumatic stress disorder in U.S. military Veterans: Results from the 2019–2020 National Health and Resilience in Veterans Study. *Ment Health Phys Act* [Internet]. 2022 [citado em 19 de abril de 2024];23(100460):100460. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mhpa.2022.100460>.
16. Speer KE, Semple S, McKune AJ. Respostas fisiológicas agudas após uma sessão de exercício vigoroso em soldados militares e socorristas com TEPT: Um estudo piloto exploratório. *Behav Sci (Basel)* [Internet]. 2020 [citado em 19 de abril de 2024];10(2):59. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/bs10020059>.
17. Voorendonk EM, Sanches SA, Tollenaar MS, Hoogendoorn EA, de Jongh A, van Minnen A. Adding physical activity to intensive trauma-focused treatment for post-traumatic stress disorder: results of a randomized controlled trial. *Front Psychol* [Internet]. 2023 [citado em 19 de abril de 2024];14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1215250>.
18. Crombie KM, Sartin-Tarm A, Sellnow K, Ahrenholtz R, Lee S, Matalamaki M, et al. Aerobic exercise and consolidation of fear extinction learning among women with posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* [Internet]. 2021 [citado em 19 de abril de 2024];142(103867):103867. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2021.103867>.
19. Fetzner MG, Asmundson GJG. Aerobic exercise reduces symptoms of posttraumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* [Internet]. 2015 [citado em 19 de abril de 2024];44(4):301–13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/16506073.2014.916745>.
20. Harte CB, Vujanovic AA, Potter CM. Association between exercise and posttraumatic stress symptoms among trauma-exposed adults. *Eval Health Prof* [Internet]. 2015 [citado em 19 de abril de 2024];38(1):42–52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0163278713494774>.
21. Voorendonk EM, Sanches SA, Tollenaar MS, De Jongh A, Van Minnen A. Augmenting PTSD treatment with physical activity: study protocol of the APPART study (Augmentation for PTSD with Physical Activity in a Randomized Trial). *Eur J Psychotraumatol* [Internet]. 2022 [citado em 19 de abril de 2024];13(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/20008198.2021.2016219>.
22. Rosenbaum S, Nguyen D, Lenahan T, Tiedemann A, van der Ploeg HP, Sherrington C. Exercise augmentation compared to usual care for Post Traumatic Stress Disorder: A Randomised Controlled Trial (The REAP study: Randomised Exercise Augmentation for PTSD). *BMC Psychiatry* [Internet]. 2011 [citado em 19 de abril de 2024];11(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244x-11-115>.
23. Shivakumar G, Anderson EH, Surís AM, North CS. Exercise for PTSD in women veterans: A proof-of-concept study. *Mil Med* [Internet]. 2017 [citado em 19 de abril de 2024];182(1):1–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/milmed/nax001>.

2024];182(11):e1809–14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7205/milmed-d-16-00440>

24. Özümerzifon Y, Ross A, Brinza T, Gibney G, Garber CE. Exploring a dance/movement program on mental health and well-being in survivors of intimate partner violence during a pandemic. *Front Psychiatry* [Internet]. 2022 [citado em 19 de abril de 2024];13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2022.887827>

25. Peltzer K, Pengpid S. High physical activity is associated with post-traumatic stress disorder among individuals aged 15 years and older in South Africa. *S Afr J Psychiatr* [Internet]. 2019 [citado em 19 de abril de 2024];25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4102/sajpspsychiatry.v25i0.1329>.

26. Schoofs N, Pieper A, Meyer K, Herrmann S, Jäger A, Wülfing F, et al. High-intensity interval training in individuals with posttraumatic stress disorder: A randomized controlled pilot trial. *Ment Health Phys Act* [Internet]. 2024 [citado em 19 de abril de 2024];26(100579):100579. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mhpa.2024.100579>.

27. D'Souza AW, Yoo J-K, Takeda R, Badrov MB, Anderson EH, Wiblin JI, et al. Impaired sympathetic neural recruitment during exercise pressor reflex activation in women with post-traumatic stress disorder. *Clin Auton Res* [Internet]. 2022 [citado em 19 de abril de 2024];32(2):115–29. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-022-00858-1>.

28. Pebole MM, Hall KS. Insights following implementation of an exercise intervention in older veterans with PTSD. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 [citado em 19 de abril de 2024];16(14):2630. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16142630>.

29. Shors TJ, Chang HYM, Millon EM. MAP training my brain™: Meditation plus aerobic exercise lessens trauma of sexual violence more than either activity alone. *Front Neurosci* [Internet]. 2018;12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00211>.

30. Kim S, Burge M. P02.137. Mindfulness-based stretching and deep breathing exercise reduces symptoms of posttraumatic stress disorder. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2012 [citado em 19 de abril de 2024];12(S1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-12-s1-p193>.

31. Lüder CC, Michael T, Lass-Hennemann J, Schanz CG, Venhorst A, Meyer T, et al. Moderate-intensity aerobic exercise training as an adjunct to trauma-focused psychotherapy in traumatized refugees and asylum seekers: study protocol of a randomized controlled trial. *Eur J Psychotraumatol* [Internet]. 2023 [citado em 19 de abril de 2024];14(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/20008066.2023.2251777>.

32. Nilsson H, Gustavsson C, Gottvall M, Saboonchi F. Physical activity, post-traumatic stress disorder, and exposure to torture among asylum seekers in Sweden: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado em 19 de abril de 2024];21(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-021-03461-2>

33. Hall KS, Morey MC, Bosworth HB, Beckham JC, Pebole MM, Sloane R, et al. Pilot randomized controlled trial of exercise training for older veterans with PTSD. *J Behav Med* [Internet]. 2020 [citado em 19 de abril de 2024];43(4):648–59. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10865-019-00073-w>

34. LeardMann CA, Kelton ML, Smith B, Littman AJ, Boyko EJ, Wells TS, et al. Prospectively assessed posttraumatic stress disorder and associated physical activity. Public Health Rep [Internet]. 2011 [citado em 19 de abril de 2024];126(3):371–83. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/003335491112600311>
35. Crombie KM, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF. Psychobiological responses to aerobic exercise in individuals with posttraumatic stress disorder. J Trauma Stress [Internet]. 2018 [citado em 19 de abril de 2024];31(1):134–45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jts.22253>.
36. Iob E, Pingault J-B, Munafò MR, Stubbs B, Gilthorpe MS, Maihofer AX, et al. Testing the causal relationships of physical activity and sedentary behaviour with mental health and substance use disorders: a Mendelian randomisation study. Mol Psychiatry [Internet]. 2023 [citado em 19 de abril de 2024];28(8):3429–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-023-02133-9>.
37. Young-McCaughan S, Peterson AL, Mintz J, Hale WJ, Dondanville KA, Borah EV, et al. Testing the role of aerobic exercise in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms in U.S. active duty military personnel: a pilot study. Cogn Behav Ther [Internet]. 2022 [citado em 19 de abril de 2024];51(4):309–25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/16506073.2021.2001689>.
38. Crombie KM, Azar A, Botsford C, Heilicher M, Hiser J, Moughrabi N, et al. The influence of aerobic exercise on model-based decision making in women with posttraumatic stress disorder. J Mood Anxiety Disord [Internet]. 2023 [citado em 19 de abril de 2024];2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xjmad.2023.100015>.
39. Hall KS, Morey MC, Beckham JC, Bosworth HB, Pebole MM, Pieper CF, et al. The Warrior Wellness study: A randomized controlled exercise trial for older veterans with PTSD: A randomized controlled exercise trial for older veterans with PTSD. Transl J Am Coll Sports Med [Internet]. 2018 [citado em 19 de abril de 2024];3(6):43–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1249/TJX.0000000000000056>.
40. Gordon JS, Staples JK, Blyta A, Bytyqi M, Wilson AT. Treatment of posttraumatic stress disorder in postwar Kosovar adolescents using mind-body skills groups: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry [Internet]. 2008 [citado em 19 de abril de 2024];69(9):1469–76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v69n0915>
41. Gordon JS, Staples JK, Blyta A, Bytyqi M. Treatment of posttraumatic stress disorder in postwar Kosovo high school students using mind-body skills groups: a pilot study. J Trauma Stress [Internet]. 2004 [citado em 19 de abril de 2024];17(2):143–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1023/B:JOTS.0000022620.13209.a0>
42. Nordbrandt MS, Carlsson J, Lindberg LG, Sandahl H, Mortensen EL. Treatment of traumatised refugees with basic body awareness therapy versus mixed physical activity as add-on treatment: Study protocol of a randomised controlled trial. Trials [Internet]. 2015 [citado em 19 de abril de 2024];16(1):477. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-0974-9>.
43. Goldstein LA, Mehling WE, Metzler TJ, Cohen BE, Barnes DE, Choucroun GJ, et al. Veterans Group Exercise: A randomized pilot trial of an Integrative Exercise program for veterans with posttraumatic stress. J Affect Disord [Internet]. 2018 [citado em 19 de abril de 2024];227:345–52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.002>.

44. Hall KS, Morey MC, Beckham JC, Bosworth HB, Sloane R, Pieper CF, et al. Warrior wellness: A randomized controlled pilot trial of the effects of exercise on physical function and clinical health risk factors in older military veterans with PTSD. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2020 [citado em 19 de abril de 2024];75(11):2130–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glz255>.
45. Rhodes A, Spinazzola J, van der Kolk B. Yoga for adult women with chronic PTSD: A long-term follow-up study. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2016 [citado em 19 de abril de 2024];22(3):189–96. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2014.0407>.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado: “O impacto dos indicadores de atividade física na assimetria encefálica de idosos: um estudo de ressonância magnética”, realizado pela aluna Fernanda Pereira Lemos Barbosa está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Fernanda Pereira Lemos Barbosa

**O IMPACTO DOS INDICADORES DE ATIVIDADE FÍSICA NA
ASSIMETRIA ENCEFÁLICA DE IDOSOS: UM ESTUDO DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

São Paulo

2024

O IMPACTO DOS INDICADORES DE ATIVIDADE FÍSICA NA ASSIMETRIA ENCEFÁLICA DE IDOSOS: UM ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

B197i Barbosa, Fernanda Pereira Lemos.
O impacto dos indicadores de atividade física na assimetria
encefálica de idosos: um estudo de ressonância magnética /
Fernanda Pereira Lemos Barbosa. – São Paulo, 2024.
27 p. : il., P&B.
Orientador: Lucas Melo Neves.
TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) -
Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.
1. Hemisfério cerebral direito. 2. Hemisfério cerebral
esquerdo. 3. Falta de atividade física. I. Neves, Lucas Melo,
orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.
CDD 612.8

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB-8/8391

Fernanda Pereira Lemos Barbosa

**O IMPACTO DOS INDICADORES DE ATIVIDADE FÍSICA NA
ASSIMETRIA ENCEFÁLICA DE IDOSOS: UM ESTUDO DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Orientador

Prof. Dra. Erika Magalhaes Suzigan

Avaliadora

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

Avaliador

Conceito Final

Fernanda Pereira Lemos Barbosa, Lucas Melo Neves. *O impacto dos indicadores de atividade física na assimetria encefálica de idosos: um estudo de ressonância magnética*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A lateralização do encéfalo para o desempenho das atividades cognitivas reflete a assimetria anatômica e funcional, fisiológica nos humanos e demais espécies. Entretanto, muitos distúrbios neuropsiquiátricos estão relacionados ao aumento da assimetria encefálica, que ocorre primordialmente em idosos. No hipocampo, a assimetria acentua-se com a idade, passando de 2,7% na segunda década para 4,5% na sétima década. Pessoas cognitivamente saudáveis apresentam assimetria de 2,5%, com comprometimento cognitivo leve, 4,4%; e com doença de Alzheimer, 6,8%. Interessantemente, a atividade física é um fator protetor na demência (28%) e na doença de Alzheimer (45%). Além disso, promove maior estímulo nos dois hemisférios cerebrais, devido a manutenção do fluxo sanguíneo e melhor oxigenação, aumentando desempenho de concentração, memória e manutenção do volume encefálico, como demonstraram estudos prévios. Entretanto, pouco se sabe sobre o impacto da atividade física moderada e vigorosa na assimetria encefálica nas diferentes áreas e estruturas do encéfalo.

OBJETIVO: Comparar idosos que realizam a recomendação de atividade física (150 minutos de atividade física semanal) e idosos que não realizam a recomendação quanto a assimetria encefálica. **MÉTODOS:** Estudo observacional transversal, com 45 idosos, divididos em dois grupos: os que praticam mais de 150 minutos por semana de atividade física moderada-vigorosa, e os que praticam menos de 150 minutos de acordo com o tempo registrado no acelerômetro. O volume encefálico foi aferido por ressonância magnética. Além disso, aptidão cardiorrespiratória, teste de funcionalidade e força foram mensurados. Os programas SPSS e SAS foram utilizados para realização dos testes estatísticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: 38 das 71 áreas/estruturas apresentam diferença estatística significativa ($p \leq 0.05$), sendo que: 19 estruturas apresentaram diferença na área total, esquerda e direita; 10 estruturas, apenas nas áreas total e esquerda; e 8 estruturas, nas áreas total e direita. Apenas uma estrutura obteve diferença somente na área esquerda. O grupo ativo apresentou o encéfalo e seus hemisférios direito e esquerdo, 6,8%, 6,6% e 6,9%, respectivamente, maiores do que os não ativos. Analisando a regressão linear múltipla, 58 estruturas tiveram como primeiro fator preditor a variável sexo. O tempo de atividade física parece explicar a assimetria na amígdala e no hipocampo. Estudos prévios demonstram que a assimetria dessas regiões está relacionada com o comprometimento cognitivo. **CONCLUSÃO:** Concluímos que idosos que realizam a recomendação de atividade física moderada e vigorosa (150 minutos) comparados aos seus pares que não realizam a recomendação (<150 minutos) apresentam diferenças na assimetria encefálica. Adicionalmente, o tempo de atividade física e indicadores de aptidão física como força, VO2 e o sexo do sujeito, são preditores de tais diferenças. Este estudo é pioneiro em relacionar

assimetria encefálica com o tempo de atividade física em idosos saudáveis e cognitivamente saudáveis.

Palavras-chave: Hemisfério Cerebral Direito; Hemisfério Cerebral Esquerdo; Pessoas Idosas; Falta de Atividade Física; Aptidão Cardiorrespiratória.

ABSTRACT

BACKGROUND: The lateralization of the brain for the performance of cognitive activities reflects the anatomical and functional asymmetry, physiological in humans and other species. However, many neuropsychiatric disorders are related to increased brain asymmetry, which occurs primarily in the elderly. In the hippocampus, the asymmetry increases with age, going from 2.7% in the second decade to 4.5% in the seventh decade. Cognitively healthy people have an asymmetry of 2.5%, with mild cognitive impairment, 4.4%; and with Alzheimer's disease, 6.8%. Interestingly, physical activity is a protective factor in dementia (28%) and Alzheimer's disease (45%). Furthermore, it promotes greater stimulation in both cerebral hemispheres, due to the maintenance of blood flow and better oxygenation, increasing concentration performance, memory and maintenance of brain volume, as previous studies have shown. However, little is known about the impact of moderate and vigorous physical activity on brain asymmetry in different areas and structures of the brain. **OBJECTIVE:** To compare elderly people who follow the recommended physical activity (150 minutes of weekly physical activity) and elderly people who do not follow the recommendation regarding brain asymmetry. **METHODS:** Cross-sectional observational study, with 45 elderly people, divided into two groups: those who practice more than 150 minutes per week of moderate-vigorous physical activity, and those who practice less than 150 minutes according to the time recorded on the accelerometer. Brain volume was measured by magnetic resonance imaging. Additionally, cardiorespiratory fitness, functionality test and strength were measured. The SPSS and SAS programs were used to carry out the statistical tests. **RESULTS AND DISCUSSION:** 38 of the 71 areas/structures showed a statistically significant difference ($p \leq 0.05$), with: 19 structures showing a difference in the total area, left and right; 10 structures, only in the total and left areas; and 8 structures, in the total and right areas. Only one structure showed a difference only in the left area. The active group presented the brain and its right and left hemispheres, 6.8%, 6.6% and 6.9%, respectively, larger than the non-active group. Analyzing multiple linear regression, 58 structures had sex as their first predictor factor. The time of physical activity seems to explain the asymmetry in the amygdala and hippocampus. Previous studies demonstrate that the asymmetry of these regions is related to cognitive impairment. **CONCLUSION:** We conclude that elderly people who perform the recommended moderate and vigorous physical activity (150 minutes) compared to their peers who do not perform the recommendation (<150 minutes) show differences in brain asymmetry. Additionally, physical activity time and physical fitness indicators such as strength, VO2 and the subject's gender are predictors of such differences. This study is a pioneer in relating brain asymmetry with physical activity time in healthy and cognitively healthy elderly people.

Keywords: Right Cerebral Hemisphere; Left Cerebral Hemisphere; Elderly; Sedentary Behavior; Cardiorespiratory Fitness.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	2
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	6
4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	14
5. REFERÊNCIA	14

O IMPACTO DOS INDICADORES DE ATIVIDADE FÍSICA NA ASSIMETRIA ENCEFÁLICA DE IDOSOS: UM ESTUDO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

BARBOSA, Fernanda Pereira Lemos¹

NEVES, Lucas Melo²

INTRODUÇÃO: A lateralização do encéfalo para o desempenho das atividades cognitivas reflete a assimetria anatômica e funcional, fisiológica nos humanos e demais espécies. Entretanto, muitos distúrbios neuropsiquiátricos estão relacionados ao aumento da assimetria encefálica, que ocorre primordialmente em idosos. No hipocampo, a assimetria acentua-se com a idade, passando de 2,7% na segunda década para 4,5% na sétima década. Pessoas cognitivamente saudáveis apresentam assimetria de 2,5%, com comprometimento cognitivo leve, 4,4%; e com doença de Alzheimer, 6,8%. Interessantemente, a atividade física é um fator protetor na demência (28%) e na doença de Alzheimer (45%). Além disso, promove maior estímulo nos dois hemisférios cerebrais, devido a manutenção do fluxo sanguíneo e melhor oxigenação, aumentando desempenho de concentração, memória e manutenção do volume encefálico, como demonstraram estudos prévios. Entretanto, pouco se sabe sobre o impacto da atividade física moderada e vigorosa na assimetria encefálica nas diferentes áreas e estruturas do encéfalo.

OBJETIVO: Comparar idosos que realizam a recomendação de atividade física (150 minutos de atividade física semanal) e idosos que não realizam a recomendação quanto a assimetria encefálica. **MÉTODOS:** Estudo observacional transversal, com 45 idosos, divididos em dois grupos: os que praticam mais de 150 minutos por semana de atividade física moderada-vigorosa, e os que praticam menos de 150 minutos de acordo com o tempo registrado no acelerômetro. O volume encefálico foi aferido por ressonância magnética. Além disso, aptidão cardiorrespiratória, teste de funcionalidade e força foram mensurados. Os programas SPSS e SAS foram utilizados para realização dos testes estatísticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: 38 das 71 áreas/estruturas apresentam diferença estatística significativa ($p \leq 0.05$), sendo que: 19 estruturas apresentaram diferença na área total, esquerda e direita; 10 estruturas, apenas nas áreas total e esquerda; e 8 estruturas, nas áreas total e direita. Apenas uma estrutura obteve diferença somente na área esquerda. O grupo ativo apresentou o encéfalo e seus hemisférios direito e esquerdo, 6,8%, 6,6% e 6,9%, respectivamente, maiores do que os não ativos. Analisando a regressão linear múltipla, 58 estruturas tiveram como primeiro fator preditor a variável sexo. O tempo de atividade física parece explicar a assimetria na amígdala e no hipocampo. Estudos prévios demonstram que a assimetria dessas regiões está relacionada com o comprometimento cognitivo. **CONCLUSÃO:** Concluimos que idosos que realizam a recomendação de atividade física moderada e vigorosa (150 minutos) comparados aos seus pares que não realizam a recomendação (<150 minutos) apresentam diferenças na assimetria encefálica. Adicionalmente, o tempo de atividade física e indicadores de aptidão física como força, VO₂ e o sexo do sujeito, são preditores de tais diferenças. Este estudo é pioneiro em relacionar assimetria encefálica com o tempo de atividade física em idosos saudáveis e cognitivamente saudáveis.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. felemos3011@gmail.com

² Orientador e docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Universidade Santo Amaro e nos cursos de graduação de Educação Física e Medicina. lmneves@prof.unisa.br

Palavras-chave: Hemisfério Cerebral Direito; Hemisfério Cerebral Esquerdo; Pessoas Idosas; Falta de Atividade Física; Aptidão Cardiorrespiratória.

ABSTRACT

BACKGROUND: The lateralization of the brain for the performance of cognitive activities reflects the anatomical and functional asymmetry, physiological in humans and other species. However, many neuropsychiatric disorders are related to increased brain asymmetry, which occurs primarily in the elderly. In the hippocampus, the asymmetry increases with age, going from 2.7% in the second decade to 4.5% in the seventh decade. Cognitively healthy people have an asymmetry of 2.5%, with mild cognitive impairment, 4.4%; and with Alzheimer's disease, 6.8%. Interestingly, physical activity is a protective factor in dementia (28%) and Alzheimer's disease (45%). Furthermore, it promotes greater stimulation in both cerebral hemispheres, due to the maintenance of blood flow and better oxygenation, increasing concentration performance, memory and maintenance of brain volume, as previous studies have shown. However, little is known about the impact of moderate and vigorous physical activity on brain asymmetry in different areas and structures of the brain. **OBJECTIVE:** To compare elderly people who follow the recommended physical activity (150 minutes of weekly physical activity) and elderly people who do not follow the recommendation regarding brain asymmetry. **METHODS:** Cross-sectional observational study, with 45 elderly people, divided into two groups: those who practice more than 150 minutes per week of moderate-vigorous physical activity, and those who practice less than 150 minutes according to the time recorded on the accelerometer. Brain volume was measured by magnetic resonance imaging. Additionally, cardiorespiratory fitness, functionality test and strength were measured. The SPSS and SAS programs were used to carry out the statistical tests. **RESULTS AND DISCUSSION:** 38 of the 71 areas/structures showed a statistically significant difference ($p \leq 0.05$), with: 19 structures showing a difference in the total area, left and right; 10 structures, only in the total and left areas; and 8 structures, in the total and right areas. Only one structure showed a difference only in the left area. The active group presented the brain and its right and left hemispheres, 6.8%, 6.6% and 6.9%, respectively, larger than the non-active group. Analyzing multiple linear regression, 58 structures had sex as their first predictor factor. The time of physical activity seems to explain the asymmetry in the amygdala and hippocampus. Previous studies demonstrate that the asymmetry of these regions is related to cognitive impairment. **CONCLUSION:** We conclude that elderly people who perform the recommended moderate and vigorous physical activity (150 minutes) compared to their peers who do not perform the recommendation (<150 minutes) show differences in brain asymmetry. Additionally, physical activity time and physical fitness indicators such as strength, VO2 and the subject's gender are predictors of such differences. This study is a pioneer in relating brain asymmetry with physical activity time in healthy and cognitively healthy elderly people.

Keywords: Right Cerebral Hemisphere; Left Cerebral Hemisphere; Elderly; Sedentary Behavior; Cardiorespiratory Fitness.

1. INTRODUÇÃO

A assimetria cerebral é fisiológica e presente no desenvolvimento humano.¹ O encéfalo possui dois hemisférios, direito e esquerdo, e funções incluindo linguagem, cognição visuoespacial e controle motor-mão são organizadas de forma assimétrica entre os hemisférios em um cérebro humano típico.² Assimetria tanto entre hemisférios quanto entre lado direito e esquerdo de uma mesma estrutura estão descritas na literatura.^{3,4}

A assimetria do encéfalo não é exclusiva do humano, como demonstrado em recente estudo que comparou os aspectos da lateralização entre humanos e primatas. Porém, descobriu-se que, a assimetria nos humanos é muito mais variável, o que pode ser interpretado como um aumento da modularização funcional, sendo crucial para a função e cognição do cérebro humano.⁵

Em pessoas com diagnóstico de transtorno de espectro autista, tais alterações foram observadas na espessura cortical regional (frontal medial, orbito- frontal, temporal inferior e regiões cinguladas) e em estruturas, como por exemplo no aumento na assimetria à esquerda do volume do putâmen em comparação com controles saudáveis.⁶ Em indivíduos saudáveis, a maior análise na temática assimetria encefálica com 17.141 indivíduos saudáveis incluídos identificou assimetrias generalizadas tanto em hemisférios, onde destacou-se córtex geralmente mais espesso, mas menor área de superfície no hemisfério esquerdo em relação ao direito, como em estruturas, com destaque para assimetrias de espessura cortical e/ou área de superfície foram encontradas no giro frontal inferior, giro temporal transversal, giro para-hipocámpico e córtex entorrinal.⁷

Wang e colaboradores demonstraram que a assimetria do córtex entorrinal, conexão entre o hipocampo e o córtex temporal, varia conforme a idade. O volume, a espessura e a área de superfície atingiram um pico em cerca de 32, 40 e 50 anos de idade, respectivamente. Após, diminuíram com a idade. O volume e a área de superfície do córtex entorrinal eram hemisféricamente assimétricos para a esquerda, enquanto a espessura, para a direita, sem diferenças de gênero.⁸

Adicionalmente, destacamos também que no hipocampo, a assimetria pode ser acentuada com a idade, passando de 2,7% na segunda década para 4,5% na sétima década, a qual foi associada com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.⁹ No estudo de Ardekani e colaboradores, descobriu-se que pessoas cognitivamente saudáveis possuem um índice de assimetria de 2,55%, pessoas com comprometimento cognitivo leve, 4,45% e pessoas com doença de alzheimer, 6,85%.¹⁰

Portanto, parece inevitável que a assimetria cerebral se acentue e culmine para o desenvolvimento de doenças neurológicas. Dada a relevância do tema, torna-se necessário a busca por fatores que diminuam a acentuação da assimetria cerebral. Destacamos, que em estudo anterior nosso grupo mostrou que a atividade física impacta na redução da atrofia encefálica, um fator protetor nos sintomas de demência. Tal redução em idosos que praticam mais de 150 minutos de atividade física por semana (recomendação da Organização Mundial de Saúde - OMS), parece estar associada também a função cardiorrespiratória preservada, fator fortemente ligado a oxigenação cerebral e sua manutenção.¹¹

Em vista do impacto da atividade física na preservação do volume encefálico, destacamos que o impacto da atividade física na assimetria encefálica ainda é pouco explorada. Em síntese, é bem descrito que a atividade física é capaz de atenuar ou reverter a atrofia encefálica. Porém, a compreensão em relação a assimetria encefálica, ainda não foi investigada.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi demonstrar se idosos que acumulam mais que 150 minutos de atividade física na semana apresentam menor assimetria encefálica quando comparados aos idosos que acumulam menos de 150 minutos de atividade física semanal. Além disso, verificamos se as variáveis de aptidão física: VO_{2Pico} e força, teste de funcionalidade Time Up and Go (TUG) e sexo, eram preditores da assimetria encefálica.

2. METODOLOGIA

2.1 Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de uma análise de um banco de dados (dados secundários) de um projeto anteriormente realizado. Este foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (aprovação 1.742.181) e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque. Todos os participantes forneceram consentimento informado antes da participação.

Os participantes completaram o *Mini-Mental State Examination* (Mini-Mental) e foram avaliados quanto a fatores antropométricos (altura, peso, circunferência da cintura e circunferência do quadril) e relacionados à saúde [hipertensão, diabetes, lipídios (colesterol total, lipoproteína de alta densidade - HDL, lipoproteína de baixadensidade - LDL, triglicerídeos) e tabagismo]. Também foi avaliado o VO_{2Pico} (máximo de volume inspirado) e o tempo de atividade física com um acelerômetro (usado por 7 dias). Finalmente, os participantes tiveram seus encéfalos escaneados por ressonância magnética para obter imagens 3D das áreas e estruturas cerebrais avaliadas.

a. Participantes

Os participantes foram recrutados na rede básica de saúde (Unidades Básicas de Saúde). Idosos (60 a 70 anos) que atendiam os seguintes critérios foram incluídos: Possuir escore Mini- Mental ≥ 25 pontos; não realizar treinamento de exercícios sistemáticos nos 6 meses anteriores ao início do presente estudo; ter entre 3 e 11 anos de estudo formal; não apresentar deficiências motoras, lesões musculoesqueléticas ou comorbidades cardíacas que os impossibilitassem de praticar exercícios; tendo uma história de acidente vascular cerebral ou doença neurológica; e não apresentar índice de massa corporal (IMC) $>35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. Os participantes foram instruídos a manter seu nível habitual de atividade física durante todo o período experimental.

b. Avaliação da atividade física

O acúmulo de atividade física foi avaliado por meio de um acelerômetro triaxial (GT9-X ActiGraph, Pensacola, FL) usado por 7 dias, fixado na cintura (lado direito), com frequência de amostragem de 100 Hz. Os participantes foram instruídos a retirar o acelerômetro apenas na hora do banho e na hora de dormir. Um tempo de uso $\geq 600 \text{ minutos}\cdot\text{dia}^{-1}$ foi definido como um limite para considerar qualquer dia para análise posterior. O número mínimo de “dias válidos” por indivíduo foi de 4 (ou seja, 3 dias úteis e 1 dia de fim de semana). A atividade física (AF) foi dividida em 4 níveis, de acordo com Fredsson 1998, a saber: (a) comportamento sedentário (CS; 0–199 *counts*); (b) AF leve (AFL; 200–2.689 *counts*); (c) AF moderada (AFM; 2.690–6.166 *counts*); e (d) AF vigorosa (AFV; $>6166 \text{ counts}$).¹² Períodos com valores consecutivos de 0 (com tolerância de pico de 2 minutos) por 60 minutos ou mais foram interpretados como “tempo sem uso do acelerômetro” e excluídos da análise.¹³ Todas as análises foram baseadas em dados acumulados em épocas de 60 segundos. Posteriormente, os 45 idosos foram divididos em 2 grupos com base nos minutos acumulados de Atividade Física Moderada e Vigorosa (AFMV) por semana:¹⁴ Grupo $<150'$ AFMV ($n = 20$) e Grupo $\geq 150'$ AFMV ($n = 25$).

A expectativa de coleta de dados de quarenta e cinco participantes seria de 315 dias (100%) de dados do acelerômetro coletados para ter um conjunto de dados completo. Tivemos 303 dias de coleta de dados, assim, faltaram apenas 12 dias (3,8%). Os valores de atividade física dos dados faltantes foram estimados pelo dias coletados para que todos apresentassem 7 dias de coleta.

c. Aquisição de dados de ressonância magnética

Os dados de ressonância magnética foram adquiridos usando um scanner 3TMagnetom Verio MRI (Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha) usando uma bobina de cabeça de canal único. Imagens anatômicas de alta resolução foram registradas no plano sagital usando uma sequência gradiente eco de recuperação de inversão tridimensional (Sequência MPRAGE, Modo Gradiente RÁPIDO, Preparação Magn NON-SEL. IR, Tipo de pulso RF RÁPIDO, Excitação NON-SEL, TR = 2 300 ms, TE = mínimo, TI = 900 ms, ângulo de inversão 9SEG, largura de banda 240H/PIX, resolução base 192, médias 1, concatenações 1, sobreamostragem de fase 0%, fase FOV 100%, leitura FOV 240-256 mm², corte espessura 1,2 mm, fatia por placa [(número de fatias) 160–170, filtro NENHUM, técnica de aquisição paralela (iPAT) DESLIGADA, pré- digitalização normalizada ativada]).

d. Determinação volumétrica de áreas e estruturas cerebrais- sistema NeuroQuant

O sistema NeuroQuant ¹⁵ (CorTechs Labs, Inc., San Diego, CA) foi utilizado para a análise volumétrica de 71 áreas e estruturas cerebrais. CorTechs Labs é uma plataforma médica aprovada pela FDA 510(k) e com a marca CE para quantificar automaticamente áreas cerebrais segmentadas e estruturas de imagens 3D T1 MR. As imagens 3D T1 MR foram carregadas na plataforma NeuroQuant para processamento. As áreas e estruturas do cérebro foram identificadas e rotuladas usando a tecnologia Dynamic Atlas da CorTechs Labs. Os volumes das áreas e estruturas cerebrais foram apresentados em valores absolutos e relativos (ou seja, normalizados pelo volume intracraniano individual [Icv]). Em seguida, os laudos e imagens segmentadas foram enviados de volta ao pesquisador via sistema PACS. A empresa também forneceu arquivos de dados (Excel, Microsoft, Washington, EUA), incluindo os volumes absolutos e relativos de 71 áreas e estruturas cerebrais e dados de assimetria de cada uma delas (lado direito e lado esquerdo).

e. VO_{2PICO}

O VO_{2PICO} foi avaliado por meio de um protocolo incremental máximo em esteira (APEX 200, TEB, São Paulo, Brasil), iniciando em 3,1 km•h⁻¹, com aumento de 1% ou 1,5% na inclinação por minuto, até a exaustão voluntária. Um sistema analisador de gás respiração a respiração (Quark PT, Cosmed, Roma, Itália) foi usado para determinar o maior valor de

VO_{2Pico} em uma janela de 30 segundos (VO_{2Pico}) após a implementação de um filtro de média móvel. Os testes foram realizados em um ambiente de temperatura controlada (21–23°C). Os critérios para interrupção do teste seguiram as Diretrizes do Departamento de Ergonomia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹⁶ Além disso, os pacientes foram orientados a não realizar atividades físicas exaustivas e ingerir bebidas cafeinadas e alcoólicas nas 48 horas anteriores ao teste.

f. Minimental

O Mini-Mental é uma importante ferramenta de triagem para comprometimento cognitivo. Os anos de estudo formal são bastante heterogêneos na população brasileira. Um estudo de validação transcultural¹⁷ mostrou que os anos de educação formal têm um efeito importante nas pontuações do Mini-Mental, sugerindo um ajuste nas pontuações de corte da seguinte forma: indivíduos analfabetos - 20 pontos; 1–4 anos de educação formal – 25 pontos; 5–8 anos de educação formal – 26 pontos; 9–11 anos de educação formal – 28 pontos; e >11 anos de educação formal – 29 pontos.

g. IMC, circunferência da cintura e circunferência do quadril

A massa corporal e a estatura foram avaliadas por meio de balança eletrônica (P200, Welmy, Brasil) e estadiômetro fixo (Sanny, Brasil), respectivamente, e a partir deles foi calculado o IMC. As circunferências do quadril e da cintura foram avaliadas nos pontos de referência anatômicos¹⁸ com fita metálica antropométrica com precisão de 0,1 cm.

h. Histórico médico e tabagismo

A anamnese foi utilizada para determinar a presença e o tratamento de hipertensão, diabetes e dislipidemia (variáveis dicotômicas). Adicionalmente, os participantes foram questionados sobre o hábito de fumar (variável dicotômica).

i. Forma de análise dos banco de dados

A análise da assimetria foi realizada através da comparação entre os volumes (mm³) total, esquerdo e direito de cada estrutura.

Do ponto de vista estatístico, os testes de Shapiro-Wilk e Levene determinaram a normalidade e a igualdade de variância dos dados. Dessa forma, os dados foram apresentados por média e desvio padrão. Um teste t de amostra independente com a

implementação do bootstrapping (para 10.000 amostras) foi usado para comparar o volume total e os hemisférios, de cada estrutura, entre os grupos. O nível de significância foi definido como $p \leq 0.05$. O programa SPSS 29 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0) foi utilizado para as análises estatísticas. A regressão linear múltipla (forward método) foi realizada pelo SAS Analytics Software, para determinar o quanto os indicadores de atividade física: tempo de AFMV, VO_{2Pico} , TUG e força (mensurado através da força palmar no dinamômetro) prediziam a assimetria encefálica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 45 cinco idosos foram incluídos na presente pesquisa. Na Tabela 1, apresentamos a caracterização da amostra. O grupo <150 minutos (n=20), foi composto por 6 homens e 14 mulheres e o grupo ≥ 150 minutos (n=25) foi composto por 11 homens e 14 mulheres.

Tabela 1 – Caracterização da amostra.

Variáveis	Grupo <150 minutos de AFMV (n=20)	Grupo ≥ 150 minutos de AFMV (n=25)
Idade (anos)	65,7 $\pm$ 3,0	64,7 $\pm$ 2,6
AFMV (minutos)	84,1 $\pm$ 38,9	309,4 $\pm$ 164,2
TUG (segundos)	6,0 $\pm$ 2,9	6,2 $\pm$ 0,6
VO_{2Pico} (mL/kg/min)	18,8 $\pm$ 7,6	25 $\pm$ 5,8
Força (kgf)	27,2 $\pm$ 13,8	34,3 $\pm$ 8,7

Notas: AFMV= Atividade física moderada e vigorosa; TUG= teste Time up and Go; VO_{2Pico} = máximo de volume inspirado; kgf :quilograma-força.

Na Tabela 2, apresentamos as comparações do volume das diferentes áreas e estruturas encefálicas entre os grupos. Em resumo, valores médios e de desvio padrão, significância (valor de p) e diferença percentual (Δ %) são apresentados. Dados das 38 áreas e estruturas encefálicas que observamos diferenças estatística são apresentados.

Tabela 2 – Comparação do volume das diferentes áreas e estruturas encefálicas entre os grupos.

Estruturas Encefálicas	CV (%)	<150'AFMV n = 20	≥150'AFMV n = 25	Δ %	p	CV (%)	<150'AFMV n = 20	≥150'AFMV n = 25	Δ %	p	CV (%)	<150'AFMV n = 20	≥150'AFMV n = 25	Δ %	p
	Volume total					Volume hemisfério esquerdo					Volume hemisfério direito				
Amígdala	1.5	2.9 ± 0.2	3.2 ± 0.4	10.4	.003	3.4	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.2	11.5	.001	2.5	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.2	9.2	.017
Frontal Médio Anterior	3.5	14.0 ± 1.9	15.4 ± 2.3	10.4	.028	6.4	6.5 ± 1.0	7.0 ± 1.1	7.9	.115	2.8	7.5 ± 1.2	8.5 ± 1.4	12.5	.021
Gânglio Basal	0.9	16.4 ± 1.6	17.5 ± 1.7	6.5	.043	1.2	8.2 ± 0.8	8.8 ± 0.9	7.3	.034	1.2	8.2 ± 0.8	8.7 ± 0.8	5.7	.062
Tronco Cerebral	0.7	21.3 ± 1.7	23.1 ± 3.0	8.9	.012	1.4	9.9 ± 0.8	10.6 ± 1.4	7.8	.025	0.8	11.4 ± 0.9	12.5 ± 1.7	9.9	.008
Caudado	1.6	4.7 ± 0.7	5.1 ± 0.7	9.1	.056	1.9	2.3 ± 0.3	2.5 ± 0.3	9.7	.037	1.8	2.4 ± 0.4	2.6 ± 0.4	8.5	.100
Entorhinal Cortex	3.7	5.1 ± 1.0	5.7 ± 1.0	12.8	.031	2.5	2.6 ± 0.5	2.9 ± 0.5	13.3	.025	5.5	2.5 ± 0.7	2.8 ± 0.5	12.2	.106
Parênquima prosencéfalo	0.5	918.6 ± 86.4	982.0 ± 90.4	6.9	.020	0.5	452.8 ± 41.6	485.0 ± 45.3	7.1	.017	0.6	465.8 ± 45.1	497.0 ± 45.2	6.7	.026
Lobo Frontal	0.9	160.5 ± 17.1	173.9 ± 15.3	8.3	.009	1.0	78.1 ± 8.2	84.4 ± 7.6	8.0	.011	1.1	82.4 ± 9.1	89.5 ± 7.8	8.6	.009
Polo Frontal	4.9	3.7 ± 0.8	4.3 ± 0.8	16.2	.019	4.5	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.3	10.3	.149	7.6	2.3 ± 0.4	2.7 ± 0.6	20.1	.005
Giro fusiforme	2.0	21.6 ± 2.4	22.9 ± 2.0	6.0	.069	3.3	9.7 ± 1.1	10.4 ± 0.9	7.9	.020	3.8	12.0 ± 1.5	12.5 ± 1.3	4.5	.227
Substância cinza cortical	0.7	457.6 ± 43.7	499.0 ± 43.4	9.1	.003	0.8	226.3 ± 20.6	246.8 ± 21.6	9.1	.003	0.6	231.3 ± 23.4	252.2 ± 22.0	9.0	.005
Hipocampo	1.4	7.2 ± 0.6	7.8 ± 0.6	7.9	.005	1.5	3.5 ± 0.4	3.8 ± 0.3	8.5	.006	1.8	3.7 ± 0.3	4.0 ± 0.3	7.4	.007
Inferior Parietal	3.5	27.2 ± 2.8	30.0 ± 2.9	10.8	.003	6.6	11.8 ± 1.3	13.0 ± 1.4	9.9	.008	3.4	15.3 ± 2.4	17.1 ± 1.8	11.4	.011
Inferior Temporal	2.5	17.8 ± 1.7	20.2 ± 2.4	13.5	.001	4.4	8.8 ± 1.0	9.9 ± 1.4	11.6	.010	4.5	9.0 ± 1.1	10.4 ± 1.2	15.4	.001
Isthmus Cingulado	2.5	5.0 ± 0.7	5.5 ± 0.6	11.8	.008	3.5	2.6 ± 0.4	3.0 ± 0.4	14.5	.002	2.7	2.3 ± 0.4	2.5 ± 0.3	8.7	.056
Lateral Ocipital	3.0	28.2 ± 4.7	31.2 ± 5.5	10.7	.050	3.0	14.8 ± 2.3	16.6 ± 2.7	11.9	.024	3.3	13.4 ± 2.8	14.6 ± 3.0	9.3	.159
Lateral Orbitofrontal	2.6	16.9 ± 2.1	18.7 ± 2.1	11.0	.005	4.1	8.6 ± 1.0	9.6 ± 1.2	11.7	.003	1.9	8.3 ± 1.2	9.1 ± 1.0	10.3	.015
Lingual	1.6	16.6 ± 2.5	18.2 ± 2.8	9.9	.046	1.5	8.2 ± 1.2	9.1 ± 1.5	11.1	.033	2.4	8.4 ± 1.3	9.1 ± 1.4	8.6	.080
Medial Orbitofrontal	1.0	10.5 ± 1.4	11.4 ± 1.2	8.5	.031	1.8	4.1 ± 0.6	4.3 ± 0.5	6.0	.140	1.1	6.4 ± 1.0	7.1 ± 0.8	10.1	.017
Medial Parietal	1.3	19.0 ± 2.1	20.7 ± 3.1	9.1	.038	1.6	10.6 ± 1.4	11.5 ± 1.8	9.2	.058	1.5	8.4 ± 0.8	9.2 ± 1.3	9.1	.030
Giro frontal médio	2.5	24.6 ± 2.5	26.5 ± 3.6	7.6	.049	3.9	11.9 ± 1.6	12.5 ± 1.7	5.1	.216	2.7	12.7 ± 1.3	14.0 ± 2.2	10.0	.023
Giro Temporal Médio	2.1	24.1 ± 2.8	27.3 ± 3.7	13.5	.002	4.8	11.7 ± 1.2	13.4 ± 2.0	14.6	.002	2.8	12.4 ± 1.7	13.9 ± 1.9	12.4	.008
Núcleo Accumbens	1.4	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.2	12.8	.009	2.2	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	12.2	.027	2.5	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	13.4	.014
Lobo Ocipital	1.3	59.9 ± 7.8	65.6 ± 9.4	9.5	.032	1.8	31.1 ± 3.9	34.3 ± 4.8	10.5	.017	1.1	28.8 ± 4.2	31.3 ± 4.8	8.6	.072
Lóbulo Paracentral	4.3	7.9 ± 1.6	8.8 ± 1.3	11.6	.046	4.1	4.2 ± 1.0	4.7 ± 0.8	11.4	.092	4.8	3.7 ± 0.7	4.2 ± 0.6	11.8	.030

Giro para-hipocampal	1.7	4.3 ± 0.5	5.0 ± 0.8	17.1 .002	2.1	2.0 ± 0.2	2.5 ± 0.4	22.1 .000	1.9	2.3 ± 0.3	2.6 ± 0.5	12.6 .021
Lobo Parietal	1.8	106.0 ± 9.9	115.3 ± 10.8	8.9 .007	2.0	53.3 ± 4.6	57.8 ± 5.5	8.3 .008	2.1	52.6 ± 5.6	57.6 ± 5.6	9.4 .007
Córtex Motor Primário	3.6	22.9 ± 2.4	24.7 ± 2.7	7.5 .028	4.1	11.5 ± 1.2	12.3 ± 1.4	7.6 .037	3.5	11.5 ± 1.4	12.3 ± 1.4	7.4 .050
Rostral Anterior Cingulado	3.9	2.9 ± 0.5	3.3 ± 0.6	12.3 .025	2.8	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	8.3 .144	4.9	1.7 ± 0.3	2.0 ± 0.4	15.1 .011
Superior Frontal	1.7	47.0 ± 6.0	51.1 ± 4.8	8.9 .017	2.4	23.4 ± 2.9	25.9 ± 2.6	10.5 .005	2.4	23.5 ± 3.5	25.2 ± 2.4	7.2 .073
Superior Parietal	3.4	22.1 ± 2.4	23.8 ± 3.0	7.4 .050	2.8	11.0 ± 1.4	11.5 ± 1.5	4.6 .248	5.4	11.2 ± 1.2	12.3 ± 1.8	10.2 .020
Superior Temporal	1.8	28.3 ± 3.8	30.7 ± 3.7	8.6 .039	2.9	14.3 ± 2.0	15.6 ± 2.0	9.1 .037	2.0	14.0 ± 2.1	15.2 ± 2.1	8.1 .087
Supramarginal	4.2	16.6 ± 2.2	18.3 ± 2.2	10.6 .010	4.7	9.2 ± 1.3	10.4 ± 1.4	12.8 .006	6.3	7.4 ± 1.2	7.9 ± 1.0	7.8 .093
Lobo Temporal	1.3	120.4 ± 11.1	132.9 ± 12.8	10.4 .002	1.9	58.7 ± 5.1	65.0 ± 6.2	10.8 .000	1.0	61.7 ± 6.3	67.8 ± 6.8	10.0 .004
Polo Temporal	2.9	7.1 ± 1.0	7.8 ± 1.3	10.8 .031	4.8	3.7 ± 0.6	3.9 ± 0.7	7.1 .191	4.6	3.4 ± 0.6	3.9 ± 0.8	14.8 .017
Tálamo	1.7	12.8 ± 1.1	13.9 ± 1.6	8.2 .015	1.8	6.4 ± 0.6	6.9 ± 0.8	8.4 .014	2.0	6.5 ± 0.6	7.0 ± 0.8	8.0 .020
Ventral Diencephalon	2.1	6.0 ± 0.5	6.4 ± 0.6	7.6 .011	2.5	3.1 ± 0.2	3.3 ± 0.3	7.3 .013	1.9	2.9 ± 0.3	3.1 ± 0.3	7.9 .017
Encéfalo Inteiro	0.5	1059.7 ± 93.6	1131.2 ±	6.8 .021	0.6	522.7 ± 45.2	558.7 ± 50.1	6.9 .019	0.5	536.9 ± 48.8	572.6 ± 50.4	6.6 .024

Notas: CV=Coeficiente de variação; AFMV= Atividade Física Moderada e Vigorosa; Δ%: diferença percentual entre os grupos; p= valor de p.

Diferenças observada na área total, direita e esquerda

Em 38 das 71 áreas/estruturas encefálicas verificamos diferenças ($p \leq 0.05$) entre os grupos. Sendo que 19 estruturas observamos diferença na área total, direita e esquerda sendo elas: Amígdala; Tronco Cerebral; Parênquima do prosencéfalo; Lobo Frontal; Substância cinza cortical; Hipocampo; Inferior Parietal; Inferior Temporal; Lateral Orbitofrontal; Medial Parietal; Giro Temporal Médio; Núcleo Accumbens; Giro para-hipocampal; Lobo Parietal; Córtex motor primário; Lobo Temporal; Tálamo; Ventral Diencephalon; Encéfalo inteiro.

Diferenças observada na área total e direita

Em relação as estruturas com diferença ($p \leq 0.05$) na área total e direita, identificamos 8 estruturas, sendo elas: Frontal Médio Anterior; Polo Frontal; Medial Orbitofrontal; Giro Frontal Médio; Lóbulo Paracentral; Rostral Anterior Cingulado; Superior Parietal; Polo Temporal.

Diferenças observada na área total e esquerda

Em relação as estruturas com diferença ($p \leq 0.05$) na área total e esquerda, identificamos 10 estruturas, sendo elas: Gânglio Basal; Caudado; Entorhinal Cortex; Isthmus Cingulado; Lateral Ocipital; Lingual; Lobo Ocipital; Superior Frontal; Superior Temporal; Supramarginal;

Apenas uma estrutura obteve diferença ($p \leq 0.05$) somente na área esquerda: giro fusiforme.

Na Tabela 3, apresentamos a análise de regressão linear múltipla, onde analisamos as variáveis que melhor predizem as diferenças entre a estrutura total e seus hemisférios direito e esquerdo, entre os grupos. A regressão foi realizada somente nas áreas que obtiveram significância estatística no teste t (análise de 94 das 114 estruturas).

Tabela 3 – Regressão linear múltipla para compreender os indicadores de AFMV que impactam em cada estrutura.

Estrutura	1º Fator Preditor	2º Fator Preditor	Estrutura	1º Fator Preditor	2º Fator Preditor
Amígdala T	AFMV ($R^2=0.24$, $p=0.0006$)		Giro Frontal Médio T	Sexo ($R^2=0.07$, $p=0.0612$)	
Amígdala E	AFMV ($R^2=0.22$, $p=0.0011$)		Giro Temporal Médio T	AFMV ($R^2=0.31$, $p<0.0001$)	Sexo ($R^2=0.10$, $p=0.0095$)
Amígdala D	AFMV ($R^2=0.19$, $p=0.0021$)		Giro Temporal Médio E	AFMV ($R^2=0.31$, $p<0.0001$)	Sexo ($R^2=0.05$, $p=0.0591$)
Anterior Middle Frontal T	Sexo ($R^2=0.12$, $p=0.0194$)		Giro Temporal Médio D	Sexo ($R^2=0.26$, $p=0.0003$)	AFMV ($R^2=0.12$, $p=0.0063$)
Anterior Middle Frontal D	Sexo ($R^2=0.10$, $p=0.0317$)		Núcleo Accumbens T	Força ($R^2=0.18$, $p=0.0033$)	
Tronco Cerebral T	Força ($R^2=0.16$, $p=0.0060$)		Núcleo Accumbens E	Força ($R^2=0.15$, $p=0.0071$)	
Tronco Cerebral E	Força ($R^2=0.17$, $p=0.0045$)		Núcleo Accumbens D	Sexo ($R^2=0.15$, $p=0.0070$)	Força ($R^2=0.03$, $p=0.1563$)
Tronco Cerebral D	Força ($R^2=0.14$, $p=0.0094$)		Ocipital Lobe T	Sexo ($R^2=0.36$, $p<0.0001$)	
Entorhinal Cortex T	Sexo ($R^2=0.33$, $p<0.0001$)	AFMV ($R^2=0.06$, $p=0.0375$)	Ocipital Lobe E	Sexo ($R^2=0.36$, $p<0.0001$)	AFMV ($R^2=0.05$, $p=0.0495$)
Entorhinal Cortex E	Sexo ($R^2=0.25$, $p=0.0004$)	Idade ($R^2=0.06$, $p=0.0489$)	Lóbulo Paracentral T	Sexo ($R^2=0.20$, $p=0.0018$)	
Parênquima prosencéfalo T	Sexo ($R^2=0.34$, $p<0.0001$)		Lóbulo Paracentral D	Sexo ($R^2=0.13$, $p=0.0115$)	
Parênquima prosencéfalo E	Sexo ($R^2=0.33$, $p<0.0001$)		Giro para-hipocampal T	Sexo ($R^2=0.39$, $p<0.0001$)	TUG ($R^2=0.05$, $p=0.0415$)
Parênquima prosencéfalo E	Sexo ($R^2=0.34$, $p<0.0001$)		Giro para-hipocampal E	Sexo ($R^2=0.33$, $p<0.0001$)	VO _{2Pico} ($R^2=0.05$, $p=0.0688$)
Frontal Lobo T	Sexo ($R^2=0.28$, $p=0.0002$)		Giro para-hipocampal D	Sexo ($R^2=0.39$, $p<0.0001$)	TUG ($R^2=0.08$, $p=0.0134$)
Frontal Lobo E	Sexo ($R^2=0.27$, $p=0.0002$)		Parietal Lobo T	Sexo ($R^2=0.21$, $p=0.0012$)	
Frontal Lobo D	Sexo ($R^2=0.28$, $p=0.0002$)		Parietal Lobo E	Sexo ($R^2=0.20$, $p=0.0018$)	
Frontal Polo T	Sexo ($R^2=0.29$, $p=0.0001$)		Parietal Lobo D	Sexo ($R^2=0.21$, $p=0.0015$)	
Frontal Polo D	Sexo ($R^2=0.26$, $p=0.0003$)		Córtex motor primário T	Força ($R^2=0.19$, $p=0.0027$)	
Substância cinza cortical T	Sexo ($R^2=0.37$, $p<0.0001$)		Córtex motor primário E	Força ($R^2=0.25$, $p=0.0004$)	
Substância cinza cortical E	Sexo ($R^2=0.36$, $p<0.0001$)		Córtex motor primário D	Sexo ($R^2=0.12$, $p=0.0154$)	Força ($R^2=0.01$, $p=0.3332$)
Substância cinza cortical D	Sexo ($R^2=0.38$, $p<0.0001$)		Rostral Anterior Cingulate T	AFMV ($R^2=0.09$, $p=0.0350$)	
Hipocampo T	AFMV ($R^2=0.13$, $p=0.0132$)		Rostral Anterior Cingulate D	AFMV ($R^2=0.11$, $p=0.0244$)	
Hipocampo E	AFMV ($R^2=0.15$, $p=0.0070$)		Superior Frontal T	Sexo ($R^2=0.23$, $p=0.0008$)	
Hipocampo D	AFMV ($R^2=0.10$, $p=0.0337$)		Superior Frontal E	Sexo ($R^2=0.16$, $p=0.0064$)	
Inferior Parietal T	Sexo ($R^2=0.24$, $p=0.0006$)		Superior Parietal T	Força ($R^2=0.17$, $p=0.0039$)	
Inferior Parietal E	AFMV ($R^2=0.09$, $p=0.0375$)		Superior Parietal D	VO ₂ ($R^2=0.13$, $p=0.0147$)	
Inferior Parietal D	Sexo ($R^2=0.25$, $p=0.0003$)	Idade ($R^2=0.06$, $p=0.0453$)	Superior Temporal T	Sexo ($R^2=0.32$, $p<0.0001$)	Idade ($R^2=0.05$, $p=0.0510$)

Inferior Temporal T	Sexo ($R^2=0.21$, $p=0.0013$)	AFMV ($R^2=0.09$, $p=0.0202$)	Superior Temporal E	Sexo ($R^2=0.26$, $p=0.0003$)	Idade ($R^2=0.12$, $p=0.0060$)
Inferior Temporal E	Sexo ($R^2=0.19$, $p=0.0023$)	VO_2 ($R^2=0.08$, $p=0.0370$)	Supramarginal T	VO_2 ($R^2=0.11$, $p=0.0230$)	
Inferior Temporal D	AFMV ($R^2=0.26$, $p=0.0003$)		Temporal Lobo T	Sexo ($R^2=0.39$, $p<0.0001$)	AFMV ($R^2=0.07$, $p=0.0191$)
Isthmus Cingulate T	AFMV ($R^2=0.15$, $p=0.0075$)		Temporal Lobo E	Sexo ($R^2=0.34$, $p<0.0001$)	AFMV ($R^2=0.09$, $p=0.0121$)
Isthmus Cingulate E	VO_2 ($R^2=0.17$, $p=0.0047$)		Temporal Lobo D	Sexo ($R^2=0.40$, $p<0.0001$)	AFMV ($R^2=0.05$, $p=0.0386$)
Lateral Ocipital T	Sexo ($R^2=0.23$, $p=0.0006$)		Temporal Polo T	Sexo ($R^2=0.17$, $p=0.0038$)	
Lateral Ocipital E	Sexo ($R^2=0.19$, $p=0.0024$)		Temporal Polo D	VO_2 ($R^2=0.09$, $p=0.0383$)	
Lateral Orbitofrontal T	Sexo ($R^2=0.38$, $p<0.0001$)		Tálamo T	Sexo ($R^2=0.28$, $p=0.0002$)	VO_{2Pico} ($R^2=0.06$, $p=0.0508$)
Lateral Orbitofrontal E	Sexo ($R^2=0.38$, $p<0.0001$)		Tálamo E	Sexo ($R^2=0.27$, $p=0.0002$)	VO_{2Pico} ($R^2=0.07$, $p=0.0288$)
Lateral Orbitofrontal D	Sexo ($R^2=0.32$, $p<0.0001$)		Tálamo D	Sexo ($R^2=0.27$, $p=0.0002$)	
Lingual T	Sexo ($R^2=0.35$, $p<0.0001$)	VO_{2Pico} ($R^2=0.08$, $p=0.0167$)	Ventral Diencephalon T	Idade ($R^2=0.12$, $p=0.0179$)	
Lingual E	Sexo ($R^2=0.35$, $p<0.0001$)	VO_{2Pico} ($R^2=0.10$, $p=0.0079$)	Ventral Diencephalon E	Idade ($R^2=0.08$, $p=0.0472$)	
Medial Occipital T	Sexo ($R^2=0.36$, $p<0.0001$)	VO_{2Pico} ($R^2=0.05$, $p=0.0498$)	Ventral Diencephalon D	Idade ($R^2=0.14$, $p=0.0110$)	
Medial Orbitofrontal T	Força ($R^2=0.29$, $p=0.0001$)	Sexo ($R^2=0.05$, $p=0.0561$)	Encéfalo Todo T	Sexo ($R^2=0.36$, $p<0.0001$)	
Medial Orbitofrontal D	Força ($R^2=0.31$, $p<0.0001$)		Encéfalo Todo E	Sexo ($R^2=0.36$, $p<0.0001$)	
Medial Parietal T	Sexo ($R^2=0.16$, $p=0.0062$)		Encéfalo Todo D	Sexo ($R^2=0.36$, $p<0.0001$)	
Medial Parietal E	Sexo ($R^2=0.16$, $p=0.0060$)				
Medial Parietal D	Sexo ($R^2=0.13$, $p=0.0120$)				

Notas: AFMV= tempo de Atividade Física Moderada e Vigorosa registrado no acelerômetro; VO_{2Pico} = máximo de volume inspirado; T: área total; E: área esquerda; D: área direita.

Em resumo AFMV foi a melhor preditora de diferenças em 13 estruturas (Amígdala T, Amígdala E, Amígdala D, Hipocampo T, Hipocampo E, Hipocampo D, Inferior Parietal E, Inferior Temporal D, Isthmus Cingulate T, Giro Temporal Médio T, Giro Temporal Médio E, Rostral Anterior Cingulate T, Rostral Anterior Cingulate D).

A força muscular foi a melhor preditora de diferenças em 10 estruturas (Tronco Cerebral T, Tronco Cerebral E, Tronco Cerebral D, Medial Orbitofrontal T, Medial Orbitofrontal D, Núcleo Accumbens T, Núcleo Accumbens E, Córtex motor primário T, Córtex motor primário E, Superior Parietal T).

A variável sexo foi a melhor preditora de diferenças em 58 estruturas (Anterior Middle Frontal T, Anterior Middle Frontal D, Entorhinal Cortex T, Entorhinal Cortex E, Parênquima prosencéfalo T, Parênquima prosencéfalo E, Parênquima prosencéfalo E, Frontal Lobo T, Frontal Lobo E, Frontal Lobo D, Frontal Polo T, Frontal Polo D, Substância cinza cortical T, Substância cinza cortical E, Substância cinza cortical D, Inferior Parietal T, Inferior Parietal D, Inferior Temporal T, Inferior Temporal E, Lateral Ocipital T, Lateral Ocipital E, Lateral Orbitofrontal T, Lateral Orbitofrontal E, Lateral Orbitofrontal D, Lingual T, Lingual E, Medial Occipital T, Medial Parietal T, Medial Parietal E, Medial Parietal D, Giro Frontal Médio T, Giro Temporal Médio D, Núcleo Accumbens D, Ocipital Lobe T, Ocipital Lobe E, Lóbulo Paracentral T, Lóbulo Paracentral D, Giro para-hipocampal T, Giro para-hipocampal E, Giro para-hipocampal D, Parietal Lobo T, Parietal Lobo E, Parietal Lobo D, Córtex motor primário D, Superior Frontal T, Superior Frontal E, Superior Temporal T, Superior Temporal E, Temporal Lobo T, Temporal Lobo E, Temporal Lobo D, Temporal Polo T, Tálamo T, Tálamo E, Tálamo D, Encéfalo Todo T, Encéfalo Todo E, Encéfalo Todo D).

A variável VO₂ foi a melhor preditora de diferenças em 4 estruturas (Isthmus Cingulate E, Superior Parietal D, Supramarginal T, Temporal Polo D).

A variável Idade foi a melhor preditora de diferença em 3 estruturas (Ventral Diencephalon T, Ventral Diencephalon E, Ventral Diencephalon D).

As 6 demais estruturas obtiveram $p > 0.05$ na regressão múltipla, portanto, não foram consideradas para posterior análise: Gânglio Basal T; Gânglio Basal E; Caudado T; Caudado E; Giro Frontal Médio D; Supramarginal E.

A proposta deste estudo foi comparar a assimetria encefálica de 71 áreas/estruturas entre idosos que acumulavam ≥ 150 minutos de AFMV e os que apresentavam < 150 minutos quanto aos seus indicadores de atividade física. Nosso primeiro e grande achado foi que 38 áreas/estruturas obtiveram $p \leq 0.05$, isto é, foram maiores no grupo com mais de

150 minutos/semana de AFMV. Além disso, observamos que os idosos ativos apresentaram o encéfalo e seus hemisférios direito e esquerdo, 6,8%, 6,6% e 6,9%, respectivamente, maiores do que os indivíduos que fizeram menos de 150 minutos.

Um maior tempo de AFMV além das recomendações atuais da OMS foram positivamente associadas ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).¹⁹ O comportamento sedentário, no entanto, estava negativamente relacionado à biodisponibilidade do fator neurotrófico em idosos.¹⁹ É bem aceito que o acúmulo de maior tempo de AFMV está relacionado a melhores parâmetros de oxigenação e função cardiorrespiratória. Assim, foi demonstrado que estes parâmetros se relaciona a menor atrofia cerebral.¹¹ Os mecanismos biológicos que explicam o aumento do encéfalo através do exercício físico são a indução da angiogênese e neurogênese, através do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e BDNF.²⁰

A assimetria à direita foi a que mais observamos - 38 estruturas (hemisfério direito da estrutura era maior do que o esquerdo). A excessão foi vista no lobo parietal e no diencéfalo ventral, em que a assimetria foi à esquerda. Isto ocorreu em ambos os grupos, tanto no grupo < 150 min de AFMV como ≥150 min de AFMV. No estudo de análise sobre assimetria encefálica que envolveu maior número de sujeitos, encontrou-se resultados parecidos, com tálamo, putâmen e pálido tendo volumes médios maiores no hemisfério esquerdo, e o hipocampo, amígdala, núcleo accumbens e núcleo caudado tendo volumes maiores no hemisfério direito.⁴

Outro resultado que chamou a atenção foi a importância do determinante biológico (sexo) na assimetria entre os grupos, que foi o melhor preditor de diferença em 58 estruturas. A assimetria encefálica parece ser determinada geneticamente e guarda correlação com idade, sexo e etnia.^{21,22} Como demonstrado por Kong e colaboradores, homens mostram mais assimetria para a esquerda e menos assimetria para a direita na espessura cortical do giro para-hipocampal e do córtex entorrinal, respectivamente.⁷

Observa-se também, que algumas estruturas apresentam além da assimetria dos hemisférios direito comparado ao hemisfério esquerdo, assimetria quanto a segmentação (superior, médio e inferior). Isto foi observado com o lobo parietal, por exemplo. O lobo parietal inferior apresenta sua estrutura total e seu hemisfério direito melhor predito pelo sexo, entretanto, o hemisfério esquerdo, pela AFMV. O lobo parietal superior, por sua vez, tem como primeiro fator preditor para a estrutura total o parâmetro de força ($R^2=0.17$) e o hemisfério direito, o VO_2 ($R^2=0.13$). Assim, percebe-se que o mesmo lobo (parietal), não

responde uniformemente aos estímulos da atividade física e nem aos determinantes biológicos.

Por fim, o maior tempo de AFMV foi o fator preditor de diferença na amígdala e no hipocampo. Estudos prévios demonstram que a assimetria dessas regiões está relacionada com o comprometimento cognitivo, e quanto maior a sua extensão, maior a gravidade da doença.²³ Sabe-se que essas duas estruturas estão presentes no sistema límbico, responsável pela regulação das emoções e da memória. Assim, parece existir relação entre o tempo de AFMV e uma motivação para realizá-las, devido a manutenção do volume dessas estruturas do sistema límbico.

4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que idosos que realizam a recomendação de AFMV (150 minutos) comparados aos seus pares que não realizam a recomendação (<150 minutos) apresentam diferenças na assimetria encefálica. Adicionalmente, a AFMV e indicadores de aptidão física como força, VO_{2Pico} e o sexo do sujeito, são preditores de tais diferenças.

Os parâmetros de atividade física e aptidão física podem ser considerados no que tange a assimetria encefálica em idosos, por diferentes profissionais de saúde como neurologistas, geriatras e educadores físicos. Algumas limitações de nosso estudo pode ser destacadas, onde novos estudos podem melhor explorar o impacto da assimetria encefálica encontrada na presente proposta, especialmente pela amostra considerada se tratar de idosos cognitivamente normais. Desta forma, sugerimos que estudos de caráter longitudinal investiguem possíveis mudanças e acentuações da assimetria. Apesar de tais limitações, enfatizamos o pioneirismo de nossa proposta que buscou relacionar assimetria encefálica com o tempo de AFMV em idosos cognitivamente saudáveis.

5. REFERÊNCIA

1. Ocklenburg S, Güntürkün O. Hemispheric asymmetries: the comparative view. Front Psychology [Internet]. 2012 [citado 21 de novembro de 2024];3. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2012.00005/abstract>
2. Mellet E, Jobard G, Zago L, Crivello F, Petit L, Joliot M, et al. Relationships between hand laterality and verbal and spatial skills in 436 healthy adults balanced for handedness. Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition [Internet]. 4 de julho de 2014 [citado 21 de novembro de 2024];19(4):383–404. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1357650X.2013.796965>

3. Kong XZ, Boedhoe PSW, Abe Y, Alonso P, Ameis SH, Arnold PD, et al. Mapping cortical and subcortical asymmetry in obsessive-compulsive disorder: findings from the enigma consortium. *Biological Psychiatry* [Internet]. junho de 2020 [citado 21 de novembro de 2024];87(12):1022–34. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322319312922>
4. Kong X, Postema MC, Guadalupe T, De Kovel C, Boedhoe PSW, Hoogman M, et al. Mapping brain asymmetry in health and disease through the ENIGMA consortium. *Human Brain Mapping* [Internet]. janeiro de 2022 [citado 21 de novembro de 2024];43(1):167–81. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.25033>
5. Neubauer S, Gunz P, Scott NA, Hublin JJ, Mitteroecker P. Evolution of brain lateralization: A shared hominid pattern of endocranial asymmetry is much more variable in humans than in great apes. *Sci Adv* [Internet]. 14 de fevereiro de 2020 [citado 21 de novembro de 2024];6(7):eaax9935. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aax9935>
6. Postema MC, Van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, Auzias G, Behrmann M, et al. Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. *Nat Commun* [Internet]. 31 de outubro de 2019 [citado 21 de novembro de 2024];10(1):4958. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13005-8>
7. Kong XZ, Mathias SR, Guadalupe T, ENIGMA Laterality Working Group, Glahn DC, Franke B, et al. Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 29 de maio de 2018 [citado 21 de novembro de 2024];115(22). Disponível em: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1718418115>
8. Wang Y, Hao L, Zhang Y, Zuo C, Wang D. Entorhinal cortex volume, thickness, surface area and curvature trajectories over the adult lifespan. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [Internet]. outubro de 2019 [citado 21 de novembro de 2024];292:47–53. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925492719301453>
9. Lucarelli RT, Peshock RM, McColl R, Hulsey K, Ayers C, Whittemore AR, et al. Mr imaging of hippocampal asymmetry at 3t in a multiethnic, population-based sample: results from the dallas heart study. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. abril de 2013 [citado 21 de novembro de 2024];34(4):752–7. Disponível em: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A3308>
10. Ardekani BA, Hadid SA, Blessing E, Bachman AH. Sexual dimorphism and hemispheric asymmetry of hippocampal volumetric integrity in normal aging and alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. fevereiro de 2019 [citado 21 de novembro de 2024];40(2):276–82. Disponível em: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A5943>

11. Melo Neves L, Ritti-Dias R, Juday V, Marquesini R, Mendes Gerage A, Cândido Laurentino G, et al. Objective physical activity accumulation and brain volume in older adults: an mri and whole-brain volume study. Anderson RM, organizador. The Journals of Gerontology: Series A [Internet]. 1º de junho de 2023 [citado 21 de novembro de 2024];78(6):902–10. Disponível em: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/78/6/902/6647057>

12. Freedson PS, Lyden K, Kozey-Keadle S, Staudenmayer J. Evaluation of artificial neural network algorithms for predicting METs and activity type from accelerometer data: validation on an independent sample. Journal of Applied Physiology [Internet]. dezembro de 2011 [citado 21 de novembro de 2024];111(6):1804–12. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00309.2011>

13. Choi L, Liu Z, Matthews CE, Buchowski MS. Validation of accelerometer wear and nonwear time classification algorithm. Medicine & Science in Sports & Exercise [Internet]. fevereiro de 2011 [citado 21 de novembro de 2024];43(2):357–64. Disponível em: <https://journals.lww.com/00005768-201102000-00022>

14. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med [Internet]. dezembro de 2020 [citado 21 de novembro de 2024];54(24):1451–62. Disponível em: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2020-102955>

15. Brewer JB. Fully-automated volumetric mri with normative ranges: translation to clinical practice. Behavioural Neurology [Internet]. 2009 [citado 21 de novembro de 2024];21(1–2):21–8. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bn/2009/616581/>

16. Simão A, Precoma D, Andrade J, Correa Filho H, Saraiva J, Oliveira G, et al. I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2013 [citado 21 de novembro de 2024];101(6):1–63. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.2013S012>

17. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. Arq Neuro-Psiquiatr [Internet]. setembro de 2003 [citado 21 de novembro de 2024];61(3B):777–81. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2003000500014&lng=pt&tlng=pt

18. Riebe D, Ehrman K, Ligouri G, Magal, M, et al. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Wolters Kluwer, 2018.

19. Engeroff T, Füzéki E, Vogt L, Fleckenstein J, Schwarz S, Matura S, et al. Is objectively assessed sedentary behavior, physical activity and cardiorespiratory fitness linked to brain plasticity outcomes in old age? *Neuroscience* [Internet]. setembro de 2018 [citado 21 de novembro de 2024];388:384–92. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452218305323>

20. Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *Journal of Aging Research* [Internet]. 2013 [citado 21 de novembro de 2024];2013:1–8. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/jar/2013/657508/>

21. Ocklenburg S, Schmitz J, Moinfar Z, Moser D, Klose R, Lor S, et al. Epigenetic regulation of lateralized fetal spinal gene expression underlies hemispheric asymmetries. *eLife* [Internet]. 1º de fevereiro de 2017 [citado 21 de novembro de 2024];6:e22784. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/22784>

22. Leroy F, Cai Q, Bogart SL, Dubois J, Coulon O, Monzalvo K, et al. New human-specific brain landmark: The depth asymmetry of superior temporal sulcus. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 27 de janeiro de 2015 [citado 21 de novembro de 2024];112(4):1208–13. Disponível em: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1412389112>

23. Wachinger C, Salat DH, Weiner M, Reuter M, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Whole-brain analysis reveals increased neuroanatomical asymmetries in dementia for hippocampus and amygdala. *Brain* [Internet]. dezembro de 2016 [citado 21 de novembro de 2024];139(12):3253–66. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/aww243>

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado estudo epidemiológico sobre a prevalência de comorbidades em idosos com transtornos neurocognitivos maiores, realizado pelos alunos Fábio Yamane De Oliveira, Luigi Meirelles Jeuken Di Domizio, Thomas Barione e Vitor Dias Ballester, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Daniel Gomes Lichtenthaler

Assinatura do Orientador do Trabalho

•

Fábio Yamane de Oliveira
Luigi Meirelles Jeuken Di Domizio
Thomas Barione
Vitor Dias Ballester

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A PREVALÊNCIA DE
COMORBIDADES EM IDOSOS COM INDÍCIOS DE TRANSTORNOS
NEUROCOGNITIVOS MAIORES**

São Paulo
2024

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A PREVALÊNCIA DE
COMORBIDADES EM IDOSOS COM INDÍCIOS DE TRANSTORNOS
NEUROCOGNITIVOS MAIORES**

Projeto de Pesquisa para Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Medicina. Orientador(a) Prof. Dr.
Daniel Gomes Lichtenthaler.

São Paulo

2024

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES EM IDOSOS COM INDÍCIOS DE TRANSTORNOS NEUROCOGNITIVOS MAIORES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Gomes Lichtenthaler

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Daniel Gomes Lichtenthaler

Orientador

Profa. Dra. Patrícia Colombo de Souza

Avaliadora

Profa. Ma. Fernanda Galvão Canda Kimura Dias

Avaliadora

Fabio Yamane De Oliveira, Luigi Meirelles Jeuken Di Domizio, Thomas Barione, Vitor Dias Ballester, Daniel Gomes Lichtenthaler. *Estudo epidemiológico sobre a prevalência de comorbidades em idosos com transtornos neurocognitivos maiores*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os transtornos neurocognitivos maiores, anteriormente chamados de demências, afetam funções cognitivas como memória, linguagem e julgamento, sendo causados por fatores como doenças degenerativas, traumas e condições médicas. São reconhecidos como doenças graças ao avanço da neurologia e à identificação de condições como o Alzheimer. Estes têm impactos significativos na qualidade de vida, e seus tratamentos ajudam no retardo da progressão e manejo sintomático. Idade avançada, hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo, sedentarismo, depressão e baixa escolaridade são fatores de risco, assim como a perda auditiva, que está associada à perda cognitiva. Este estudo visa analisar a prevalência de comorbidades em idosos com indícios desses transtornos na zona sul de São Paulo, com base em prontuários clínicos, visando contribuir na epidemiologia com dados atualizados. **METODOLOGIA:** Estudo transversal com 938 prontuários de pacientes ≥ 60 anos atendidos em neurologia e geriatria na zona sul de São Paulo. Incluídos 80 prontuários com diagnóstico de transtorno neurocognitivo maior ou alterações cognitivas e funcionais (MEEM, Katz, Lawton e Brody). Analisadas características demográficas e comorbidades. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise de 80 prontuários revelou alta prevalência de hipertensão arterial (82,5%), diabetes (45%), dislipidemia (42,6%), doenças cardiovasculares (41,3%) e depressão (37,5%). A maioria apresentou sedentarismo (86,3%), comorbidade frequentemente associada a agravamento da saúde cognitiva. Além disso, identificou-se que 78,9% dos pacientes tinham até 8 anos de escolaridade, reforçando a relação entre baixa escolaridade e maior risco de demência, conforme apontado pela literatura. **CONCLUSÃO:** O estudo reforça a consistência entre os fatores de risco e a prevalência destas comorbidades, observadas nos idosos com transtornos neurocognitivos maiores, alinhando-se à literatura e destacando a importância de novas pesquisas, políticas públicas para prevenção, tratamento e para uma melhor investigação e documentação destas comorbidades, especialmente diante do aumento da prevalência dessas condições no Brasil.

Palavras-chave: Demência. Prevalência. Comorbidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Major neurocognitive disorders, formerly known as dementias, affect cognitive functions such as memory, language, and judgment, caused by factors such as degenerative diseases, trauma, and medical conditions. They are recognized as diseases thanks to advancements in neurology and the identification of conditions such as Alzheimer's. These disorders significantly impact quality of life, and their treatments help delay progression and manage symptoms. Advanced age, hypertension, diabetes, obesity, smoking, sedentary lifestyle, depression, and low education level are risk factors, as is hearing loss, which is associated with cognitive decline. This study aims to analyze the prevalence of comorbidities in elderly individuals with indications of these disorders in the southern region of São Paulo, based on clinical records, to contribute updated data to epidemiology.

METHODOLOGY: Cross-sectional study of 938 medical records of patients aged ≥ 60 years treated in neurology and geriatrics in the southern region of São Paulo. Eighty medical records were included with a diagnosis of major neurocognitive disorder or cognitive and functional impairments (MMSE, Katz, Lawton, and Brody). Demographic characteristics and comorbidities were analyzed. **RESULTS AND DISCUSSION:** The analysis of 80 medical records revealed a high prevalence of hypertension (82.5%), diabetes (45%), dyslipidemia (42.6%), cardiovascular diseases (41.3%), and depression (37.5%). Most patients exhibited a sedentary lifestyle (86.3%), a comorbidity frequently associated with worsening cognitive health. Additionally, 78.9% of the patients had up to 8 years of education, reinforcing the link between low education levels and a higher risk of dementia, as highlighted in the literature.

CONCLUSION: The study reinforces the consistency between risk factors and the prevalence of these comorbidities observed in elderly individuals with major neurocognitive disorders, aligning with the literature and highlighting the importance of new research, public policies for prevention, treatment, and improved investigation and documentation of these comorbidities, especially considering the increasing prevalence of these conditions in Brazil.

Keywords: Dementia. Prevalence. Comorbidity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 MATERIAIS E MÉTODOS	10
3 RESULTADOS	11
4 DISCUSSÃO	14
5 REFERÊNCIAS	15

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES EM IDOSOS COM TRANSTORNOS NEUROCOGNITIVOS MAIORES

EPIDEMIOLOGICAL STUDY ON THE PREVALENCE OF COMORBIDITIES IN ELDERLY PEOPLE WITH MAJOR NEUROCOGNITIVE DISORDERS

Oliveira, Fábio Yamane de¹

Di Domizio, Luigi Meirelles Jeuken²

Barione, Thomas³

Ballester, Vitor Dias⁴

Lichtenthaler, Daniel Gomes⁵

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os transtornos neurocognitivos maiores, anteriormente chamados de demências, afetam funções cognitivas como memória, linguagem e julgamento, sendo causados por fatores como doenças degenerativas, traumas e condições médicas. São reconhecidos como doenças graças ao avanço da neurologia e à identificação de condições como o Alzheimer. Estes têm impactos significativos na qualidade de vida, e seus tratamentos ajudam no retardo da progressão e manejo sintomático. Idade avançada, hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo, sedentarismo, depressão e baixa escolaridade são fatores de risco, assim como a perda auditiva, que está associada à perda cognitiva. Este estudo visa analisar a prevalência de comorbidades em idosos com indícios desses transtornos na zona sul de São Paulo, com base em prontuários clínicos, visando contribuir na epidemiologia com dados atualizados. **METODOLOGIA:** Estudo transversal com 938 prontuários de pacientes ≥ 60 anos atendidos em neurologia e geriatria na zona sul de São Paulo. Incluídos 80 prontuários com diagnóstico de transtorno neurocognitivo maior ou alterações cognitivas e funcionais (MEEM, Katz, Lawton e Brody). Analisadas características demográficas e comorbidades. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise de 80 prontuários revelou alta prevalência de hipertensão arterial (82,5%), diabetes (45%), dislipidemia (42,6%), doenças cardiovasculares

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. fabioyamanedeoliveira@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. lumjdidomizio@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. carlosmoqueca100@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. vitor.ballester@hotmail.com

⁵ Professor Orientador. Mestre, Universidade Santo Amaro -SP – dlichtenthaler@prof.unisa.br

(41,3%) e depressão (37,5%). A maioria apresentou sedentarismo (86,3%), comorbidade frequentemente associada a agravamento da saúde cognitiva. Além disso, identificou-se que 78,9% dos pacientes tinham até 8 anos de escolaridade, reforçando a relação entre baixa escolaridade e maior risco de demência, conforme apontado pela literatura. **CONCLUSÃO:** O estudo reforça a consistência entre os fatores de risco e a prevalência destas comorbidades, observadas nos idosos com transtornos neurocognitivos maiores, alinhando-se à literatura e destacando a importância de novas pesquisas, políticas públicas para prevenção, tratamento e para uma melhor investigação e documentação destas comorbidades, especialmente diante do aumento da prevalência dessas condições no Brasil.

Palavras-chave: Demência. Prevalência. Comorbidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Major neurocognitive disorders, formerly known as dementias, affect cognitive functions such as memory, language, and judgment, caused by factors such as degenerative diseases, trauma, and medical conditions. They are recognized as diseases thanks to advancements in neurology and the identification of conditions such as Alzheimer's. These disorders significantly impact quality of life, and their treatments help delay progression and manage symptoms. Advanced age, hypertension, diabetes, obesity, smoking, sedentary lifestyle, depression, and low education level are risk factors, as is hearing loss, which is associated with cognitive decline. This study aims to analyze the prevalence of comorbidities in elderly individuals with indications of these disorders in the southern region of São Paulo, based on clinical records, to contribute updated data to epidemiology.

METHODOLOGY: Cross-sectional study of 938 medical records of patients aged ≥ 60 years treated in neurology and geriatrics in the southern region of São Paulo. Eighty medical records were included with a diagnosis of major neurocognitive disorder or cognitive and functional impairments (MMSE, Katz, Lawton, and Brody). Demographic characteristics and comorbidities were analyzed. **RESULTS AND DISCUSSION:** The analysis of 80 medical records revealed a high prevalence of hypertension (82.5%), diabetes (45%), dyslipidemia (42.6%), cardiovascular diseases (41.3%), and depression (37.5%). Most patients exhibited a sedentary lifestyle (86.3%), a comorbidity frequently associated with worsening cognitive health. Additionally, 78.9% of the patients had up to 8 years of education, reinforcing the link between low education levels and a higher risk of dementia, as highlighted in the literature.

CONCLUSION: The study reinforces the consistency between risk factors and the prevalence of these comorbidities observed in elderly individuals with major neurocognitive disorders, aligning with the literature and highlighting the importance of new research, public policies for prevention, treatment, and improved investigation and documentation of these comorbidities, especially considering the increasing prevalence of these conditions in Brazil.

Keywords: Dementia. Prevalence. Comorbidity.

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos neurocognitivos maiores, previamente conhecidos como síndromes demenciais ou demências, são uma condição neurológica que afeta a função cognitiva, incluindo memória, atenção, linguagem e julgamento. Podem ser causadas por uma variedade de fatores, incluindo doenças degenerativas, traumas crânio encefálicos e outras condições médicas. No início do século XX, os transtornos neurocognitivos maiores eram considerados uma parte normal do processo de envelhecimento e não eram reconhecidos como uma doença em si. No entanto, com o desenvolvimento da neurologia e a descoberta de doenças como a doença de Alzheimer, ficou claro que esta não era uma parte imutável do envelhecimento.¹

Hoje em dia, os transtornos neurocognitivos maiores são reconhecidos como uma condição médica séria que pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores. Há uma variedade de tratamentos disponíveis para ajudar a gerenciar os sintomas da demência, embora ainda não exista uma cura para a maioria das formas dessas condições.²

Os fatores de risco para transtornos neurocognitivos maiores incluem idade avançada, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, sedentarismo, depressão e história familiar da doença. Além disso, estudos mostram que a baixa escolaridade e a perda auditiva estão associadas a um maior risco. A hipertensão arterial e o diabetes mellitus são fatores de risco devido aos danos nos vasos sanguíneos cerebrais. Estudos revelaram que mesmo uma moderada perda auditiva pode aumentar, ao longo prazo, uma perda cognitiva, sendo uma informação relevante tendo em vista que, não só é o maior fator de risco individual, mas também 32% das pessoas com mais de 55 anos possuem algum tipo de deficiência auditiva.³⁻⁷

Este trabalho tem como objetivo analisar a prevalência de comorbidades em idosos com indícios de transtornos neurocognitivos maiores na zona sul de São Paulo, a fim de compreender melhor as características epidemiológicas dessa população e contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas e atenção à saúde. A análise de prontuários pode fornecer dados valiosos sobre as

características clínicas e demográficas desses pacientes, bem como sobre as estratégias de diagnóstico e tratamento adotadas pelas equipes de saúde. Diante disso, o objetivo deste estudo foi analisar a prevalência das comorbidades em idosos com indícios de transtornos neurocognitivos maiores nos equipamentos de saúde da zona sul de São Paulo.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de análise de prontuários. Para o desenvolvimento do estudo, avaliamos, por amostra de conveniência, 938 prontuários datados a partir de 2022, de pacientes em atendimento ambulatorial nas áreas de neurologia e geriatria, em dois serviços de saúde pública da zona sul de São Paulo, sendo ambos serviços ambulatoriais de especialidades. Foram utilizados os seguintes critérios para inclusão destes prontuários no estudo: idade ≥ 60 anos somado ao diagnóstico escrito e claro de transtorno neurocognitivo maior ou mini exame do estado mental (MEEM) com alterações significativas (< 20 para analfabetos, < 25 pontos para aqueles com um a quatro anos de estudo, $< 26,5$ pontos para aqueles com 5 a 8 anos de estudo, < 28 pontos para aqueles com 9 a 11 anos de estudo, < 29 pontos para aqueles com mais de 11 anos de estudo), somado a Escala de Katz (≤ 4 pontos dependência parcial, ≤ 2 pontos considerado dependência importante), e/ou Escala de Lawton e Brody (≤ 24 para dependência parcial, ≤ 7 para dependência total). Ou seja, todos os prontuários incluídos no estudo continham idade igual ou superior a 60 anos, somado ao diagnóstico claro de algum transtorno neurocognitivo maior ou a uma alteração cognitiva significativa somada a alguma alteração funcional, avaliadas pelas escalas respectivas. Foram excluídos prontuários que não atendiam aos critérios de inclusão ou que não possuíam letra legível.

Com os prontuários selecionados pelos critérios citados anteriormente, foi criado um checklist em formato de formulário, utilizando a plataforma google forms. O formulário continha todos os parâmetros a serem analisados e quantificados para o estudo, sendo eles a presença de: Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica, Dislipidemia, Doença Cardiovascular (qualquer doença que se enquadre como

doença cardiovascular), Doença Pulmonar (qualquer doença que se enquadre como doença pulmonar), Distúrbios do Sono, histórico de COVID 19, Depressão (foi também considerada em casos em que havia teste GDS com valor ≥ 6), Antecedentes familiares de transtorno neurocognitivo maior, Obesidade (foi também considerada em casos onde o cálculo de IMC através dos dados mais recentes fornecidos na seção da triagem foi $\geq 30\text{Kg/m}^2$), Tabagismo (Foram consideradas as pessoas classificadas no prontuário como tabagistas e ex-tabagistas), Etilismo (Foram consideradas as pessoas classificadas no prontuário como etilistas ou ex-etilistas), Sedentarismo e Disacusias. Para que a doença seja considerada presente foram utilizados os critérios especiais citados acima ou sua presença por escrito no prontuário de forma explícita ou o uso de medicamento para o tratamento da condição caso aplicável. No formulário também foram coletados dados demográficos, sendo eles: Idade, sexo e escolaridade, em anos de estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 938 prontuários analisados, 80 deles se enquadram nos valores de inclusão e exclusão definidos para o trabalho, sendo apenas estes considerados para análise.

Dos 80 prontuários incluídos na análise 44 foram de pacientes do sexo feminino. Os achados revelam a incidência das comorbidades nos pacientes analisados, sendo elas: diabetes **totais (Tratando + não tratando)** (45%), HAS totais (82,5%), Dislipidemia totais (42,6%), DCV (41,3%), DP (16,3%), depressão total (37,5%), distúrbios do sono total (27,6%), Covid-19 (7,5%), antecedentes familiares (26,3%), obesidade (23,8%), tabagismo (31,3%), Etilismo (10%), sedentarismo (86,3%) e disacusias (22,5%). Os dados foram expostos na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Dados de prevalência das comorbidades nos prontuários incluídos para análise.

COMORBIDADE	TOTAL (n =80)		TRATANDO		NÃO TRATANDO	
	(%)	n	(%)	n	(%)	n
Diabetes	45	36	42,5	34	2,5	2
HAS	82,5	66	80	64	2,5	2

Dislipidemia	42,6	34	33,8	27	8,8	7
DCV	41,3	33	XXX	XXX	XXX	XXX
DP	16,3	13	XXX	XXX	XXX	XXX
Depressão	37,5	30	26,3	21	11,2	9
Distúrbios do Sono	27,6	22	11,3	9	16,3	13
Covid 19	7,5	6	XXX	XXX	XXX	XXX
AF	26,3	21	XXX	XXX	XXX	XXX
Obesidade	23,8	19	XXX	XXX	XXX	XXX
Tabagismo	31,3	25	XXX	XXX	XXX	XXX
Etilismo	10	8	XXX	XXX	XXX	XXX
Sedentarismo	86,3	69	XXX	XXX	XXX	XXX
Disacusias	22,5	18	XXX	XXX	XXX	XXX

Legenda: (**HAS**= Hipertensão arterial sistêmica; **DCV**= Doenças cardiovasculares; **DP**= Doenças pulmonares; **AF**= Antecedentes familiares); **XXX**= Não se aplica.

Pacientes com ≤ 8 anos de escolaridade, representaram 78,9% dos prontuários selecionados, sendo do total, 13,8% analfabetos, 13,8% com 0-3 anos de escolaridade, 33,8% com 4-8 anos de escolaridade e 21,3% com mais de 8 anos de escolaridade.

Tabela 2 - Dados sobre a escolaridade nos prontuários incluídos para análise.

Escolaridade	% (n=80)
Analfabeto	13,8
0-3 anos	13,8
4-8 anos	33,8
Mais de 8 anos	21,3
Não informado	17,5

A demografia da cidade de São Paulo reflete um perfil em envelhecimento, especialmente em relação à população de 65 anos ou mais. De acordo com os dados mais recentes do IBGE, a proporção de idosos cresceu significativamente, acompanhando a tendência nacional de queda nas taxas de fecundidade e aumento da expectativa de vida. Esse envelhecimento é mais acentuado entre as mulheres, que representam a maior parte da população idosa, já que a expectativa de vida feminina é maior do que a masculina. As mulheres correspondem a aproximadamente 56% da população de idosos, enquanto os homens correspondem a 44% deste grupo na cidade de São Paulo.⁸

De acordo com o Ministério da Saúde, aproximadamente 12,9% da população com mais de 60 anos na cidade de São Paulo convive com demência. O estudo, realizado por especialistas, também apontou uma prevalência maior da condição em pacientes do sexo feminino. Nossa análise foi compatível com a literatura, uma vez que 55% dos prontuários pertenciam a mulheres, reforçando a tendência de maior incidência de demência no sexo feminino.

Na comparação entre os dados desta pesquisa e os dados encontrados na literatura, é possível identificar uma consistência em muitos aspectos, corroborando os fatores de risco e a prevalência de comorbidades em idosos com transtornos neurocognitivos maiores. Conforme estabelecido no DSM-5, os transtornos neurocognitivos maiores são frequentemente diagnosticados em faixas etárias mais avançadas, o que pode explicar a maior atenção diagnóstica dada a esses grupos etários.⁹

Além disso, tanto a literatura quanto a pesquisa identificam condições médicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade como fatores de risco, sendo que essas comorbidades foram bastante prevalentes nos prontuários analisados. Esses achados são consistentes com o que foi relatado por Cacciottolo et al. (2017). Isso pode sugerir que a fisiopatologia destas doenças pode estar relacionada com o aparecimento de demências, como sugere a correlação de pessoas com diabetes e o aparecimento de demências vasculares.^{10, 11}

A relação entre baixa escolaridade e o aumento do risco de transtornos neurocognitivos maiores é destacada em ambos os conjuntos de dados. Enquanto a literatura menciona estudos realizados em diversos países que associam baixa escolaridade a um maior risco, a nossa pesquisa fornece dados específicos sobre a correlação entre níveis de escolaridade e a prevalência de transtornos cognitivos, demonstrando uma prevalência mais alta entre os pacientes com menor nível de educação formal.⁵

Um aspecto interessante trazido por essa pesquisa é a inclusão da perda auditiva como um fator de risco recentemente identificado para transtornos neurocognitivos maiores. Deal et al. (2016) corroboram essa associação entre perda auditiva e declínio cognitivo, enfatizando a importância da detecção precoce e manejo da perda auditiva como uma estratégia de prevenção da demência. Scholes, Mindell (2014) encontram uma prevalência de aproximadamente 32% das pessoas com mais de 55 anos apresentam algum tipo de déficit auditivo, enquanto os dados da nossa pesquisa destacam a prevalência de 23,1% de casos de disacusia entre os pacientes analisados, indicando uma lacuna potencial na documentação ou no rastreio adequado sobre essa associação específica. Porém esse fato é contrariado por uma pesquisa de Alison Huang (2023), onde é apontado que na população mundial portadora de demência, somente 8% apresentam algum tipo de disacusia. Essa baixa prevalência pode sugerir que existe também uma grande dificuldade em avaliar a acuidade auditiva em pacientes com transtornos neurocognitivos maiores.^{6,}

7, 11

A prevalência das comorbidades nos pacientes da pesquisa, como hipertensão arterial, depressão, obesidade e sedentarismo, está em linha com o que é relatado na literatura. Esses achados ressaltam a importância de uma abordagem holística no tratamento e na gestão dos transtornos neurocognitivos maiores, considerando não apenas os aspectos cognitivos, mas também os fatores de risco e condições médicas coexistentes. Essa abordagem holística também é destacada por Mendes et al. (2012), que enfatiza a necessidade de adaptações no sistema de saúde para melhor atender às demandas geradas pela transição demográfica e o aumento de doenças crônicas, como as demências.^{3, 4, 12}

Durante todo o transcorrer da análise dos prontuários, chamou atenção o fato da clareza, a objetividade e as próprias informações serem precárias. Muitos não possuíam antecedentes pessoais com diagnósticos prévios, ou os medicamentos que o paciente estava tomando. Mesmo o prontuário médico sendo um registro, que é considerado um documento, muitos profissionais ainda não o tratam como tal, sendo necessárias muitas melhorias em sua confecção.

4 CONCLUSÃO

A comparação entre os dados da pesquisa e os dados da literatura destaca a consistência nas tendências observadas em relação aos fatores de risco e à prevalência de comorbidades em idosos com transtornos neurocognitivos maiores, fornecendo pontos de vista valiosos para a compreensão e o manejo dessa condição clínica complexa. O Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2018) também sublinha a necessidade urgente de mais pesquisas e políticas voltadas à prevenção e ao tratamento da Doença de Alzheimer e outros transtornos

neurocognitivos, dado o aumento de sua prevalência na população brasileira. Além de evidenciar que novos estudos sobre essa área são de suma importância para a comunidade científica.

5 REFERÊNCIAS

1 Alzheimer Disease: Practice Essentials, Background, Anatomy. 2 de agosto de 2024.

2 Sa G, D A, Kr D. Dementia. The American journal of medicine. 2018;131(10).

3 Santos C de S dos, Bessa TA de, Xavier AJ. Factors associated with dementia in elderly. Ciênc saúde coletiva. 3 de fevereiro de 2020;25:603–11.

4 Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 16 de dezembro de 2017;390(10113):2673–734.

5 Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. JAMA. 17 de dezembro de 2014;312(23):2551–61.

6 Deal JA, Betz J, Yaffe K, Harris T, Purchase-Helzner E, Satterfield S, et al. Hearing Impairment and Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: The Health ABC Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1º de maio de 2017;72(5):703-9.

7 Scholes, S., Mindell, J. and Craig, R. (2014). Health Survey for England 2014: health, social care and lifestyles. Craig R, Fuller E, Mindell J, eds. Chapter 4: Hearing. 2014.

8 Agência de Notícias - IBGE [Internet]. 2018 [citado 9 de outubro de 2024]. Projeção da População 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047 | Agência de Notícias.

9 DSM Library [Internet]. [citado 9 de outubro de 2024]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | Psychiatry Online.

10 Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, Woodward N, Saffari A, Reyes J, et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl Psychiatry*. 31 de janeiro de 2017;7(1):e1022.

11 Huang AR, Jiang K, Lin FR, Deal JA, Reed NS. Hearing Loss and Dementia Prevalence in Older Adults in the US. *JAMA*. 10 de janeiro de 2023;329(2):171-3.

12 Mendes A da CG, Sá DA de, Miranda GMD, Lyra TM, Tavares RAW. Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. *Cad Saúde Pública*. maio de 2012;28:955–64.

13 Boletim Epidemiológico Especial - Ministério da Saúde [Internet]. 2018 [citado 9 de outubro de 2024]. Semana Nacional de Prevenção da Doença de Alzheimer | Boletim Epidemiológico Especial.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado ANÁLISE DA FISILOGIA DA COCAETILENO realizado pelos alunos Lucas Pazini Pinha e Giovana Andrade Pereira está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Me. Alexandre Raphael Junior

Assinatura do Orientador do Trabalho.



UNISA | Tradição que conecta você ao futuro
Universidade Santo Amaro



Anais do

Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação

Lucas Pazini Pinha
Giovana Andrade Pereira

ANÁLISE DA FISIOLOGIA DA COCAETILENO

São Paulo
2024

ANÁLISE DA FISIOLOGIA DA COCAETILENO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Alexandre Raphael Junior.

São Paulo

2024

P717a Pinha, Lucas Pazini.
Análise da fisiologia da cocaetileno / Lucas Pazini Pinha, Giovana Andrade Pereira. – São Paulo, 2024.
24 p. : il., P&B.
Orientador: Alexandre Raphael Junior.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Fisiologia. 2. Overdose. 3. Cocaetileno. I. Pereira, Giovana Andrade. II. Junior, Alexandre Raphael, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 615.78

ANÁLISE DA FISIOLOGIA DA COCAETILENO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Alexandre Raphael Junior.

São Paulo, _____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Me. Alexandre Raphael Junior
Orientador

Profa. Dra. Débora Driemeyer Wilbert
Avaliadora

Prof. Esp. Décio Gilberto Natrielli Filho
Avaliador

Conceito Final

Lucas Pazini Pinha, Giovana Andrade Pereira e Prof. Me. Alexandre Raphael Junior.
ANÁLISE DA FISILOGIA DA COCAETILENO. [Trabalho de Conclusão de Curso].
São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A cocaetileno (CE), é um metabólito formado pela interação entre cocaína e etanol, descoberto em 1885, mas cujas propriedades farmacológicas não foram estudadas até recentemente. A CE é sintetizada no fígado quando essas substâncias são consumidas juntas, não sendo uma droga de abuso por si só. Sua presença foi identificada em investigações de mortes relacionadas à cocaína na década de 1990. Pesquisas demonstraram que a CE é equipotente à cocaína na inibição da recaptação de dopamina, mas pode ser mais eufórica e tóxica, especialmente para os sistemas cardiovascular e hepático. A combinação dessas substâncias intensifica os efeitos tóxicos da cocaína, aumentando o risco de complicações graves e morte súbita, considerando que cerca de 90% das overdoses relacionadas a cocaetileno resultam em morte, principalmente devido à falta de conscientização dos usuários sobre os riscos associados a seu consumo. **OBJETIVO:** Analisar os efeitos sobre a fisiologia da cocaetileno em diversos sistemas do corpo humano. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão narrativa, a partir de uma busca bibliográfica em diversas bases de dados, incluindo *PubMed*, SciELO, LILACS e Google Scholar, utilizando termos de busca relevantes para o tema, como “*cocaethylene physiology*”, “*cocaethylene pharmacokinetics*”, “*cocaethylene pharmacodynamics*”, entre outros. A busca não foi limitada por data devido à escassez de pesquisas na área. **DISCUSSÃO:** A cocaetileno (CE) reduz a contratilidade cardíaca ao diminuir o cálcio intracelular e inibir canais de sódio e hERG, prolongando o potencial de ação e aumentando o risco de arritmias. Os sintomas incluem cefaleia, hipertensão e taquicardia, evidenciando a necessidade de conscientização sobre sua cardiotoxicidade. Além disso, possui efeitos semelhantes à cocaína, bloqueando a recaptação de dopamina e intensificando a euforia, inclusive afeta a transmissão de neurotransmissores, amplificando os efeitos de prazer associados ao uso. A utilização de cocaína também pode provocar rabdomiólise, com risco aumentado em combinação com álcool e está associada a riscos de morbidade psiquiátrica e médica, além de complicações renais, e por ser hepatotóxica, o uso pode causar fibrose hepática, devido a sua combinação com álcool aumentar a toxicidade e o estresse oxidativo no fígado. Por fim, a CE causa um leve aumento na taxa respiratória, mas seus efeitos depressivos sobre a respiração são limitados e temporários. **CONCLUSÃO:** O uso da CE apresenta riscos significativos à saúde, incluindo potencial eufórico elevado e toxicidade aumentada, especialmente para os sistemas cardiovascular e hepático. Sua capacidade de intensificar os efeitos nocivos da cocaína, junto à falta de conscientização dos usuários sobre os perigos associados, torna o consumo dessa combinação extremamente arriscado, com altas taxas de complicações graves e morte súbita. A necessidade urgente de educação e prevenção é evidente, dada a gravidade das consequências do uso conjunto dessas substâncias.

Palavras-chave: “Cocaetileno”. “Overdose”. “Fisiologia”. “Cardiotoxicidade”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cocaethylene (CE) is a metabolite formed by the interaction between cocaine and ethanol, discovered in 1885, but whose pharmacological properties have only recently been studied. CE is synthesized in the liver when these substances are consumed together and is not a drug of abuse by itself. Its presence was identified in investigations of cocaine-related deaths in the 1990s. Research has demonstrated that CE is as potent as cocaine in inhibiting dopamine reuptake but may be more euphoric and toxic, especially to the cardiovascular and hepatic systems. The combination of these substances intensifies the toxic effects of cocaine, increasing the risk of severe complications and sudden death. Approximately 90% of cocaethylene-related overdoses result in death, primarily due to a lack of user awareness regarding its associated risks. **OBJECTIVE:** To analyze the physiological effects of cocaethylene on various body systems. **METHODS:** A narrative review was conducted using a bibliographic search across several databases, including *PubMed*, SciELO, LILACS, and Google Scholar, with relevant search terms such as “cocaethylene physiology”, “cocaethylene pharmacokinetics”, “cocaethylene pharmacodynamics”, among others. The search was not limited by date due to the scarcity of research in the field. **DISCUSSION:** Cocaethylene (CE) reduces cardiac contractility by decreasing intracellular calcium and inhibiting sodium and hERG channels, prolonging the action potential and increasing the risk of arrhythmias. Symptoms include headache, hypertension, and tachycardia, highlighting the need for awareness of its cardiotoxicity. Additionally, CE has effects similar to cocaine, blocking dopamine reuptake and intensifying euphoria. It also affects neurotransmitter transmission, amplifying the pleasure associated with its use. Cocaine use may also induce rhabdomyolysis, with an increased risk when combined with alcohol, and is associated with psychiatric and medical morbidities, renal complications, and hepatotoxicity. The combination of CE and alcohol exacerbates liver toxicity and oxidative stress, potentially leading to hepatic fibrosis. Lastly, CE causes a mild increase in respiratory rate, but its depressive effects on respiration are limited and temporary. **CONCLUSION:** CE use poses significant health risks, including heightened euphoric potential and increased toxicity, particularly to the cardiovascular and hepatic systems. Its ability to amplify the harmful effects of cocaine, combined with a lack of user awareness about its dangers, makes the consumption of this combination extremely hazardous, with high rates of severe complications and sudden death. The urgent need for education and prevention is evident, given the severity of the consequences associated with the combined use of these substances.

Keywords: “Cocaethylene”. “Overdose”. “Physiology”. “Cardiotoxicity”.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA.....	10
2.1 Delineamento de Estudo	10
2.2 Critérios éticos.....	10
2.3 Critérios para inclusão e exclusão.....	10
2.3.1 Critérios de inclusão:	10
2.3.2 Critérios de exclusão	10
2.4 Descrição da coleta de dados	11
2.5 Organização do estudo	11
2.6 Instrumento de coleta de dados e organização do estudo	11
3 Desenvolvimento	14
3.1 Sistema cardiovascular	14
3.2 Sistema nervoso	16
3.3 Sistema renal	17
3.4 Sistema hepático	18
3.5 Sistema pulmonar.....	19
4 CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

O De acordo com a décima terceira edição da enciclopédia “*The MERCK Index*”, a cocaetileno (CE) foi descoberta pela primeira vez em 1885, no entanto, suas propriedades farmacológicas não foram totalmente investigadas na época. Além disso, logo após a extração e purificação da cocaína, descobriu-se suas propriedades estimulantes e de anestesia local, tornando-se uma droga recreativa em todo o mundo.¹

Quando amostras de sangue revelam resultados positivos para cocaína e etanol, é importante considerar uma análise específica da CE. A CE é um metabólito formado quando o etanol e a cocaína são catalisados por enzimas hepáticas através de uma reação de transesterificação, formando a CE no fígado. Ela não é uma droga de abuso, mas sim uma substância que é sintetizada no fígado do indivíduo quando se consome álcool e cocaína concomitantemente.¹

A primeira referência contendo cocaetileno existente na plataforma *PubMed* apareceu em 1990 em uma notícia intitulada “*Miami vice metabolite*”, publicada no jornal *SCIENCE*. A qual, focou na investigação de mortes relacionadas com cocaína, em que o toxicologista Lee Hearn notou sinais específicos de CE na época, que foram eventualmente confirmados.¹

Os mesmos investigadores de Miami mostraram que a CE era rapidamente formada quando as células do fígado, que sofrem morte celular, são incubadas com etanol e cocaína, mas não quando misturadas em sua forma pura. Essa linha de raciocínio foi estendida por Jatlow, que confirmou que a CE não era um artefato produzido durante o processamento das amostras.¹

A farmacologia, farmacodinâmica e a toxicologia da CE foram estudadas extensivamente nas últimas décadas, incluindo os efeitos cardiovasculares e suas propriedades estimulantes. Aparentemente, a CE e a cocaína são equipotentes em bloquear a recaptação de dopamina nas sinapses, que é o principal mecanismo responsável pelos efeitos prazerosos, viciantes e reforçantes das duas drogas.¹ Contudo, outras pesquisas relatam que a CE é menos potente em relação aos efeitos nos sistemas neuronais serotoninérgicos, sugerindo que a substância pode ser ainda mais eufórica do que a cocaína.²

Esse aumento da experiência subjetiva pode explicar o porquê a coadministração de bebidas alcoólicas e cocaína é uma combinação comum entre usuários de múltiplas drogas². Além disso, a CE é considerada mais tóxica para os sistemas cardiovascular e hepático do que a própria cocaína, e tem uma meia vida de eliminação plasmática mais longa, durando aproximadamente duas horas, em comparação à cocaína, que dura aproximadamente uma hora.³ Portanto, a CE possui um efeito mais duradouro.

Dentre os efeitos clínicos do uso de cocaína, existem aqueles psiquiátricos, como: euforia, aumento de vigília, energia, autoconfiança, habilidade de direção deficiente, agitação, convulsão, psicose esquizofrênica, alterações de humor, aumento da libido em doses baixas e disfunção sexual em doses altas e contínuas. Ademais, efeitos tóxicos no sistema respiratório como: hiperemia reativa da mucosa nasal, “pulmões de crack”, bronquiolite obstrutiva, infiltrados e granulomas pulmonares, broncoespasmos, dispneia, tosse, opacidades pulmonares, rinorreia de líquido pleural, sinusite e deposição de compostos nos seios etmoidais. Além disso, efeitos tóxicos no sistema cerebral e vascular: vasoconstrição periférica, aumento da resistência vascular coronária, aumento da agregação plaquetária, fibrilação ventricular, taquicardia, parada cardíaca, hemorragia cerebral, aneurismas cerebrais, cefaleia, disfunção e falência cardíaca. Por fim, efeitos hepatotóxicos como: necrose do parênquima hepático, aumento de bilirrubina e aspartato aminotransferase.⁴

Assim, a interação etanol e cocaína, que resulta o composto CE, adiciona toxicidade à cocaína, intensificando seus efeitos. A CE aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca, assim como a possibilidade de morte súbita. A mudança dos efeitos acontece, pois o etanol inibe a biotransformação da cocaína, aumentando as concentrações plasmáticas do fármaco e consequentemente da biodisponibilidade e efeito tóxico da cocaína. Outrossim, foram descobertos certos tipos de efeitos neurológicos induzidos por CE, como neurodegeneração e mudanças patológicas no cérebro.⁴

O objetivo desse trabalho foi analisar os efeitos sobre a fisiologia humana da CE em diversos sistemas, como o cardiovascular, nervoso, renal, hepático e pulmonar. Além disso, tivemos como objetivo específico determinar possíveis causas e fatores que resultam em óbitos por overdose de CE e descrever detalhadamente a fisiologia, farmacodinâmica e farmacocinética da CE nos sistemas do organismo.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento de Estudo

Foi realizada uma revisão narrativa, a partir de uma busca bibliográfica em diversas bases de dados, incluindo *PubMed*, *SciELO*, *LILACS* e *Google Scholar*, utilizando termos de busca relevantes para o tema, como “*cocaethylene physiology*”, “*cocaethylene pharmacokinetics*”, “*cocaethylene pharmacodynamics*”, entre outros.

2.2 Critérios éticos

Esta pesquisa não envolve a coleta de dados de seres humanos. Portanto, de acordo com a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) e o uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido não são necessários.

2.3 Critérios para inclusão e exclusão

Para seleção de artigos científicos para posterior análise, serão considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

2.3.1 Critérios de inclusão:

- Estudos que avaliam a fisiologia da cocaetileno.
- Estudos que fornecem informações sobre a metodologia, amostra e resultados relacionados à fisiologia e efeitos da cocaetileno.
- Estudos que avaliam, em específico, o efeito da cocaetileno em cada sistema do corpo humano.

2.3.2 Critérios de exclusão

- Estudos que não se concentram especificamente na toxicologia, farmacologia ou fisiologia da cocaetileno.
- Estudos que não fornecem informações relevantes para a pesquisa.
- Estudos duplicados ou que não estão disponíveis na íntegra.

2.4 Descrição da coleta de dados

Os dados Coletados foram provenientes de uma extensiva busca nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *LILACS* e *Google Scholar*, onde utilizou-se os termos de busca “*cocaethylene physiology*”, “*cocaethylene pharmacokinetics*”, “*cocaethylene pharmacodynamics*”, “*brain*”, “*heart*”, “*liver*”, “*hepatic*”, “*lungs*” e “*kidneys*”, juntamente com os operadores booleanos *and* e *or* em diversas combinações. Ao todo foram encontrados 147 artigos únicos que preenchiam os critérios de inclusão, destes, restaram 31 após a aplicação dos critérios de exclusão. Vale também ressaltar que a pesquisa não foi limitada por data devido à escassez de pesquisas na área. Por fim, os artigos selecionados foram organizados em uma tabela com intuito de ajudar os pesquisadores na execução da revisão narrativa do presente trabalho.

2.5 Organização do estudo

Os artigos selecionados foram organizados e analisados, permitindo a preenchimento de uma tabela bibliométrica que contemplou os seguintes dados:

- Autoria dos artigos;
- Título;
- Ano de publicação;
- DOI e/ou URL.

2.6 Instrumento de coleta de dados e organização do estudo

A coleta de dados consistiu na busca e seleção de artigos científicos nas bases de dados online com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, assim como a confecção da seguinte tabela:

Autores	Titulo	Ano	DOI/URL
Health Services Administration	<i>Drug Abuse Warning Network (DAWN): Findings from Drug-Related Emergency Department Visits, 2022.</i> ⁵	2022	https://www.samhsa.gov/data/
Tseng W., Sutter M.E., Albertson T.E.	<i>Stimulants and the lung: review of literature.</i> ⁶	2014	10.1007/s12016-013-8376-9
Bradberry C.W., Nobiletti J.B., Elsworth J.D., Murphy B., Jatlow P.	<i>Cocaine and cocaethylene: microdialysis comparison of brain drug levels and effects on dopamine and serotonin.</i> ⁷	1993	10.1111/j.1471-4159.1993.tb03305.x
Tokuno H.A., Bradberry C.W., Everill B., Agulian S.K..	<i>Local anesthetic effects of cocaethylene and isopropylcocaine on rat peripheral nerves.</i> ⁸	2004	10.1016/j.brainres.2003.10.024
Farooq M.U., Bhatt A., Patel M.	<i>Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol.</i> ⁹	2009	10.1007/BF03161224
Horowitz J.M., Torres G.	<i>Cocaethylene: effects on brain systems and behavior.</i> ¹⁰	1999	10.1080/13556219971632
Botros M., Salloum I.M.	<i>Acute Kidney Injury Associated With Alcohol and Cocaine Abuse: A Case Report.</i> ¹¹	2016	10.1097/ADT.0000000000000079
Tamargo J.A., Sherman K.E., Bordi R., Schlatzer D.,	<i>Cocaethylene, simultaneous alcohol and cocaine use, and liver fibrosis in people living with and without HIV.</i> ¹²	2022	10.1016/j.drugalcdep.2022.109273
Chasin A.A.M.	Cocaína e cocaetileno - influência do etanol nas concentrações de cocaína em sangue humano post mortem. ⁴	1997	10.11606/T.9.1997.tde-15032023-095051
Shang L., Zheng X., Zhang T., Deng J., Zhan C.G., Zheng F.	<i>Effects of alcohol on metabolism and toxicity of cocaine in rats.</i> ¹³	2022	10.1016/j.toxrep.2022.08.001
Harris D.S., Everhart E.T., Mendelson J., Jones R.T.	<i>The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration.</i> ¹⁴	2003	10.1016/s0376-8716(03)00200-x
Schechter M.D., Meehan S.M.	<i>The lethal effects of ethanol and cocaine and their combination in mice: implications for cocaethylene formation.</i> ²	1995	10.1016/0091-3057(95)00098-h
Tacker D.H., Okorodudu A.O.	<i>Evidence for injurious effect of cocaethylene in human microvascular endothelial cells.</i> ¹⁵	2004	10.1016/j.cccn.2004.02.031
Moriya F., Hashimoto Y.	<i>The effect of postmortem interval on the concentrations of cocaine and cocaethylene in blood and tissues: an experiment using rats.</i> ¹⁶	1996	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934711
Jones A.W.	<i>Forensic Drug Profile: Cocaethylene.</i> ¹	2019	10.1093/jat/bkz007
Richards J.R., Le J.K.	<i>Cocaine Toxicity.</i> ¹⁷	2024	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613695

Cami J., Farré M., González M.L., Segura J., de la Torre R.	<i>Cocaine metabolism in humans after use of alcohol. Clinical and research implications.</i> ¹⁸	1998	10.1007/0-306-47148-5_22
Jatlow P.	<i>Cocaethylene. What is it?</i> ¹⁹	1995	10.1093/ajcp/104.2.120
Pergolizzi J., Breve F., Magnusson P., LeQuang J.A., Varrassi G.	<i>Cocaethylene: When Cocaine and Alcohol Are Taken Together.</i> ³	2022	10.7759/cureus.22498
McCance E.F., Price L.H., Kosten T.R., Jatlow P.I.	<i>Cocaethylene: pharmacology, physiology and behavioral effects in humans.</i> ²⁰	1995	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616402
Bailey D.N.	<i>Cocaine and cocaethylene binding to human tissues: a preliminary study.</i> ²¹	1996	10.1097/00007691-199606000-00010
Menotti V.S., Scanferla D.T., de Oliveira K.O., Fratucci G.F., de Souza Alves G., Bando E., Nerilo S.B., de Oliveira M.L., Junior M.M.	<i>Validation of a method for simultaneous analysis of cocaine, benzoylecognine and cocaethylene in urine using gas chromatography-mass spectrometry.</i> ²²	2020	10.1590/s2175-97902020000118664
Perez-Reyes M.	<i>Subjective and cardiovascular effects of cocaethylene in humans.</i> ²³	1993	10.1007/BF02244347
Bai H., Otsu K., Islam M.N., Kuroki H., Terada M., Tada M., Wakasugi C.	<i>Direct cardiotoxic effects of cocaine and cocaethylene on isolated cardiomyocytes.</i> ²⁴	1996	10.1016/0167-5273(95)02504-9
Qiu Z., Morgan J.P.	<i>Differential effects of cocaine and cocaethylene on intracellular Ca²⁺ and myocardial contraction in cardiac myocytes.</i> ²⁵	1993	10.1111/j.1476-5381.1993.tb13569.x
O'Leary M.E.	<i>Inhibition of human ether-a-go-go potassium channels by cocaine.</i> ²⁶	2001	10.1124/mol.59.2.269
Wilson L.D., Malik M., Willson H.	<i>Cocaine and ethanol: combined effects on coronary artery blood flow and myocardial function in dogs.</i> ²⁷	2009	10.1111/j.1553-2712.2009.00443.x
Henning R.J., Wilson L.D.	<i>Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol.</i> ²⁸	1996	10.1016/0024-3205(96)00227-5
Shastry S., Manoochehri O., Richardson L.D., Manini A.F.	<i>Cocaethylene cardiotoxicity in emergency department patients with acute drug overdose.</i> ²⁹	2023	10.1111/acem.14584
Wilson L.D., Henning R.J., Sutthamer C., Lavins E., Balraj E., Earl S.	<i>Cocaethylene causes dose-dependent reductions in cardiac function in anesthetized dogs.</i> ³⁰	1995	10.1097/00005344-199512000-00017
O'Leary M.E., Digregorio M., Chahine M.	<i>Closing and inactivation potentiate the cocaethylene inhibition of cardiac sodium channels by distinct mechanisms.</i> ³¹	2003	10.1124/mol.64.6.1575

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Sistema cardiovascular

Mundialmente, a CE está associada a uma grande questão de saúde pública, ao representar um crescente uso entre a população. Apenas no ano de 2022, foi estimado cerca de 165.731 admissões hospitalares no departamento e emergência nos Estados Unidos as quais foram identificadas concomitantemente álcool e cocaína no paciente, o equivalente a 37% de todas as internações por cocaína.⁵ Tem se associado também ao aumento da incidência de arritmias cardíacas relacionadas a redução da condução cardíaca e retardo da repolarização, devido à cocaína e por conseguinte, ataques súbitos que levam à morte. Nesse contexto, são notórias as vastas e maléficas consequências da CE no corpo humano como um todo. Dessa forma, o sistema cardiovascular é um dos mais afetados por esse metabólito que se apresenta como um forte inibidor do canal de sódio cardíaco, que após sofrer modificação, recupera-se lentamente em voltagens hiperpolarizadas, assim como a resposta gerada por alguns anestésicos locais.³¹ Outrossim, da sua interferência direta sobre o ciclo do cálcio, a partir da ação sobre a responsividade miofilamentar²⁷ e diminuição da disponibilidade intracelular de pico.²⁵ Em virtude disso, o principal desfecho é a modificação na contratilidade cardíaca.²⁷

Segundamente, alguns aspectos relacionados a função cardiovascular sofrem divergências, como a frequência cardíaca³¹ (elevada em até 14%)¹⁷ e a pressão arterial que sofrem aumento, quando em comparação com o uso de álcool ou cocaína isoladamente.³¹ Esses parâmetros, mostraram-se voltar à normalidade em cerca de 2 a 3 horas, conforme a concentração sanguínea da CE diminui,¹⁷ vide seu tempo de meia-vida de 144,3 minutos (tempo maior que a cocaína isolada – 96,7 minutos)²⁶. Além disso, a CE causa hiperlactatemia por estresse metabólico²⁵ e promove inibição dos canais de potássio do *ether-a-go-go* (hERG), responsáveis pela rápida ativação da corrente retificadora cardíaca, a qual retarda-se,^{26,31} principalmente nas correntes dos canais hERG que sofrem redução de amplitude, hiperpolarização na ativação e aumento da inativação.²⁶ A CE também provoca pouco bloqueio tônico cardiovascular quando em repouso, o que vai de acordo com a preferência dessa droga em ligar-se aos estados de ativação e/ou inativação dos canais iônicos. Sendo que a ligação se demonstra mais eficaz em canais abertos, uma vez que o fechamento pode limitar seu

acesso a outras partes do canal e consecutivamente, afetar sobre a atividade elétrica celular.³¹

Um substancial resultado encontrado, diz respeito à ocorrência de parada cardíaca súbita próxima à 76% das mortes do uso concomitante de cocaína e etanol, exigindo reanimação cardiopulmonar, embora a CE cause menos lesão miocárdica que a cocaína sozinha.²⁵ Ademais, é evidente a depressão significativa da função cardíaca que reduz-se em até 80% nas taxas máxima e mínima de variação da pressão ventricular, bem como a diminuição em até 20% da fração de ejeção mediante a contração do coração, redução do volume sistólico por até 360 minutos e pressão atrial esquerda aumentada em até 71%, provocando uma sobrecarga volumétrica. Logo, a adequada capacidade de bombeamento sanguíneo cardíaco e a condução de impulsos elétricos são diretamente atingidos. Em seguida, é de suma importância considerar as alterações eletrocardiográficas: intervalo PR aumentado em até 18%, complexo QRS aumentado em até 60%¹⁷ por desaceleração da repolarização do miocárdio²⁶ e o intervalo QTc com aumento em até 38% que demonstram persistência por até 2 horas, superando o tempo das alterações hemodinâmicas.¹⁷

Sob outro aspecto, é válido ressaltar que ainda existem lacunas de conhecimento a serem preenchidas acerca dos efeitos cardiotóxicos diretos da CE, ainda que esse achado tenha se explicado pelo efeito inibitório da CE sobre as células musculares do coração.²⁴ Todavia, estudos apontam que a CE é dez vezes mais cardiotóxica que a cocaína.³ Nesse sentido, sugere-se que há uma subjetividade dos sintomas produzidos pela CE, assim como relata-se que a CE leva à efeitos taquicárdicos comparáveis aqueles desenvolvidos por uma dose equivalente de cocaína, sendo esse último avaliado como gerador de efeitos mais intensos e menos agradáveis que os da CE. Além disso, a literatura relata alterações patológicas voltadas ao sistema vascular que envolvem a perfusão do endotélio microvascular, vasoconstrição³ e doenças como vasculite e pan-arterite associadas ao acometimento originado pelo uso da CE,¹⁵ bem como espasmo vascular, perda de pulso distal e endocardite por toxicidade da cocaína. Logo, conclui-se que o acometimento em questão se estende por todo sistema cardiovascular do corpo humano.²⁴

Em última análise, salienta-se a importância de uma abordagem correta nos cenários de emergência dos pacientes intoxicados por cocaína, ressaltando o manejo de condições cardiovasculares. Isso inclui, a administração de benzodiazepinas como

tratamento de primeira escolha, controle da hipertensão por bloqueadores não di-hidropiridínicos dos canais de cálcio e outros métodos, como a adesão da Lidocaína e emulsão lipídica intravenosa para arritmias ventriculares de elevada gravidade.²⁴ Não obstante, estudos apontam que o óbito se resulta de diferentes circunstâncias envolvidas somadas a uma sequência de eventos sistêmicos. Dessa maneira, achados de necrópsia, como ruptura de aorta, isquemia e infarto do miocárdio trazem dados importantes sobre a etiologia *post mortem* dessa droga.⁴

3.2 Sistema nervoso

Estudos laboratoriais mostram que o cocaetileno compartilha um perfil farmacológico similar ao da cocaína, afetando os transportadores de monoaminas e receptores de dopamina no cérebro. Como a cocaína, ele bloqueia a recaptação de dopamina na fenda sináptica, possivelmente intensificando a euforia quando álcool e cocaína são consumidos juntos. Dados epidemiológicos indicam que 85% dos usuários regulares de cocaína também consomem álcool, o que pode estar ligado a essa sensação aumentada de euforia proporcionada pela combinação dessas drogas.^{1-3,9,10}

O mecanismo exato dos efeitos tóxicos da cocaína é complexo e envolve fatores como vaso espasmo, vasculite, aumento da agregação plaquetária e desregulação cerebral. A cocaína causa vasoconstrição por suas fortes propriedades simpatomiméticas, inibindo a recaptação de noradrenalina, serotonina e dopamina, e aumentando a liberação de cálcio nos vasos cerebrais. A endotelina-1 é um mediador importante do vasoespasmo induzido pela cocaína. Além disso, ao bloquear os canais de potássio, a cocaína prolonga o potencial de ação e o intervalo QT, podendo causar arritmias cardíacas, como *Torsades de Pointes*, sendo que a combinação com álcool aumenta ainda mais o risco de arritmias.^{9,10,13}

A CE modifica a transmissão de neurotransmissores, prolongando a ação sináptica e eleva os níveis extracelulares de dopamina, o que afeta a cognição, emoção e movimento. Esse aumento ocorre em áreas cerebrais relacionadas a recompensa, como o mesencéfalo e regiões telencefálicas. Ambos, cocaína e CE, bloqueiam transportadores de sódio e cloro nas membranas, interrompendo a recaptação de dopamina e modificando os circuitos mesolímbicos e mesocorticais,

associados a ativação e prazer. Dessa forma, o cocaetileno pode amplificar os efeitos agradáveis da cocaína e do álcool devido à sua afinidade pelos transportadores de dopamina e ao seu lento efluxo dos neurônios.^{9,10}

3.3 Sistema renal

O paciente analisado num estudo de caso¹¹ por Botros et al. em 2016, foi admitido na unidade médica de emergência com o diagnóstico de insuficiência renal aguda devido a rabdomiólise. A cocaína pode desencadear rabdomiólise por diversos mecanismos patológicos, incluindo danos diretos às fibras musculares, isquemia e/ou hipertermia, e um aumento na demanda de energia muscular. Estudos indicam que cerca de 24% dos usuários de cocaína desenvolvem rabdomiólise.²² Embora muitas fatalidades associadas ao uso de cocaína sejam atribuídas aos efeitos farmacológicos da droga, como isquemia e complicações cardíacas, como arritmias e infarto agudo do miocárdio, agora se reconhece um risco significativo de mortalidade relacionado a outras complicações médicas.^{11,22}

O consumo de álcool também pode induzir rabdomiólise, dependendo da duração do uso. A intoxicação aguda por álcool pode resultar em coma e imobilização devido à depressão do sistema nervoso central, levando à compressão muscular e isquemia, que podem culminar também em rabdomiólise. Por outro lado, o consumo prolongado de álcool, especialmente quando associado à desnutrição, pode levar a distúrbios eletrolíticos (como hipocalemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia), que podem gradualmente levar à necrose muscular. O abuso simultâneo de cocaína e álcool está ligado a uma maior morbidade.¹¹

Outro fator de risco para rabdomiólise, bem como para lesão renal, são os medicamentos psicotrópicos relatados como sendo usados pelo paciente.¹¹ Embora os níveis sanguíneos de lítio estivessem abaixo do terapêutico na admissão hospitalar, não se pode descartar a possibilidade de contribuição do lítio e outros psicotrópicos (como aripiprazol e gabapentina), os quais foram relatados como sendo consumidos pelo paciente nos dias anteriores à internação, uma vez que há relatos de rabdomiólise associada a esses medicamentos. A duração do tratamento com lítio não foi claramente estabelecida, mas é importante considerar que o uso prolongado desse medicamento também pode ter afetado a função renal.¹¹

3.4 Sistema hepático

Embora estudos em modelos in vitro e animais tenham indicado a hepatotoxicidade causada pela cocaína, levando à fibrose hepática, pesquisas observacionais anteriores em humanos apresentaram resultados divergentes.^{1,12,13} A fibrose hepática é uma condição patológica resultante de danos crônicos ao fígado, como o estresse oxidativo, que pode progredir para cirrose e câncer hepático.^{1,12}

Após a ingestão, a cocaína é rapidamente metabolizada principalmente pela esterase hepática, tornando o fígado o principal alvo da toxicidade da droga (e possivelmente mais suscetível do que o coração). A maior parte da cocaína no corpo é convertida em benzoilecgonina, que permanece no organismo por mais tempo que a cocaína e é considerada o principal indicador do uso da droga.^{1,3,12}

A hepatotoxicidade induzida pela cocaína é amplamente atribuída ao estresse oxidativo, uma vez que apenas uma pequena parte da cocaína (<5%) é metabolizada em norcocaína NC e outros metabólitos menores, mas ativos.¹ Quando combinada com etanol, a cocaína é transesterificada pela carboxilesterase hepática em CE, que tem uma meia-vida plasmática 3 a 5 vezes mais longa que a da cocaína e uma toxicidade aproximadamente 30% maior do que a da cocaína ou álcool isoladamente. Assim, a CE é usada como um importante marcador do consumo simultâneo de álcool e cocaína.^{1,13}

A presença de etanol também aumenta a hepatotoxicidade da cocaína, esgotando as defesas antioxidantes e tornando os hepatócitos mais vulneráveis à cocaína. Para os usuários de cocaína, a combinação com álcool é comum e desejável, já que potencializa os efeitos eufóricos da cocaína e alivia alguns sintomas negativos de abstinência. Estudos sugerem que a grande maioria dos usuários de cocaína também consome álcool, seja de forma simultânea (74%) ou concomitante (77%).^{1,2}

Estudos prévios indicam que o uso de cocaína pode acelerar a progressão da doença hepática em pessoas com HIV, e sua combinação com álcool pode aumentar sua hepatotoxicidade. No entanto, até a publicação de Tamargo et al. em 2022, nenhum estudo havia utilizado a CE como marcador do uso simultâneo de álcool e cocaína para investigar sua associação com fibrose hepática em humanos. Portanto, esperasse que cada vez mais a CE seja utilizada como um biomarcador para examinar as conexões entre o uso de cocaína e álcool com a fibrose hepática.¹²

3.5 Sistema pulmonar

O pulmão também é um sítio de vasto acometimento pela CE. Estudos mostram esse metabólito como fator de alta associação com questões respiratórias, bem como complicações específicas sistêmicas. Nesse sentido, um estudo em coelhos, mostrou que a injeção da cocaetilenol na artéria vertebral provocou parada respiratória mais rápida do que após a injeção de cocaína isolada.⁶ A esse título, um estudo similar em coelhos, exibiu resultados hemodinâmicos parecidos com os da cocaína, ainda que esses efeitos tenham sido menores.

Assim sendo, a pressão arterial diminuiu-se com a administração da CE via artéria vertebral associada a uma redução da frequência cardíaca e consequente parada respiratória. E, de mesmo modo que a cocaína, a administração intravenosa da CE apresentou baixo efeito, com exceção a um discreto aumento sobre a taxa respiratória. Em última instância, Roczkowski et al., apontou efeitos depressivos respiratórios com a administração intra-arterial de cocaína e, curiosamente, houveram efeitos sobre o volume corrente, mas não na frequência respiratória.³² Em suma, os distúrbios respiratórios estão diretamente ligados ao local de administração: aspiração promovendo hiperemia de mucosa nasal e rinite por vasoconstrição. Ademais, bronquiolite obstrutiva, infiltração/opacidade pulmonar, broncoespasmo, dispneia, tosse e rinorreia de líquido pleural no caso do hábito de fumar crack, além de fibrose pulmonar.⁴

Tanto a cocaína como a CE agem sobre o tronco cerebral e reduzem a pressão arterial e a respiração, sendo que o efeito da CE se mostra como o mais prolongado, embora não ocorra sinais de tolerância aguda aos efeitos de ambas substâncias na porção do sistema nervoso central em questão. Comparativamente, a administração de 1mg de norcocaína pela mesma via de administração, não mostrou efeito respiratório, apesar da nítida redução de pressão arterial. Além disso, esse composto não gerou depressão respiratória e o motivo disso é parcialmente compreendido. Inclusive, de forma semelhante a cocaína, a norcocaína, demonstrou efeitos divergentes de acordo com a via de administração (intra-arterial e intravenosa), o que sugeriu mediação das ações no rombencéfalo.³²

Portanto, a CE se revela como criador de efeitos mais potentes e mais duradouros que as demais substâncias mencionadas, ou seja, exacerbação de resultados semelhantemente causados. Logo, a CE é responsável por maiores taxas

de letalidade e demais consequências em saúde sistemicamente quando comparadas aos outros compostos.^{4,6,32}

4 CONCLUSÃO

Em síntese, a CE se apresenta como um metabólito de elevada toxicidade, formado pela interação entre cocaína e etanol, substâncias que agem em diferentes sistemas do corpo humano e que produzem vastos efeitos indesejáveis. Nesse sentido, considerando a sua farmacodinâmica potente e duradoura, as principais complicações incluem arritmias, insuficiência renal, fibrose hepática, bem como questões neurodegenerativas e pulmonares importantes.^{4,9–12,26,29,31} Portanto, esses fatores, aliados a falta de conhecimento por parte, tanto de profissionais da saúde, quanto de usuários de cocaína e álcool, evidencia a necessidade de estudos mais aprofundados sobre o assunto, juntamente com o desenvolvimento de ações de prevenção e intervenções eficazes que possam contribuir para conscientização e minimização dos danos atrelados ao seu consumo, com impacto direto sobre a qualidade de vida e morbidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Jones AW. Forensic Drug Profile: Cocaethylene. J Anal Toxicol [Internet]. 1º de abril de 2019;43(3):155–60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796807>
2. Schechter MD, Meehan SM. The lethal effects of ethanol and cocaine and their combination in mice: implications for cocaethylene formation. Pharmacol Biochem Behav [Internet]. setembro de 1995;52(1):245–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7501674>
3. Pergolizzi J, Breve F, Magnusson P, LeQuang JAK, Varrassi G. Cocaethylene: When Cocaine and Alcohol Are Taken Together. Cureus [Internet]. 22 de fevereiro de 2022;14(2):e22498. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35345678>
4. Chasin AA da M. Cocaína e cocaetileno - influência do etanol nas concentrações de cocaína em sangue humano post mortem [Internet]. [São

- Paulo]: Universidade de São Paulo; 1997. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9140/tde-15032023-095051/>
5. Health Services Administration. Drug Abuse Warning Network (DAWN): Findings from Drug-Related Emergency Department Visits, 2022 [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.samhsa.gov/data/>.
 6. Tseng W, Sutter ME, Albertson TE. Stimulants and the lung : review of literature. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. fevereiro de 2014;46(1):82–100. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760760>
 7. Bradberry CW, Nobiletti JB, Elsworth JD, Murphy B, Jatlow P, Roth RH. Cocaine and cocaethylene: microdialysis comparison of brain drug levels and effects on dopamine and serotonin. J Neurochem [Internet]. abril de 1993;60(4):1429–35. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455033>
 8. Tokuno HA, Bradberry CW, Everill B, Agulian SK, Wilkes S, Baldwin RM, et al. Local anesthetic effects of cocaethylene and isopropylcocaine on rat peripheral nerves. Brain Res [Internet]. 23 de janeiro de 2004;996(2):159–67. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697493>
 9. Farooq MU, Bhatt A, Patel M. Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol. J Med Toxicol [Internet]. setembro de 2009;5(3):134–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655286>
 10. Horowitz JM, Torres G. Cocaethylene: effects on brain systems and behavior. Addiction biology [Internet]. abril de 1999;4(2):127–40. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575779>
 11. Botros M, Salloum IM. Acute Kidney Injury Associated With Alcohol and Cocaine Abuse: A Case Report. Addict Disord Their Treat [Internet]. 1º de junho de 2016;15(2):49–51. Disponível em: <https://journals.lww.com/00132576-201606000-00001>
 12. Tamargo JA, Sherman KE, Sékaly RP, Bordi R, Schlatzer D, Lai S, et al. Cocaethylene, simultaneous alcohol and cocaine use, and liver fibrosis in people living with and without HIV. Drug Alcohol Depend [Internet]. 1º de março de 2022;232:109273. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35033954>
 13. Shang L, Zheng X, Zhang T, Deng J, Zhan CG, Zheng F. Effects of alcohol on metabolism and toxicity of cocaine in rats. Toxicol Rep [Internet]. 1º de janeiro de 2022;9:1586–94. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36518391>
 14. Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jones RT. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. Drug

- Alcohol Depend [Internet]. 24 de novembro de 2003;72(2):169–82. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636972>
15. Tacker DH, Okorodudu AO. Evidence for injurious effect of cocaethylene in human microvascular endothelial cells. Clin Chim Acta [Internet]. julho de 2004;345(1–2):69–77. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193979>
 16. Moriya F, Hashimoto Y. The effect of postmortem interval on the concentrations of cocaine and cocaethylene in blood and tissues: an experiment using rats. J Forensic Sci [Internet]. janeiro de 1996;41(1):129–33. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934711>
 17. Richards JR, Le JK. Cocaine Toxicity [Internet]. StatPearls. 2024. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30260248>
 18. Cami J, Farré M, González ML, Segura J, de la Torre R. Cocaine metabolism in humans after use of alcohol. Clinical and research implications. Recent Dev Alcohol [Internet]. 1998;14:437–55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751958>
 19. Jatlow P. Cocaethylene. What is it? Am J Clin Pathol [Internet]. agosto de 1995;104(2):120–1. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7639183>
 20. McCance EF, Price LH, Kosten TR, Jatlow PI. Cocaethylene: pharmacology, physiology and behavioral effects in humans. J Pharmacol Exp Ther [Internet]. julho de 1995;274(1):215–23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616402>
 21. Bailey DN. Cocaine and cocaethylene binding to human tissues: a preliminary study. Ther Drug Monit [Internet]. junho de 1996;18(3):280–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738768>
 22. Menotti VS, Scanferla DTP, Oliveira KO de, Frattucci GF, Alves G de S, Bando E, et al. Validation of a method for simultaneous analysis of cocaine, benzoylecgonine and cocaethylene in urine using gas chromatography-mass spectrometry. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2020;56. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502020000100627&lng=en
 23. Perez-Reyes M. Subjective and cardiovascular effects of cocaethylene in humans. Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 1993;113(1):144–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7862821>
 24. Bai H, Otsu K, Islam MN, Kuroki H, Terada M, Tada M, et al. Direct cardiotoxic effects of cocaine and cocaethylene on isolated cardiomyocytes. Int J Cardiol

- [Internet]. janeiro de 1996;53(1):15–23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8776273>
25. Qiu Z, Morgan JP. Differential effects of cocaine and cocaethylene on intracellular Ca²⁺ and myocardial contraction in cardiac myocytes. Br J Pharmacol [Internet]. junho de 1993;109(2):293–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8358533>
 26. O'Leary ME. Inhibition of human ether-a-go-go potassium channels by cocaine. Mol Pharmacol [Internet]. fevereiro de 2001;59(2):269–77. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11160863>
 27. Wilson LD, Malik M, Willson H. Cocaine and ethanol: combined effects on coronary artery blood flow and myocardial function in dogs. Acad Emerg Med [Internet]. julho de 2009;16(7):646–55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549017>
 28. Henning RJ, Wilson LD. Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol. Life Sci [Internet]. 1996;59(8):615–27. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8761012>
 29. Shastry S, Manoochehri O, Richardson LD, Manini AF. Cocaethylene cardiotoxicity in emergency department patients with acute drug overdose. Acad Emerg Med [Internet]. 1º de fevereiro de 2023;30(2):82–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36000306>
 30. Wilson LD, Henning RJ, Sutthimer C, Lavins E, Balraj E, Earl S. Cocaethylene causes dose-dependent reductions in cardiac function in anesthetized dogs. J Cardiovasc Pharmacol [Internet]. dezembro de 1995;26(6):965–73. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606535>
 31. O'Leary ME, Digregorio M, Chahine M. Closing and inactivation potentiate the cocaethylene inhibition of cardiac sodium channels by distinct mechanisms. Mol Pharmacol [Internet]. dezembro de 2003;64(6):1575–85. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645689>
 32. Erzouki HK, Allen AC, Newman AH, Goldberg SR, Schindler CW. Effects of cocaine, cocaine metabolites and cocaine pyrolysis products on the hindbrain cardiac and respiratory centers of the rabbit. Life Sci. 1995;57(20):1861–8.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Processos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercício físico e sua possível implementação no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer”, realizado pela(s) aluna(s) Beatriz Barreto Sobral Nunes e Isabela Costa Mace, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

Assinatura do Orientador do Trabalho

Beatriz Barreto Sobral Nunes

Isabela Costa Mace

**PROCESSOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA
PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E A SUA POSSÍVEL
IMPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM A
DOENÇA DE ALZHEIMER.**

São Paulo

2024

**PROCESSOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA
PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E A SUA POSSÍVEL
IMPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade Santo
Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina.
Orientador Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz.

São Paulo

2024

N923p

Nunes, Beatriz Barreto Sobral.

Processos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercício físico e sua possível implementação no tratamento de pacientes com Doença de Alzheimer / Beatriz Barreto Sobral Nunes, Isabela Costa Mace. – São Paulo, 2024.

31 p. : il., P&B.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Doença de Alzheimer. 2. Tratamento. 3. Exercício físico. I. Mace, Isabela Costa. II. Schultz, Rodrigo Rizek, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.831

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-
8/6839

**PROCESSOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA
PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E A SUA POSSÍVEL
IMPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz.

São Paulo, ____de _____de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

Orientador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall’Agnol Modesto

Avaliador

Conceito Final

Beatriz Barreto Sobral Nunes, Isabela Costa Mace, Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz. *Processos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercício físico e sua possível implementação no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer.* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: No contexto atual, a demência é considerada um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social. A doença de Alzheimer (DA) consiste em um processo neurodegenerativo progressivo que afeta a capacidade cognitiva e a memória, juntamente com o prejuízo na qualidade de vida do paciente e seus familiares, além de um elevado custo monetário para a sociedade. **MÉTODOS:** Essa pesquisa visa, através de uma revisão integrativa da literatura, identificar os mecanismos relacionados à prática de atividade física, objetivando analisar a influência desses aspectos no melhor prognóstico da DA. Realizou-se uma busca na plataforma “PubMed” e na revista “Dementia & Neuropsychologia”, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “Alzheimer’s Disease”, “Dementia”, “Alzheimer prevention”, “Inactivity and Alzheimer”, “Risk factors for Dementia” and “Alzheimer’s epidemiology and prevalence”. Sendo selecionados artigos de 2011-2022, em inglês ou português, que fosse um dos seguintes tipos: ensaio clínico, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O impacto positivo do exercício físico a longo prazo sugere sua eficácia como estratégia preventiva contra a perda de memória e a neurodegeneração relacionadas à idade. Desse modo, o exercício vem se destacando como uma intervenção emergente, visto que estudos epidemiológicos e clínicos sugerem os efeitos positivos do treinamento físico sobre a cognição. Os possíveis efeitos da prática de atividade física nos caminhos moleculares fisiopatológicos associados à DA, podem ser divididos nos seguintes tópicos: estresse oxidativo, distúrbios do metabolismo e inflamação, inflamação e sistema imunológico, neurogênese e angiogênese, alterações cerebrais, alterações celulares e alterações sistêmicas. **CONCLUSÃO:** A atividade física revela-se uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de modular processos bioquímicos centrais envolvidos na DA. No entanto, ainda são necessários mais estudos para identificar com precisão como esses mecanismos podem ser incorporados a tratamentos para pacientes com DA já instalada, e principalmente, na DA avançada, que se encontram incapazes de realizar atividades físicas de forma segura.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Exercício Físico. Tratamento. Envelhecimento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In today's context, dementia is considered one of the greatest global challenges for healthcare and social support. Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition that impairs cognitive abilities and memory, affecting the quality of life for both patients and their families, while also imposing significant economic burdens on society. **METHODS:** This research aims, through an integrative literature review, to identify mechanisms related to physical activity and analyze how these factors influence a better prognosis for Alzheimer's Disease. A search was conducted on the "PubMed" platform and in the journal "Dementia & Neuropsychologia," using the following keywords: "Alzheimer's Disease," "Dementia," "Alzheimer prevention," "Inactivity and Alzheimer," "Risk factors for Dementia," and "Alzheimer's epidemiology and prevalence." Articles from 2011-2022 in English or Portuguese were selected, focusing on the following types: clinical trials, cohort studies, cross-sectional studies, and systematic reviews. **RESULTS AND DISCUSSION:** The long-term positive impact of physical exercise suggests its effectiveness as a preventive strategy against memory loss and age-related neurodegeneration. Thus, exercise stands out as an emerging intervention, as both epidemiological and clinical studies suggest the positive effects of physical training on cognition. The potential effects of Physical Activity on the pathophysiological molecular pathways associated with AD can be divided into the following topics: oxidative stress, metabolic disorders and inflammation, immune system response, neurogenesis and angiogenesis, brain changes, cellular changes, and systemic changes. **CONCLUSION:** In summary, physical activity proves to be a powerful non-pharmacological intervention capable of modulating central biochemical processes involved in AD. However, further studies are required to precisely identify how these mechanisms can be incorporated into treatments for patients with established AD, especially for advanced-stage AD patients who may be unable to engage in physical activities safely.

Keywords: Alzheimer's Disease. Physical Exercise. Treatment. Aging.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	8
1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Conceitos	10
1.2 Fisiopatologia.....	11
1.3 Sintomas.....	11
1.4 Prevalência e dados epidemiológicos.....	12
1.5 Fatores de risco	13
1.6 Relação com a atividade física	13
2. MÉTODOS.....	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
3.1 Fisiopatologia.....	16
3.2 Diagnóstico e Tratamento	16
3.3 Atividade física e DA – aspectos gerais.....	17
3.3.1 Variações no tipo de exercício.....	17
3.3.2 Variações na duração do exercício	17
3.3.3 Variações na intensidade do exercício	18
3.3.4 Variações de acordo com o sexo	18
3.3.5 Exercício em diferentes estágios da DA.....	18
3.4 Efeitos da atividade física	19
3.4.1 Estresse oxidativo	19
3.4.2 Distúrbios do metabolismo e inflamação	21
3.4.3 Inflamação e sistema imunológico.....	22
3.4.4 Neurogênese e angiogênese	22
3.4.5 Alterações cerebrais.....	23
3.4.6 Alterações celulares	24
3.4.6.1 Apoptose e morte celular	24
3.4.6.2 DNA: dano e reparo.....	25
3.4.6.3 Citoesqueleto e Proteínas de membrana	25
3.4.7 Alterações sistêmicas	26
4. CONCLUSÃO	26
5. REFERÊNCIAS	28

PROCESSOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E SUA POSSÍVEL IMPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

BIOCHEMICAL AND MOLECULAR PROCESSES INVOLVED IN PHYSICAL EXERCISE AND ITS POTENTIAL IMPLEMENTATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

NUNES, Beatriz Barreto Sobral¹
MACE, Isabela Costa²
SCHULTZ, Rodrigo Rizek³

RESUMO

INTRODUÇÃO: No contexto atual, a demência é considerada um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social. A doença de Alzheimer (DA) consiste em um processo neurodegenerativo progressivo que afeta a capacidade cognitiva e a memória, juntamente com o prejuízo na qualidade de vida do paciente e seus familiares, além de um elevado custo monetário para a sociedade. **MÉTODOS:** Essa pesquisa visa, através de uma revisão integrativa da literatura, identificar os mecanismos relacionados à prática de atividade física, objetivando analisar a influência desses aspectos no melhor prognóstico da DA. Realizou-se uma busca na plataforma "PubMed" e na revista "Dementia & Neuropsychologia", utilizando-se as seguintes palavras-chaves: "Alzheimer's Disease", "Dementia", "Alzheimer prevention", "Inactivity and Alzheimer", "Risk factors for Dementia" and "Alzheimer's epidemiology and prevalence". Sendo selecionados artigos de 2011-2022, em inglês ou português, que fosse um dos seguintes tipos: ensaio clínico, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O impacto positivo do exercício físico a longo prazo sugere sua eficácia como estratégia preventiva contra a perda de memória e a neurodegeneração relacionadas à idade. Desse modo, o exercício vem se destacando como uma intervenção emergente, visto que estudos epidemiológicos e clínicos sugerem os efeitos positivos do treinamento físico sobre a cognição. Os possíveis efeitos da prática de atividade física nos caminhos moleculares fisiopatológicos associados à DA, podem ser divididos nos seguintes tópicos: estresse oxidativo, distúrbios do metabolismo e inflamação, inflamação e sistema imunológico, neurogênese e angiogênese, alterações cerebrais, alterações celulares e alterações sistêmicas. **CONCLUSÃO:** A atividade física revela-se uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de modular processos bioquímicos centrais envolvidos na DA. No entanto, ainda são necessários mais estudos para identificar com precisão como esses mecanismos podem ser incorporados a tratamentos para pacientes com DA já instalada, e principalmente, na DA avançada, que se encontram incapazes de realizar atividades físicas de forma segura.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Exercício Físico. Tratamento. Envelhecimento.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. biabarretosobraln@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. isabela.mace.im@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – rschultz@prof.unisa.br

ABSTRACT

INTRODUCTION: In today's context, dementia is considered one of the greatest global challenges for healthcare and social support. Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition that impairs cognitive abilities and memory, affecting the quality of life for both patients and their families, while also imposing significant economic burdens on society. **METHODS:** This research aims, through an integrative literature review, to identify mechanisms related to physical activity and analyze how these factors influence a better prognosis for Alzheimer's Disease. A search was conducted on the "PubMed" platform and in the journal "Dementia & Neuropsychologia," using the following keywords: "Alzheimer's Disease," "Dementia," "Alzheimer prevention," "Inactivity and Alzheimer," "Risk factors for Dementia," and "Alzheimer's epidemiology and prevalence." Articles from 2011-2022 in English or Portuguese were selected, focusing on the following types: clinical trials, cohort studies, cross-sectional studies, and systematic reviews. **RESULTS AND DISCUSSION:** The long-term positive impact of physical exercise suggests its effectiveness as a preventive strategy against memory loss and age-related neurodegeneration. Thus, exercise stands out as an emerging intervention, as both epidemiological and clinical studies suggest the positive effects of physical training on cognition. The potential effects of Physical Activity on the pathophysiological molecular pathways associated with AD can be divided into the following topics: oxidative stress, metabolic disorders and inflammation, immune system response, neurogenesis and angiogenesis, brain changes, cellular changes, and systemic changes. **CONCLUSION:** In summary, physical activity proves to be a powerful non-pharmacological intervention capable of modulating central biochemical processes involved in AD. However, further studies are required to precisely identify how these mechanisms can be incorporated into treatments for patients with established AD, especially for advanced-stage AD patients who may be unable to engage in physical activities safely.

Keywords: Alzheimer's Disease. Physical Exercise. Treatment. Aging.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Conceitos

No contexto atual, a demência é considerada um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social.¹ A principal causa de demência no final da vida adulta é a doença de Alzheimer (DA), a qual está relacionada a uma significativa carga social e a um aumento da morbimortalidade.² A DA consiste em um processo neurodegenerativo progressivo que afeta a capacidade cognitiva e a memória, juntamente com o prejuízo na qualidade de vida do paciente e seus familiares^{3,4}, além de um elevado custo monetário para a sociedade⁴. Segundo a OMS (2019)⁵, a DA juntamente com outras demências estão entre as dez principais causas de morte e uma das principais razões para incapacidade dentre pessoas idosas em todo o mundo.

1.2 Fisiopatologia

Existem variadas hipóteses para explicar a origem da DA, dentre elas, as duas principais características neuropatológicas englobam a acumulação extracelular de placas senis no entorno dos neurônios e da glia e a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares (NFT).¹ Está presente no cérebro uma proteína que forma estruturas denominadas “placas” e “emaranhados”.⁶ No âmbito microscópico, as placas senis citadas são resultado do acúmulo de proteína beta-amilóide (A β) insolúvel, principalmente sua isoforma A β 42, formada pela clivagem enzimática da proteína precursora amiloide transmembrana (APP).¹ Já os NFTs são resultado da hiperfosforilação da proteína tau.¹ Ambas são precursoras da perda de ligações entre células nervosas e, eventualmente, da morte das células nervosas e perda de tecido cerebral.⁶

Segundo essa hipótese, as placas A β se depositam e se formam em regiões distintas do cérebro. Essas placas são reconhecidas como um elemento estranho pelo cérebro, o que culmina para o início de uma resposta inflamatória e imunitária por meio da ativação da micróglia e liberação de citocinas, as quais conduzem à morte celular e neurodegeneração.⁶ Vale ressaltar, que a neuroinflamação é responsável por um papel central na patogênese da DA.⁶ Devido a ativação persistente da micróglia, esta se torna incapaz de remover a placa, entretanto, sua capacidade de liberar citocinas pró-inflamatórias é mantida o que resulta em um desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias.⁶ O acúmulo de A β ativa receptores do tipo Toll (TLR2, TLR4 e TLR6) e seus correceptores (CD36, CD14 e CD47) expressos pela micróglia.⁶

De um modo geral a DA é caracterizada pela perda de sinapses neuronais e de neurônios piramidais juntamente com uma neurodegeneração cognitiva progressiva.¹ Sendo as regiões associadas a funções cerebrais mais complexas as mais afetadas, como o hipocampo e o neocórtex.¹

1.3 Sintomas

A irreversibilidade do quadro e a perda progressiva funcional, cognitiva e comportamental caracterizam a DA.¹ Apesar dos sintomas variarem entre os indivíduos, a apresentação mais comum consiste em uma piora, de forma insidiosa, da capacidade de recordar novas informações.²

A progressão da doença tem como característica a degeneração neuronal que tem como consequência um declínio gradual de inúmeros processos cognitivos e da atividade cortical.³ Conforme os neurônios de outras partes do cérebro se tornam mal funcionantes e morrem, outros sintomas vão se desenvolvendo, como: perda de memória mais grave que afetam a atividade diária, dificuldade na resolução de problemas e alterações na orientação e relações espaciais visuais.^{2,4} Podem surgir problemas neuropsiquiátricos, dentre eles: alterações de humor e personalidade.²

Com a evolução da doença, podem-se desenvolver deficiências nas capacidades motoras, o que inclui níveis reduzidos de flexibilidade, agilidade, força, equilíbrio e resistência aeróbica.³ Os déficits cognitivos e funcionais estão intensamente relacionados às atividades diárias, por isso o seu comprometimento pode resultar na redução da autonomia associada a um aumento do risco de institucionalização, morte e depressão, além da diminuição do nível de atividade física.^{3,4}

1.4 Prevalência e dados epidemiológicos

A DA afeta em torno de 27 milhões de pessoas, correspondendo a cerca de 60% de todos os casos de demência, assumindo a posição do tipo mais comum desta condição^{1,4}, e estimativas apontam para um número 4 vezes superior em 2050.^{1,6} Segundo a OMS (2018), em pessoas com mais de 65 anos, a DA é responsável por cerca de 80% dos casos de demência nesse grupo etário.^{1,7} É estimado pela Associação de Alzheimer que 81% das pessoas que têm DA tem 75 anos ou mais.² A Organização Mundial da Saúde, considerando a elevada carga da doença para pacientes, familiares, cuidadores e para sociedade como um todo, declarou a demência como uma prioridade de saúde pública global em 2012.⁸

Levando em consideração as tendências de envelhecimento e crescimento da população, é estimado que o número de pessoas com demência aumente.^{7,9} Mesmo com o surgimento de fortes evidências que amparam a importância de fatores de risco modificáveis para a demência, todas as estimativas concordam que o número absoluto de pessoas com demência irá registrar aumento.⁹ Entre 1990 e 2016, estima-se que o nível mundial de pessoas com demência tenha aumentado 117%, sendo esse aumento em sua maioria justificado pelo envelhecimento populacional.⁹ De acordo com análises demográficas, esses padrões mencionados são impulsionados

pela diminuição da fertilidade e aumento da expectativa de vida que conduzem a alterações na estrutura etária.⁹

Mundialmente, cerca de 47 milhões de pessoas sofrem de demência, sendo 1,8 milhão no Brasil, em 2030 e 2050 estima-se que esse valor atinja 75 e 130 milhões, respectivamente.^{8,10} No Brasil, a inatividade física é tida como responsável por um em cada quatro casos de demência.⁸ A prevalência projetada de demência até 2050 no Brasil, reforça a necessidade de estratégias coordenadas visando a melhoria da conscientização sobre abordagens não farmacológicas, objetivando a redução da carga atual e projetada de demência no país.⁸

1.5 Fatores de risco

A atualização de 2020 da Lancet Commission sobre prevenção, intervenção e tratamento da demência destacou evidências relacionadas a 12 fatores de risco modificáveis para a doença: baixa escolaridade, hipertensão, deficiência auditiva, tabagismo, obesidade na meia-idade, depressão, inatividade física, diabetes, isolamento social, consumo excessivo de álcool, traumatismo craniano e poluição atmosférica.^{4,7,9} Além desses citados, existem os fatores não modificáveis, dentre eles tem-se a genética e a etnia.¹ De acordo com Ballard et al. (2011)¹¹, o risco de desenvolver DA atribuído a genética está em torno de 70%.⁴

Dentre os fatores adquiridos o que é mais comumente referido são as doenças cerebrovasculares.⁴ As alterações cerebrovasculares aumentam o risco de demência, e dentre essas alterações estão: os pequenos e grandes infartos corticais isquêmicos, as vasculopatias e as alterações da substância branca cerebral.⁴ Em análises post-mortem de pacientes com DA, é indicada a presença de doença vascular parenquimatosa (angiopatia amiloide pelo peptídeo A β e doença arteriolosclerótica de pequenos vasos), e, em mais de 50% dos casos são encontrados surtos hemorrágicos e infartos.⁴ De acordo com Liu et al (2015)¹², achados neuropatológicos indicam que entre 6 e 47% dos indivíduos com demência têm uma ocorrência simultânea de doença cerebrovascular.

1.6 Relação com a atividade física

Um dos requisitos para uma vida saudável e para a prevenção de certas doenças crônicas, como a demência, a aterosclerose e as doenças malignas é a

prática regular de exercício físico moderado.⁷ A atividade física também tem relevância na regulação da massa corporal, pressão arterial e níveis de glicose.⁷ Em idosos, um menor risco de desenvolvimento de doenças crônicas e uma melhor qualidade de vida estão relacionados à capacidade cardiorrespiratória associada às capacidades musculares.⁷ Com o avançar da idade, o fluxo sanguíneo cerebral é afetado de forma negativa, fator o qual está associado a cognição.² O treino aeróbico, em idosos, aumenta o volume da substância cinzenta e branca, melhora o fluxo sanguíneo e melhora a função da memória.¹³

Adultos são considerados fisicamente ativos quando realizam atividades físicas aeróbicas de intensidade moderada por pelo menos 30 minutos, 5 dias por semana, ou atividades aeróbicas de intensidade vigorosa por no mínimo 20 minutos, 3 dias por semana.¹ Entretanto, segundo Ribarič (2022)¹⁴, atividade física a qualquer nível contribui para um envelhecimento saudável e retarda o declínio cognitivo e físico. Em geral, nas fases iniciais da doença, exercício aeróbico, com ou sem estimulação cognitiva associada, induz melhorias na função cerebral.^{1,7}

O exercício modula o turnover do A β , a inflamação, a síntese e a liberação de neurotrofinas e o CBF (fluxo de sangue cerebral).¹ A MEV (mudança no estilo de vida), em fases pré-doenças, pode chegar a ter o potencial de atrasar em até 1/3 as demências dos pacientes em todo o mundo.¹ A adoção de um estilo de vida mais ativo deve ser recomendada para os idosos, fazendo parte das intervenções multimodais.¹ É amplamente documentada a relação inversa entre uma vida fisicamente ativa e o risco de sofrer declínio cognitivo, por isso o exercício aeróbico tem sido utilizado como método de estudo do efeito da atividade física na atenuação do impacto negativo do envelhecimento na função cognitiva.¹

O exercício a longo prazo, por atrasar o início da perda de memória fisiológica, configura um impacto positivo e sugere a eficácia do exercício como estratégia de prevenção da perda de memória e da neurodegeneração relacionadas com a idade.¹ Segundo estudo realizado por Misigoj-Durakovic (2012)¹⁵, os efeitos da atividade física mostraram implicações antioxidantes e anti-inflamatórias, manifestadas como uma redução dos marcadores inflamatórios. Esses efeitos anti-inflamatórios são de suma importância considerando os diversos fatores inflamatórios relacionados à patogênese de muitas doenças crônicas, incluindo a DA.⁷

Alterações cerebrais a nível anatômico, celular e molecular são proporcionadas pela prática de atividade física.¹ Essas alterações induzem uma cascata de processos

moleculares e celulares, os quais promovem fenômenos fisiológicos que incluem: angiogênese, neurogênese, sinaptogênese e estimulação de fatores neurotróficos relacionados com aprendizagem, memória e plasticidade cerebral.¹

Por fim, pode-se considerar o exercício físico como uma potencial intervenção no estilo de vida, podendo auxiliar na redução da incidência da DA.⁷ Tal fato pode ser amparado por “uma meta-análise que incluiu 16 estudos com mais de 160.000 participantes encontrou uma redução de 45% no risco de desenvolver DA devido à prática regular de atividade física”.¹

Diante disso o objetivo deste estudo foi identificar e compreender os processos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercício físico, relacionados ao melhor prognóstico de pacientes com DA, e, avaliar a possibilidade de implementar tal processo como alternativa de tratamento farmacológico ou não farmacológico.

2. MÉTODOS

Essa pesquisa visa, através de uma revisão integrativa da literatura, identificar os mecanismos biológicos, químicos e físicos gerados pela prática de atividade física, buscando relacionar fatores como intensidade e tempo, objetivando analisar a influência desses aspectos no melhor prognóstico da DA. Desse modo, realizou-se uma busca na plataforma “PubMed” e na revista “Dementia & Neuropsychologia”, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “Alzheimer’s Disease”, “Dementia”, “Alzheimer prevention”, “Inactivity and Alzheimer”, “Risk factors for Dementia” and “Alzheimers epidemiology and prevalence”.

Dentre os critérios de inclusão dos artigos, tem-se período de publicação entre os anos de 2011 e 2022, em inglês ou português, que fosse um dos seguintes tipos: ensaio clínico, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas. Por outro lado, como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos direcionados a outros tipos de demência, como Doença de Parkinson, Demência Vascular, Demência com Corpos de Lewy e DFT. Também foram desconsiderados estudos com informações conflitantes entre si.

A partir disso, os estudos selecionados foram organizados conforme ano de publicação em ordem crescente, sendo também divididos conforme método de estudo e proximidade entre os resumos dos artigos e a proposta desta pesquisa. Desse modo, foi feita uma análise considerando principalmente os resultados/discussão e

conclusão dos estudos, para obter as informações necessárias para alcançar os objetivos determinados e delinear possibilidades do uso desses mecanismos encontrados como abordagem terapêutica em pacientes com DA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia

A DA é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva², caracterizada por deterioração cognitiva insidiosa, que apresenta um alto grau de complexidade patofisiológica e heterogeneidade clínica.¹⁶ A deposição extracelular do peptídeo beta amiloide na forma de placas difusas e o acúmulo intraneuronal de emaranhados neurofibrilares (NFTs), composto de proteínas tau hiperfosforiladas, são os principais marcos patofisiológicos da DA.¹⁶

3.2 Diagnóstico e Tratamento

Atualmente, a DA é diagnosticada através do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) insolúvel em placas extracelulares e pela proteína tau aglomerada em emaranhados neurofibrilares intracelulares pela detecção post mortem.¹⁷ Acerca do tratamento, a terapia farmacológica envolve inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina)¹⁷, antagonistas dos receptores N-metil D-aspartato (memantina)² e vitamina E, que mostraram pelo menos alguma eficácia no declínio cognitivo e funcional.¹⁷ No entanto, essas medicações, apesar de retardar a progressão da DA em fases mais avançadas e proporcionar alívio sintomático, não alcançam uma cura definitiva.² Além disso, não há evidências definitivas acerca da duração apropriada e da progressão da doença em casos de descontinuação do medicamento.¹⁷

Portanto, considerando a eficácia mista dos medicamentos e os possíveis efeitos colaterais associados, tem-se um grande interesse no tratamento não farmacológico da DA.² A partir disso, o exercício tem sido explorado como um meio viável de prevenção e tratamento da doença em fases iniciais e tardias devido à sua relativa segurança com poucos efeitos secundários.²

3.3 Atividade física e DA – aspectos gerais

Em primeira instância, está amplamente documentada na literatura a relação inversa entre uma vida fisicamente ativa e o risco de sofrer declínio cognitivo.¹ Assim, o impacto positivo do exercício físico a longo prazo sugere sua eficácia como estratégia preventiva contra a perda de memória e a neurodegeneração relacionadas com a idade.¹ Desse modo, o exercício vem se destacando como uma intervenção emergente, visto que estudos epidemiológicos e clínicos sugerem os efeitos positivos do treinamento físico sobre a cognição.¹⁷ No entanto, não há um consenso consistente sobre estratégias padronizadas para a intervenção, sendo necessário um melhor entendimento sobre qual tipo de exercício é mais benéfico para o desempenho cognitivo.¹⁷ Além do tipo de exercício, existe uma grande variação nos efeitos sobre os benefícios cognitivos, incluindo fatores como a duração da intervenção por exercício, o sexo dos participantes, a intensidade e o estágio da doença.¹⁷

3.3.1 Variações no tipo de exercício

- Exercício cognitivo: envolve ações como treinamento cognitivo (CT), estimulação cognitiva (CS) e reabilitação cognitiva (CR).¹⁷
- Treinamento físico: o treinamento físico, como o aeróbico e o de resistência, está associado a um risco reduzido de declínio cognitivo. O treinamento de resistência entra como uma abordagem para o aprimoramento cognitivo, assim como os exercícios aeróbicos que trazem benefícios principalmente através da melhoria da função cerebral.¹⁷
- Treinamento combinado: pesquisas sobre os efeitos da combinação de exercícios cognitivos e exercício físico estão em ascensão, visto que estudos relataram que a combinação pode ser mais eficaz. Vale ressaltar que o declínio cognitivo é multicausal, portanto uma intervenção única pode permanecer insuficiente.¹⁷

3.3.2 Variações na duração do exercício

Treinamentos regulares e prolongados têm se mostrado eficazes na melhoria do desempenho em tarefas cognitivas, como função executiva, memória de longo prazo e atenção. Além disso, exercícios contínuos têm impacto positivo na função cerebral,

promovendo melhor aptidão cardiorrespiratória, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e aumento do volume do hipocampo.¹⁷

3.3.3 Variações na intensidade do exercício

Atividades físicas de alta intensidade tem sido relacionadas à diminuição da mortalidade por todas as causas e apresentam benefícios significativos na prevenção secundária de diversas doenças crônicas, incluindo doença coronariana, diabetes e acidente vascular cerebral.¹⁷

3.3.4 Variações de acordo com o sexo

As mulheres emergiram como um dos indicadores para resultados positivos. Tendo em vista que pesquisas com uma proporção mais alta de participantes do sexo feminino demonstraram efeitos benéficos maiores nas funções executivas. Por outro lado, revelaram diferenças nulas ou meramente significativas na memória episódica, funções visuoespaciais, fluência verbal e velocidade de processamento. Esses resultados podem ser atribuídos às disparidades de gênero no fator neurotrófico derivado do cérebro e à resposta do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal ao exercício aeróbico.¹⁷

3.3.5 Exercício em diferentes estágios da DA

- CCL: O comprometimento cognitivo leve (CCL) representa uma fase de transição no funcionamento cognitivo, situada entre o envelhecimento normal e a demência. Caracteriza-se por déficits cognitivos recém-adquiridos, mais acentuados do que os observados em indivíduos da mesma faixa etária e com o mesmo nível educacional, ou por preocupações subjetivas relacionadas a mudanças na cognição, mantendo-se as habilidades funcionais do dia a dia. Indivíduos com CCL apresentam maior propensão para o desenvolvimento da DA, sendo que cerca de 40% dos diagnosticados com CCL progridem para Alzheimer em quatro anos. No entanto, extensa literatura indica que a intervenção por meio do exercício pode desempenhar um papel na prevenção, reduzindo o risco de Alzheimer em indivíduos com CCL.¹⁷
- Doença de Alzheimer moderada a grave: O objetivo do tratamento da DA passou a ser retardar o avanço do declínio cognitivo e preservar a

independência nas atividades da vida diária. Pesquisas sobre terapias não medicamentosas têm gerado estratégias promissoras e economicamente viáveis para o manejo da demência, melhorando o comportamento, o humor e a qualidade de vida tanto dos pacientes quanto de suas famílias.¹⁷ Uma meta-análise comparando os efeitos do tratamento farmacológico e da intervenção por exercício na DA sugere que a terapia medicamentosa tem um impacto limitado na função cognitiva, enquanto o exercício possui o potencial de modificar positivamente a disfunção cognitiva associada à doença. Além disso, exercícios intensivos e de longa duração demonstraram benefícios na funcionalidade física de pacientes com DA, tanto em ambiente domiciliar quanto institucional, promovendo um desempenho relativamente melhor nas atividades diárias.¹⁷ Conforme a demência progride, a perda de peso, a sarcopenia e o declínio das funções cognitivas frontais se agravam, aumentando o risco de quedas, um fator importante que pode resultar em incapacidade, necessidade de cuidados institucionais permanentes e até mesmo mortalidade. No entanto, a intervenção por exercício multimodal tem se mostrado eficaz na melhoria das funções cognitivas frontais, sendo uma parte crucial da reabilitação para pacientes com DA, mesmo diante de um comprometimento cognitivo grave.¹⁷

- Pessoas em envelhecimento normal: Com o envelhecimento da população e a expectativa de que os idosos se mantenham fisicamente e psicologicamente saudáveis, surge a necessidade de adotar intervenções eficazes para melhorar, ou pelo menos manter a função cognitiva em pessoas com envelhecimento normal.¹⁷

3.4 Efeitos da atividade física

Os possíveis efeitos da prática de atividade física nos caminhos moleculares fisiopatológicos associados a DA, podem ser divididos nos seguintes tópicos:

3.4.1 Estresse oxidativo

A conexão entre o estresse oxidativo e a DA é um campo de pesquisa que revela possíveis estratégias terapêuticas, entre elas, o exercício físico.¹⁸ Estudos indicam que o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental no

envelhecimento cerebral e na progressão da DA, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e as deficiências no sistema de defesa antioxidante.¹⁸ Este desequilíbrio leva à disfunção celular, mudanças patológicas significativas e eventual morte celular.¹⁸

O exercício físico oferece uma intervenção promissora por seus efeitos na melhoria da condição mitocondrial e na redução do dano oxidativo, sugerindo uma proteção potencial contra a progressão da DA.¹⁸ Além disso, o acúmulo de peptídeo beta amiloide (A β), um fator chave na patogênese da DA, induz estresse oxidativo que perturba a sinalização celular, desencadeando a fosforilação e ativação de proteínas como JNK e p38 MAPK, e resultando em hiperfosforilação da proteína tau, exacerbando a neurodegeneração.¹⁹ O exercício pode moderar esses efeitos deletérios do A β através da melhoria da biogênese mitocondrial e da regulação das enzimas antioxidantes, reduzindo assim a peroxidação lipídica e a subsequente produção de ROS.¹⁹

Além de seu impacto direto nas mitocôndrias, o exercício aumenta a atividade de enzimas antioxidantes chaves, como superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPX) no cérebro, contribuindo para uma melhor função cognitiva e proteção neuronal.¹⁷ O exercício também induz um estresse hormético leve, caracterizado por um dano oxidativo reduzido, que por sua vez promove adaptações celulares benéficas e a expressão de genes protetores.¹⁸ Essa adaptação ao estresse oxidativo aumenta a resiliência celular e neuronal contra os desafios patológicos associados à DA.²⁰

O papel do exercício na modulação de fatores coativadores como PGC-1 α é particularmente notável. PGC-1 α desempenha um papel vital na regulação da biogênese mitocondrial e na resposta antioxidante. A diminuição de PGC-1 α nos cérebros com DA está associada a uma disfunção mitocondrial acentuada e aumento da produção de ROS. O exercício físico regular pode restaurar a função de PGC-1 α , promovendo uma redução na produção de ROS e uma melhoria na função mitocondrial, oferecendo uma proteção significativa contra o estresse oxidativo.^{20, 21}

Portanto, a implementação do exercício físico como uma estratégia terapêutica no tratamento da DA apresenta múltiplos benefícios. Ao modular o estresse oxidativo, o exercício pode não apenas retardar a progressão da doença, mas também melhorar a função neural e a qualidade de vida dos pacientes. Estes achados são fundamentais para desenvolver programas de exercício específicos que maximizem os benefícios

terapêuticos para pacientes com DA, ajustando-os de acordo com a capacidade física e as necessidades individuais de cada paciente.^{16, 22} Esta abordagem holística poderia ser crucial para o manejo eficaz da DA, complementando as terapias farmacológicas existentes e oferecendo uma via adicional para o alívio dos sintomas e atraso da progressão da doença.²

3.4.2 Distúrbios do metabolismo e inflamação

A relação entre distúrbios metabólicos como diabetes tipo 2 (DM2) e obesidade com a DA é mediada substancialmente por vias inflamatórias e alterações no metabolismo cerebral.¹⁹ Indivíduos com DM2 mostram elevados níveis de subprodutos da peroxidação lipídica e um aumento na inflamação sistêmica, que também estão correlacionados com um aumento no risco e na progressão da DA.¹⁹ A obesidade, por sua vez, é acompanhada por uma inflamação crônica de baixo grau, caracterizada por adipócitos hipertrofiados que promovem um ambiente pró-inflamatório, agravando o quadro com a secreção de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-1 β .¹⁹

Estas condições promovem um aumento dos níveis de inflamação no cérebro, um fator conhecido por sua relação com o avanço da DA.¹⁶ As células gliais, incluindo microglia e astrócitos, são ativadas em resposta a lesões e ao A β , liberando mais citocinas pró-inflamatórias que podem contribuir para o aumento da patologia da DA.¹⁶ Interessantemente, o exercício regular tem demonstrado oferecer efeitos protetores contra esses processos patológicos. Estudos indicam que o exercício modula a inflamação reduzindo marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α , e elevando mediadores anti-inflamatórios como adiponectina e IL-10, sugerindo uma promoção de um estado anti-inflamatório que beneficia a condição muscular e a saúde cerebral.^{20, 22}

Além disso, o exercício físico também é eficaz na melhoria das vias metabólicas, como evidenciado pelo aumento dos níveis de IGF-1 e pela redução de marcadores de inflamação e de resistência à insulina em indivíduos com DM2 e obesidade.^{20, 23} Isto é importante pois a resistência à insulina e o metabolismo alterado são aspectos centrais na patogênese da DA.¹ A atividade física regular não só melhora a tolerância à glicose e o perfil lipídico, como também está associada ao aumento dos níveis de BDNF, um neurotrofina que desempenha um papel crucial na plasticidade neuronal e na função cognitiva.¹

Assim, o exercício pode atuar como uma ferramenta multifacetada no tratamento e na prevenção da DA, mitigando os efeitos deletérios dos distúrbios metabólicos e da inflamação. Esta abordagem não só melhora o metabolismo lipídico e a sensibilidade à insulina, mas também promove um estado anti-inflamatório que pode ser crucial para proteger contra a neuroinflamação e a degeneração cognitiva associadas à DA.^{1, 22} A inclusão do exercício como um componente regular no manejo da DA poderia, portanto, ser uma estratégia valiosa para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e retardar a progressão da doença.

3.4.3 Inflamação e sistema imunológico

Há uma ampla base de evidências sobre os impactos da atividade física no sistema imunológico, os quais variam de acordo com a natureza e a quantidade do esforço.¹⁶ Por exemplo, períodos prolongados de atividade física intensa podem suprimir o sistema imunológico, contudo o exercício regular de intensidade moderada demonstra efeitos benéficos.¹⁶ De maneira similar, episódios de exercício agudo podem desencadear estresse oxidativo e atuar como um estímulo pró-inflamatório.¹⁶

3.4.4 Neurogênese e angiogênese

Os estudos sobre os impactos do exercício físico na neurogênese e angiogênese evidenciam que a atividade física desencadeia uma série de benefícios neuroprotetores e restauradores que são vitais para o tratamento e manejo da DA.¹ O exercício promove a secreção de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que é fundamental para a neuroplasticidade, a plasticidade sináptica, e a sobrevivência de neurônios, contribuindo significativamente para a melhoria da função cognitiva e redução dos sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA.^{1, 17, 18}

Além disso, o exercício influencia positivamente a angiogênese cerebral, principalmente através do aumento da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e outros mediadores como MT1-MMP, que juntos promovem a formação de novos vasos sanguíneos e melhoram a perfusão cerebral. Este aumento no suprimento de sangue e nutrientes para o cérebro é crucial para manter a função cerebral e combater os processos neurodegenerativos típicos da DA.^{16, 22}

Adicionalmente, o treinamento físico induz mudanças benéficas na densidade mitocondrial e capacidade de fosforilação oxidativa, melhorando a eficiência energética das células cerebrais.²¹ Estas adaptações são essenciais não apenas para a saúde celular em geral, mas também para sustentar a aptidão cardiorrespiratória, reduzindo assim os riscos associados à morbidade e mortalidade em populações mais velhas.²¹

Também é notável que o exercício modula a resposta inflamatória no cérebro, com uma redução na ativação de células microgliais e astrócitos, células que, quando excessivamente ativadas em resposta ao acúmulo de A β , podem exacerbar a inflamação e a neurodegeneração. A atividade física regular ajuda a manter essas células em um estado mais regulado, diminuindo os níveis de citocinas inflamatórias e aumentando a liberação de substâncias anti-inflamatórias, contribuindo para um ambiente cerebral mais saudável e resiliente à progressão da DA.^{22, 23}

Em suma, o exercício físico se apresenta como uma estratégia promissora para mitigar o avanço da DA através do estímulo à neurogênese e angiogênese, além de regular positivamente a neuroplasticidade e a homeostase inflamatória e energética cerebral. Estas interações destacam o potencial do exercício como parte integrante dos programas de tratamento para pacientes com DA, visando não apenas a melhoria da qualidade de vida, mas também a desaceleração da progressão da doença.^{1, 16}

3.4.5 Alterações cerebrais

O envelhecimento tem sido associado a perdas progressivas na função cognitiva e no CBF (fluxo sanguíneo cerebral).¹ Foi demonstrado que a taxa de diminuição com a idade do CBF é de 0,35% a 0,45% ao ano em sujeitos de meia-idade e idosos.¹ A partir disso tem-se um declínio acelerado na função cognitiva e um aumento do risco de desenvolver demência na população em geral.¹ Em comparação com pessoas saudáveis, indivíduos com DA apresentam uma diminuição de até 40% no CBF.¹ Contudo, vale ressaltar que o CBF é sensível a pequenas mudanças no estilo de vida, tornando necessário manter uma prática regular de exercícios para preservar a saúde cerebral.¹

Além da influência no CBF, os efeitos do exercício físico foram encontrados em múltiplos níveis de complexidade cerebral, influenciando no fortalecimento da função

sináptica e da função de neurotransmissão, no aumento do volume cerebral, em mudanças epigenéticas e na redução parcial da patologia amiloide.¹⁸

Sabe-se que os circuitos hipocampus são de suma importância para a memória episódica e são afetados precocemente pela DA, além disso grandes volumes hipocampus estão associados a um melhor funcionamento cognitivo.² A prevenção da atrofia do volume hipocampal parece ser prevenida por exercício leve a moderado durante um período de um ano, estudos também demonstraram que o treino físico melhora o desempenho cognitivo e está associado a um aumento do volume do hipocampo.²

Por outro lado, resultados de alguns estudos sugeriram que o exercício pode aumentar o nível de acetilcolina e a densidade de receptores de dopamina e muscarínicos, além de regular a liberação de neurotransmissores no hipocampo e promover a proliferação neuronal.¹⁷ Dentre os neurotransmissores monoaminérgicos que possuem sua liberação aumentada e são modulados pelo exercício, os principais são: dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina ou hidroxitriptamina (5-HT).²² Ademais, os níveis extracelulares de ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato (GLU) também são influenciados pelo treinamento físico.²²

Por fim, análises apontaram aumento da conectividade e atividade cortical associadas ao exercício aeróbico em comparação com grupos controle.¹⁶

3.4.6 Alterações celulares

3.4.6.1 Apoptose e morte celular

Na DA, apesar de outros processos estarem envolvidos na perda de neurônios, a apoptose neuronal é considerada um evento chave. As placas beta-amiloides desencadeiam a via de apoptose intrínseca através da interação com receptores celulares de superfície neuronal.¹⁶ A partir disso, é estimulada a produção de ROS e a expressão de caspases e genes pró-apoptóticos, como p53, e BCL2, que controlam a permeabilidade da membrana mitocondrial.¹⁶ Além disso, as placas beta-amiloides também podem estimular a via apoptótica extrínseca, através de sua ação pró-inflamatória, que estimula astrócitos e microglia e desencadeia a liberação de mediadores pró-inflamatórios como TNF- α .¹⁶

O exercício físico modula a concentração de citocinas, hormônios, fatores de crescimento e o estado oxidativo.¹⁶ Ademais, a prática de exercício físico influencia,

de forma benéfica, os marcadores celulares associados à DA, reduzindo o acúmulo de placas beta-amiloides. Vale ressaltar, que o exercício também pode elevar os níveis de fatores neurotróficos (como o BDNF e VEGF), promovendo neurogênese, neuroproteção e a sobrevivência da célula.¹⁶ Por fim, o exercício aeróbico, proporciona o aumento dos níveis de proteínas estabilizadoras dos telômeros, protegendo contra a senescência celular.¹⁶

3.4.6.2 DNA: dano e reparo

Várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA, apresentam reparo defeituoso de DNA, que pode ser associado a níveis elevados de quebras de fita dupla de DNA e níveis reduzidos de proteínas de reparo de DNA.¹⁶ Somado a isso, os peptídeos beta-amiloides podem inibir a proteína quase dependente de DNA que limita o reparo de DNA pela via de junção de extremidades não homólogas.¹⁶

A perda de sinapses, inflamação crônica e a neurodegeneração aparecem como consequência da senescência precoce, causada pelo acúmulo de lesões no DNA.¹⁶ Apesar da associação existente entre a prática de exercícios e o BDNF, que envolve a melhor regulação do reparo de danos ao DNA, a atividade física exaustiva sem períodos adequados de recuperação pode aumentar a inflamação e o estresse oxidativo, resultando em danos no DNA.¹⁶ Desse modo, deve-se ressaltar a importância dos períodos de recuperação e a intensidade da prática de exercício, visto que a eficiência do sistema antioxidante e o dano causado são proporcionais a esses fatores.¹⁶

3.4.6.3 Citoesqueleto e Proteínas de membrana

Anormalidades na estrutura do citoesqueleto podem estar relacionadas a doenças neurodegenerativas. Na DA, devido a mecanismos da doença, o dinamismo dos microtúbulos é afetado.¹⁶ Entretanto, a dinâmica dos microtúbulos é essencial para a regulação da morfologia dendrítica e da plasticidade sináptica, a partir disso distúrbios nesse aspecto podem causar perda sináptica.¹⁶ A prática de atividade física aumenta os níveis de várias proteínas relacionadas à função do citoesqueleto e ao desenvolvimento neuronal, como a β -tubulina. Ademais, a sinalização do receptor de quinase de tropomiosina B do BDNF ativa a liberação de uma proteína neuronal

específica que controla o citoesqueleto de actina nos espinhos dendríticos e sua regressão.¹⁶

3.4.7 Alterações sistêmicas

Os efeitos do exercício físico induzem uma melhoria fisiológica sistêmica¹⁸, incluindo melhora da saúde vascular²⁴, melhor aptidão cardiorrespiratória¹⁷, otimização das respostas neuroendócrinas e fisiológicas a estressores psicossociais e físicos, amortecimento contra o estresse e doenças relacionadas ao estresse/doenças crônicas.²² Além disso, atua em múltiplos níveis de complexidade cerebral, atingindo efeitos sistêmicos de rejuvenescimento cardiovascular e neuroimunoendócrino.¹⁸

Vale ressaltar que aptidão cardiorrespiratória é a capacidade dos sistemas cardiovascular e respiratório de fornecer oxigênio ao sistema musculoesquelético durante atividade física sustentada.²⁰ Dentro disso, um dos marcadores mais estudados de aptidão física é a captação máxima de oxigênio (VO₂ máx.), cujos níveis aumentados diminuíram a taxa geral de mortalidade.²⁰

Além disso, o efeito protetor da prática de atividade física, apontado por uma meta-análise desenvolvida por Hamer & Chida (2009) que indicou que a prática de atividade física é capaz de reduzir o risco de DA em 45%, está relacionado a diversos mecanismos, como a redução da pressão arterial, da obesidade e da atividade pró-inflamatória, além da melhora no perfil lipídico e na função endotelial.⁴

4. CONCLUSÃO

Através desta revisão integrativa, foi possível compreender os mecanismos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercícios físicos e sua potencial aplicação no tratamento de pacientes com DA. Os processos estudados demonstram que a atividade física atua de maneira ampla, influenciando diversas vias fisiopatológicas relacionadas à neurodegeneração, oferecendo uma abordagem terapêutica promissora.

A atividade física, em qualquer nível, contribui para um envelhecimento saudável e retarda o declínio cognitivo e físico.¹⁴ Os efeitos benéficos do exercício físico estendem-se a alterações cerebrais em níveis anatômicos, celulares e moleculares, induzindo uma cascata de processos que promovem angiogênese,

neurogênese, sinaptogênese e a estimulação de fatores neurotróficos relacionados à aprendizagem, memória e plasticidade cerebral.¹

O exercício físico tem um impacto profundo na modulação do estresse oxidativo, um dos principais fatores que contribuem para a progressão da DA. A atividade física regular estimula a produção de enzimas antioxidantes, como a SOD e a GPX, o que ajuda a neutralizar espécies ROS e mitigar os danos oxidativos que afetam as células neuronais.¹⁸ Esses efeitos antioxidantes são cruciais para reduzir a fosforilação da proteína tau, um marcador patológico da DA, e evitar o acúmulo de placas beta-amiloides, os principais causadores da morte neuronal.

A DA é caracterizada pela ativação exacerbada das células da glia, principalmente a micróglia, que, em resposta ao acúmulo de beta-amiloide, libera citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a morte neuronal. A prática de exercícios promove um equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, o que atenua a inflamação crônica no sistema nervoso central. Além disso, os exercícios aumentam a liberação de adiponectina e interleucina-10 (IL-10), mediadores anti-inflamatórios que contribuem para a manutenção de um ambiente cerebral saudável.^{20, 22}

Pacientes com Alzheimer frequentemente apresentam resistência à insulina no cérebro, o que prejudica a captação de glicose pelas células neuronais e agrava a neurodegeneração. A prática regular de exercícios físicos melhora o metabolismo energético cerebral e a sensibilidade à insulina, fatores diretamente relacionados à progressão da DA. Em particular, nas fases iniciais da doença, o exercício aeróbico, com ou sem estimulação cognitiva associada, induz melhorias significativas na função cerebral.^{1, 14} Além disso, o exercício modula o turnover do peptídeo beta-amiloide (A β), a inflamação, a síntese e a liberação de neurotrofinas e o fluxo sanguíneo cerebral, mecanismos que são fundamentais na fisiopatologia da DA.¹ O exercício físico de longo prazo, ao atrasar o início da perda de memória fisiológica, sugere sua eficácia como estratégia preventiva contra a perda de memória e a neurodegeneração relacionada à idade.¹

Como mencionado, o acúmulo de danos no DNA está diretamente relacionado à morte celular e, portanto, ao envelhecimento precoce dos neurônios, principalmente em pacientes com DA. A atividade física pode induzir a expressão de genes relacionados a reparação do DNA e a manutenção da integridade celular e proporciona um aumento dos níveis de proteínas estabilizadoras dos telômeros, prevenindo a senescência e a apoptose neuronal.¹⁶

Levando em consideração o aumento de morte neuronal envolvida no processo de degeneração cerebral encontrada em pacientes com DA, outro fator de extrema importância encontrado na prática de exercícios físico é a indução da cascata de processos relacionados a memória e plasticidade cerebral.¹ O aumento dos BDNF e VEGF são responsáveis por induzir formação de novos neurônios e vasos sanguíneos, que são efetivamente essenciais para a plasticidade cerebral e consequentemente para a função cognitiva.¹⁶

Os efeitos do exercício físico estendem-se a melhorias sistêmicas, incluindo a saúde vascular²⁴, melhor aptidão cardiorrespiratória¹⁷ e otimização das respostas neuroendócrinas e fisiológicas a estressores psicossociais e físicos.²² O exercício físico atua em múltiplos níveis de complexidade cerebral, influenciando o fortalecimento da função sináptica e de neurotransmissão e redução parcial da patologia amiloide.¹⁸

Em suma, a atividade física revela-se uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de modular processos bioquímicos centrais envolvidos na DA. Portanto, é essencial a prática de exercícios físicos em indivíduos em geral, mas principalmente, nos indivíduos que têm fatores de risco aumentado para o desenvolvimento da DA, dado que a atividade física é a melhor estratégia de prevenção da perda de memória e da neurodegeneração relacionada com a idade. Podendo auxiliar na redução da incidência da DA

No entanto, ainda são necessários mais estudos para identificar com precisão como esses mecanismos podem ser incorporados a tratamentos para pacientes com DA já instalada, e principalmente, nos pacientes com DA avançada, que se encontram incapazes de realizar atividades físicas de forma segura. Dado isso, é fundamental intensificar pesquisas que avaliem a possibilidade de replicar os efeitos moleculares do exercício físico em um tratamento farmacológico, como o desenvolvimento de medicamentos capazes de aumentar a produção de fatores neurotróficos como o BDNF e o VEGF, potencialmente auxiliando na prevenção e no retardo da progressão da DA.

REFERÊNCIAS

1. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Journal of Sport and Health Science [Internet]. 2020 Sep

- 1;9(5):394–404. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254620300119>
2. Cass SP. Alzheimer's Disease and Exercise. Current Sports Medicine Reports [Internet]. 2017;16(1):19–22. Disponível em: [https://journals.lww.com/acsm-csmr/FullText/2017/01000/Alzheimer s Disease and Exercise A Literatur e.9.aspx](https://journals.lww.com/acsm-csmr/FullText/2017/01000/Alzheimer_s_Disease_and_Exercise_A_Literatur_e.9.aspx)
 3. Pedroso RV, Corazza DI, Andreatto CA de A, da Silva TMV, Costa JLR, Santos-Galduróz RF. Cognitive, functional and physical activity impairment in elderly with Alzheimer's disease. Dementia & Neuropsychologia [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 27];12(1):28–34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901246/>
 4. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. Journal of Biomedical Science [Internet]. 2019;26(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507104/>
 5. OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>
 6. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's disease. Current Neuropharmacology [Internet]. 2020 May 28;18(11). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709159/>
 7. Radić B, Blažeković A, Duraković D, Jurišić-Kvesić A, Bilić E, Borovečki F. Could Mental and Physical Exercise Alleviate Alzheimer's Disease? Psychiatria Danubina [Internet]. 2021;33(Suppl 4):1267–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35503939/>
 8. Feter N, Leite JS. Physical inactivity and dementia in Brazil: a call to action. Dementia & Neuropsychologia. 2022 Aug 15;
 9. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the Global Prevalence of Dementia in 2019 and Forecasted Prevalence in 2050: an Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Public Health. 2022 Jan 6;7(2).
 10. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. 2015. Disponível em: <https://unilim.hal.science/hal-03495438/document>
 11. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. The Lancet. 2011 Mar;377(9770):1019–31.

12. Liu W, Wong A, Law ACK, Mok VCT. Cerebrovascular Disease, Amyloid Plaques, and Dementia. *Stroke*. 2015 May;46(5):1402–7.
13. Gaitán JM, Moon HY, Stremlau M, Dubal DB, Cook DB, Okonkwo OC, et al. Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 May 20;12.
14. Ribarič S. Physical Exercise, a Potential Non-Pharmacological Intervention for Attenuating Neuroinflammation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Mar 17;23(6):3245.
15. Mišigoj-Duraković M, Sorić M, Duraković Z. Physical Activity in Prevention, Treatment, and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* [Internet]. 2012 Nov 16 [cited 2024 Nov 8];63(Supplement 3):13–21. Disponível em: <https://hrcak.srce.hr/en/clanak/135796>
16. López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, et al. Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Mar 12;22(6):2897.
17. Cui MY, Lin Y, Sheng JY, Zhang X, Cui RJ. Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease. *Neural Plasticity* [Internet]. 2018;2018:1–10. Disponível em: <http://downloads.hindawi.com/journals/np/2018/9234105.pdf>
18. Yoelvis García-Mesa, Colié S, Rubén Corpas, Cristòfol R, Comellas F, Nebreda AR, et al. Oxidative Stress Is a Central Target for Physical Exercise Neuroprotection Against Pathological Brain Aging. *The Journals of Gerontology*. 2016 Jan 1;71(1):40–9.
19. Kang S, Lee Y, Lee JE. Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Yonsei Medical Journal*. 2017;58(3):479.
20. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Aug 5;23(15):8713.
21. Neuffer P Darrell, Bamman Marcas M, Muoio Deborah M, Bouchard C, Cooper Dan M, Goodpaster Bret H, et al. Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms of Physical Activity-Induced Health Benefits. *Cell Metabolism*. 2015 Jul;22(1):4–11.
22. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Aug 16;21(16):5895.
23. Tsai CL, Pai MC, Ukropec J, Ukropcov B. Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in

individuals with mild cognitive impairment. Current Alzheimer Research. 2019 Feb 28;16.

24. Maliszewska-Cyna E, Lynch M, Oore J, Nagy P, Aubert I. The Benefits of Exercise and Metabolic Interventions for the Prevention and Early Treatment of Alzheimer's Disease. Current Alzheimer Research. 2016 Nov 30;14(1):47–60.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Bauhinia spp como potencializador antidiabético” realizado pelo(s) aluno(s) Carolina de Paiva Santos e Valentina Chagas Mancebo Santos está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Mestre Myllene Bossolani Galloro

Assinatura do Orientador do Trabalho

**Carolina de Paiva Santos
Valentina Chagas Mancebo Santos**

BAUHINIA SPP COMO POTENCIALIZADOR ANTIDIABÉTICO

São Paulo

2024

BAUHINIA SPP COMO POTENCIALIZADOR ANTIDIABÉTICO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Mestre Myllene
Bossolani Galloro.

São Paulo

2024

BAUHINIA SPP COMO POTENCIALIZADOR ANTIDIABÉTICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Mestre Myllene Bossolani Galloro.

São Paulo, 22 de Novembro de 2024.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Carolina de Paiva Santos, Valentina Chagas Mancebo Santos, Myllene Bossolani Galloro. *Bauhinia spp* como potencializador antidiabético. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: A fitoterapia tem se destacado como uma alternativa importante no tratamento de diversas condições de saúde, com o apoio do Ministério da Saúde para integrar plantas medicinais ao Sistema Único de Saúde (SUS). Um exemplo relevante é a *Bauhinia forficata*, popularmente conhecida como "pata-de-vaca", amplamente utilizada na medicina popular por suas propriedades terapêuticas, especialmente no controle da Diabetes Mellitus (DM). Com compostos bioativos que possuem ação hipoglicemiante, a planta tem sido considerada uma valiosa opção complementar à terapia farmacológica, ajudando na prevenção de complicações graves associadas à DM. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, com artigos das bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs, publicados entre 2000 a 2023, que incluem a *Bauhinia spp* e seu efeito hipoglicemiante e excluem achados cardiovasculares e pesquisas em animais. De 31 artigos foi realizada uma triagem, resultando em 10 artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A *Bauhinia forficata* é amplamente utilizada pela população, com destaque para o uso em infusão, embora questões de preparo e armazenamento possam comprometer sua eficácia. Estudos apontam que a planta tem propriedades antioxidantes e hipoglicemiantes, podendo auxiliar no controle glicêmico, mas sua eficácia ainda depende de melhores práticas de uso. Além disso, os princípios ativos, como flavonoides, como a canferitrina e a rutina, têm mostrado eficácia na redução dos níveis de glicose e na prevenção de complicações da DM. **CONCLUSÃO:** A *Bauhinia forficata* apresenta potencial terapêutico promissor no controle de diabetes tipo 2, destacando seus efeitos hipoglicemiantes e antioxidantes. Apesar disso, práticas inadequadas e a falta de estudos robustos a longo prazo ainda limitam sua aplicação como terapia complementar.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. *Bauhinia spp*. Potencializador hipoglicemiante. *Bauhinia forficata*.

ABSTRACT

BACKGROUND: Phytotherapy has emerged as an important alternative in the treatment of various health conditions, with the support of the Ministério da Saúde (MS) to integrate medicinal plants into the Sistema Único de Saúde (SUS). A relevant example is *Bauhinia forficata*, commonly known as "pata-de-vaca," widely used in popular medicine for its therapeutic properties, especially in the management of Diabetes Mellitus. With bioactive compounds that have hypoglycemic effects, the plant has been considered a valuable complementary option to pharmacological therapy, helping to prevent serious complications associated with diabetes. **METHODOLOGY:** A literature review was conducted, with articles from the Scielo, PubMed, and Lilacs databases, published between 2000 and 2023, that include *Bauhinia spp* and its hypoglycemic effect, excluding cardiovascular findings and animal studies. Of 31 articles, a screening process was carried out, resulting in 10 selected articles. **RESULTS AND DISCUSSION:** *Bauhinia forficata* is widely used by the population, particularly in infusions, although issues related to preparation and storage may compromise its efficacy. Studies indicate that the plant has antioxidant and hypoglycemic properties, potentially helping in glycemic control, but its effectiveness still depends on better usage practices. Additionally, active compounds, such as flavonoids like canferitrin and rutin, have shown effectiveness in reducing glucose levels and preventing complications of Diabetes Mellitus. **CONCLUSION:** *Bauhinia forficata* shows promising therapeutic potential in the control of type 2 diabetes, highlighting its hypoglycemic and antioxidant effects. However, inadequate practices and the lack of long-term studies still limit its application as a complementary therapy.

Keywords: Diabetes Mellitus. *Bauhinia spp*. Hypoglycemic potential. *Bauhinia forficata*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 MÉTODOS	12
2.1 TIPO DE PESQUISA... ..	12
2.2 LOCAL DE PESQUISA... ..	12
2.3 SUJEITOS DA PESQUISA/ AMOSTRAGEM... ..	12
2.4 CRITÉRIOS ÉTICOS.....	12
2.5 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO	13
2.5.1 Critérios De Inclusão	13
2.5.2 Critérios De Exclusão	13
2.6 DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS... ..	13
2.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO	14
2.8 ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO	14
3 DISCUSSÃO	14
3.1 AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO E USO DA BAUHINIA PELA POPULAÇÃO DOS ESTUDOS	14
3.2 EFEITOS DA BAUHINIA NA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	15
3.3 PRINCÍPIOS ATIVOS ISOLADOS E CARACTERIZAÇÃO DE SEUS EFEITOS	18
4 CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

DE PAIVA SANTOS, Carolina¹

CHAGAS MANCEBO SANTOS, Valentina²

BOSSOLANI GALLORO, Myllene³

RESUMO

INTRODUÇÃO: A fitoterapia tem se destacado como uma alternativa importante no tratamento de diversas condições de saúde, com o apoio do Ministério da Saúde para integrar plantas medicinais ao Sistema Único de Saúde (SUS). Um exemplo relevante é a *Bauhinia forficata*, popularmente conhecida como "pata-de-vaca", amplamente utilizada na medicina popular por suas propriedades terapêuticas, especialmente no controle da Diabetes Mellitus (DM). Com compostos bioativos que possuem ação hipoglicemiante, a planta tem sido considerada uma valiosa opção complementar à terapia farmacológica, ajudando na prevenção de complicações graves associadas à DM. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, com artigos das bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs, publicados entre 2000 a 2023, que incluem a *Bauhinia* spp e seu efeito hipoglicemiante e excluem achados cardiovasculares e pesquisas em animais. De 31 artigos foi realizada uma triagem, resultando em 10 artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A *Bauhinia forficata* é amplamente utilizada pela população, com destaque para o uso em infusão, embora questões de preparo e armazenamento possam comprometer sua eficácia. Estudos apontam que a planta tem propriedades antioxidantes e hipoglicemiantes, podendo auxiliar no controle glicêmico, mas sua eficácia ainda depende de melhores práticas de uso. Além disso, os princípios ativos, como flavonoides, como a canferitrina e a rutina, têm mostrado eficácia na redução dos níveis de glicose e na prevenção de complicações da DM. **CONCLUSÃO:** A *Bauhinia forficata* apresenta potencial terapêutico promissor no controle de diabetes tipo 2, destacando seus efeitos hipoglicemiantes e antioxidantes. Apesar disso, práticas inadequadas e a falta de estudos robustos a longo prazo ainda limitam sua aplicação como terapia complementar.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. *Bauhinia* spp. Potencializador hipoglicemiante. *Bauhinia forficata*.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Carolps25@hotmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Valentinamancebos@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – Mbgalloro@prof.unisa.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Phytotherapy has emerged as an important alternative in the treatment of various health conditions, with the support of the Ministério da Saúde (MS) to integrate medicinal plants into the Sistema Único de Saúde (SUS). A relevant example is *Bauhinia forficata*, commonly known as "pata-de-vaca," widely used in popular medicine for its therapeutic properties, especially in the management of Diabetes Mellitus. With bioactive compounds that have hypoglycemic effects, the plant has been considered a valuable complementary option to pharmacological therapy, helping to prevent serious complications associated with diabetes. **METHODOLOGY:** A literature review was conducted, with articles from the Scielo, PubMed, and Lilacs databases, published between 2000 and 2023, that include *Bauhinia spp* and its hypoglycemic effect, excluding cardiovascular findings and animal studies. Of 31 articles, a screening process was carried out, resulting in 10 selected articles. **RESULTS AND DISCUSSION:** *Bauhinia forficata* is widely used by the population, particularly in infusions, although issues related to preparation and storage may compromise its efficacy. Studies indicate that the plant has antioxidant and hypoglycemic properties, potentially helping in glycemic control, but its effectiveness still depends on better usage practices. Additionally, active compounds, such as flavonoids like canferitrin and rutin, have shown effectiveness in reducing glucose levels and preventing complications of Diabetes Mellitus. **CONCLUSION:** *Bauhinia forficata* shows promising therapeutic potential in the control of type 2 diabetes, highlighting its hypoglycemic and antioxidant effects. However, inadequate practices and the lack of long-term studies still limit its application as a complementary therapy.

Keywords: Diabetes Mellitus. *Bauhinia spp*. Hypoglycemic potential. *Bauhinia forficata*.

1 INTRODUÇÃO

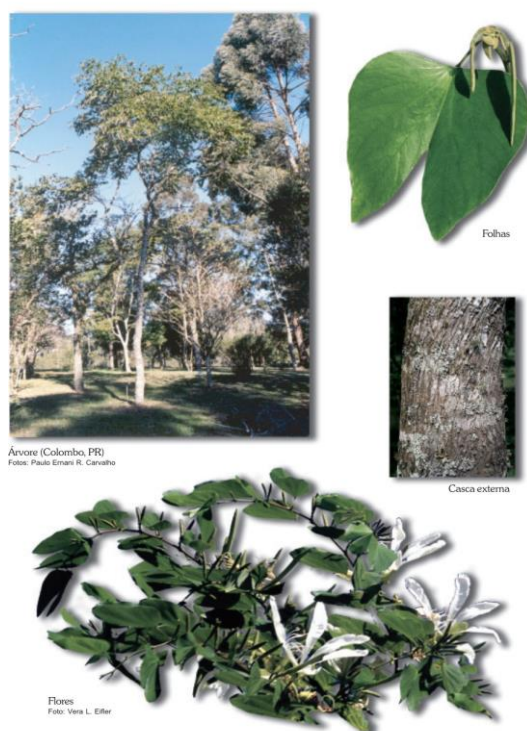
A fitoterapia tem ganhado destaque como uma abordagem alternativa e complementar no tratamento de várias condições de saúde. O Ministério da Saúde (MS) desenvolveu a Relação Nacional de Plantas Medicinais, visando integrar essa prática terapêutica ao Sistema Único de Saúde (SUS). Esse apoio foi crucial para conscientizar a população sobre o potencial da fitoterapia como uma opção terapêutica no Brasil. (BRASIL, 2012)

Um exemplo notável é a "pata-de-vaca", conhecida cientificamente como *Bauhinia forficata*, uma árvore típica do Brasil, distribuída por todas as regiões do país. Apresentando um porte médio, com um tronco peculiarmente tortuoso e uma copa arredondada, pode atingir até 20 metros de altura na maturidade. Suas folhas ovadas são distintamente bilobadas, assemelhando-se às pegadas de uma vaca, enquanto suas flores brancas desabrocham à noite em inflorescências axilares. Os frutos são legumes achatados que se abrem em duas partes, liberando sementes que variam de castanho a preto. (CARVALHO, 2003)

Esta espécie é comumente encontrada em áreas de vegetação secundária e nas margens de estradas, mostrando uma notável adaptabilidade a diferentes tipos de solo, desde que sejam profundos e permeáveis, além de ser resistente a baixas temperaturas, suportando até -6°C. Além disso, ela exibe uma brotação vigorosa após cortes, o que a torna uma escolha ideal para sistemas agroflorestais, sendo frequentemente recomendada para o cultivo em cercas vivas. (CARVALHO, 2003)

Além de seu uso na agricultura, a "pata-de-vaca" é amplamente empregada na medicina popular devido às suas diversas propriedades medicinais. Entre elas, destacam-se suas ações antioxidantes, analgésicas, diuréticas, laxantes, hipocolesterolemiantes e, principalmente, hipoglicemiantes. As folhas, em particular, são utilizadas na preparação de chás que auxiliam no controle da diabetes, sendo reconhecidas por seu potencial terapêutico nessa condição (CARVALHO, 2003).

Figura 1 - *Bauhinia forficata*



Fonte: Carvalho, 2003.

Na espécie *forficata* e subespécie *pruinosa*, identificou-se a presença de esteroides, alcaloides, álcoois e poliálcoois, constituindo uma fonte rica em compostos fenólicos, especialmente flavonoides glicosilados como a trigonelina e a rutina, responsáveis pelo efeito hipoglicemiante. Esses compostos estimulam a captação de glicose pelas células gástricas, imitando a ação da insulina e promovendo a utilização de glicose pelos tecidos periféricos. (TOLOZA-ZAMBRANO *et al.*, 2015)

A Diabetes Mellitus (DM) é uma condição metabólica crônica e multifatorial, caracterizada pela deficiência na secreção de insulina ou pela resistência à sua ação, resultando em hiperglicemia e manifestações clínicas que podem causar complicações graves ao paciente. (BRASIL, 2009)

Nesse contexto, a ação hipoglicemiante da *Bauhinia spp* desempenha um papel crucial como complemento à terapia farmacológica convencional, ajudando a prevenir as complicações decorrentes da hiperglicemia crônica. O

tratamento eficaz é essencial para evitar complicações debilitantes e funcionais da DM, como retinopatia, neuropatias resultantes em amputações, problemas cardiovasculares, encefálicos e doença renal crônica. (SALGUEIRO, 2018)

A alta proporção de pacientes com controle inadequado da doença contribui para o aumento das complicações, responsáveis pelos maiores índices de morbimortalidade na população diabética. Isso evidencia o impacto significativo, tanto social quanto financeiro, dessa condição no sistema de saúde, nas famílias e nos indivíduos afetados.

Portanto, o objetivo deste estudo é investigar o potencial efeito hipoglicemiante da *Bauhinia spp* como coadjuvante ao tratamento convencional da Diabetes Mellitus (DM), visando avaliar seu impacto sobre dados antropométricos e metabólicos e princípios ativos responsáveis por tais efeitos.

2 MÉTODOS

2.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica.

2.2 LOCAL DE PESQUISA

A busca bibliográfica foi realizada de março de 2023 a junho 2023, nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs, nos idiomas inglês, português e espanhol.

2.3 SUJEITOS DA PESQUISA/ AMOSTRAGEM

Artigos científicos indexados, espaço temporal de publicações entre 2000-2023 e pesquisas que demonstrem o efeito de potencialização do tratamento de diabetes, pela planta *Bauhinia spp*.

2.4 CRITÉRIOS ÉTICOS

Essa pesquisa dispensa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste

projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

2.5 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para realização de seleção de artigos científicos para posterior análise, foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

2.5.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão conferem os fundamentos para elegibilidade de materiais a serem analisados. Para isto, apenas foram considerados artigos publicados entre o ano de 2000 ao ano de 2023, com pesquisas realizadas em humanos, enfoque com resultados relacionados ao controle glicêmico e a planta.

2.5.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão conferem os fundamentos para exclusão de materiais a serem analisados. Para isto, foram excluídos os artigos com pesquisas realizadas em animais, revisões de literatura, e com resultados apenas cardiovasculares.

2.6 DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS

Após a leitura dos 31 artigos inicialmente selecionados pelos descritores, "*Bauhinia spp*" and "*antidiabetic*" e "*Bauhinia spp*" and "*diabetic*", e o operador booleano AND, foi realizada uma nova seleção incluindo os critérios anteriormente relatados, e destes 31, restaram somente 10 artigos, que foram analisados quanto aos resultados positivos, negativos ou neutros acerca do potencial antidiabético da planta.

Para a análise dos dados, o conteúdo dos artigos foi registrado em uma tabela contendo: nome do(s) autor(es), ano de publicação, local de publicação, método da pesquisa, objetivos e conclusão.

2.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As partes dos artigos que foram analisadas para realizar a pesquisa são: dados antropométricos dos pacientes que utilizaram a *Bauhinia forficata*, efeitos da planta em cada órgão e célula e princípios ativos isolados e caracterização de seus efeitos.

2.8 ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO

Para a análise dos dados, o conteúdo dos artigos foi registrado em uma tabela contendo: nome do(s) autor(es), ano de publicação, local de publicação, método da pesquisa, objetivos e conclusão.

3 DISCUSSÃO

3.1 AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO E USO DA *BAUHINIA* PELA POPULAÇÃO DOS ESTUDOS

De acordo com a avaliação realizada em um estudo envolvendo 18 idosos, com idades variando entre 60 e 77 anos, onde 2 foram diagnosticados com DM 1 e 16 com DM 2, os pacientes mencionaram o uso de 20 plantas medicinais como complemento ao tratamento do diabetes. Dentre essas plantas, a *Bauhinia spp* foi referida 5 vezes, destacando-se como uma das mais citadas. A preparação mais mencionada foi a infusão, preferida por 13 entrevistados. Destaca-se que a *B. forficata* demonstra um forte potencial antioxidante, sugerindo benefícios na prevenção de complicações diabéticas relacionadas ao estresse oxidativo. No entanto, o estudo identificou problemas no preparo, origem e armazenamento das plantas medicinais, o que pode estar comprometendo a eficácia desejada dessas plantas (FEIJÓ *et al.*, 2012).

Em estudo realizado por Salgueiro *et al.* (2018) através de pesquisa com 105 participantes selecionados através da técnica de bola de neve, os participantes responderam a um questionário abrangendo o perfil dos entrevistados, características do diagnóstico de Diabetes Mellitus, uso de plantas medicinais e a medição de marcadores metabólicos como glicemia, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL, HDL e triglicérides. A maioria dos

entrevistados tinha na média 59,23 anos, sendo predominantemente mulheres. Cerca de 97,14% dos participantes afirmaram ter Diabetes Mellitus tipo 2 há aproximadamente 10,88 anos. Os resultados revelaram que as mulheres apresentaram níveis mais elevados de glicemia (177,36), enquanto os homens apresentaram maior pressão arterial, tanto sistólica (143,08) quanto diastólica (84,61). A forma de uso mais comum das plantas medicinais foi através de infusão, com a folha sendo a parte da planta mais utilizada. Entre as 46 plantas mencionadas, a *Bauhinia* estava entre as 10 mais citadas. Uma análise dos fitoquímicos presentes nas plantas indicou que a maioria possuía um baixo potencial antidiabético. Em particular, a *Bauhinia forficata* pruriginosa foi identificada como tendo propriedades antioxidantes devido aos compostos fenólicos, especialmente os flavonóides, presentes em seu extrato aquoso. Esses compostos têm a capacidade de inibir a formação e/ou eliminar os radicais livres, além de aumentar ou proteger as defesas antioxidantes endógenas, contribuindo assim para seu potencial antioxidante.

Dessa forma, artigos sugerem que a *Bauhinia* spp tem grande uso populacional para Diabetes Mellitus, sendo usada principalmente na forma de infusão. Essas plantas demonstraram potencial antioxidante e, no caso da *B. forficata*, propriedades antidiabéticas devido aos compostos fenólicos, especialmente os flavonóides, presentes em seu extrato. No entanto, ambos os estudos apontam para questões relacionadas ao preparo, origem e armazenamento das plantas medicinais, que podem comprometer sua eficácia terapêutica. Portanto, embora haja interesse e uso dessas plantas como complemento ao tratamento do diabetes, é crucial garantir práticas adequadas de preparo e administração para maximizar seus benefícios potenciais e minimizar riscos à saúde dos pacientes.

3.2 EFEITOS DA *BAUHINIA* NA POPULAÇÃO ESTUDADA

Na amostra estudada por Toloza-Zambrano *et al.* (2015), a maioria dos pacientes apresentavam sobrepeso (73,3%), dos quais 73% tinham Diabetes Mellitus confirmado, enquanto os demais estavam em estágio pré-diabético. A média de anos de convivência com a doença foi de 7,5 anos, com uma variação de 4,8 anos. A grande maioria dos pacientes (93%) utilizou

medicamentos hipoglicemiantes, sendo a Metformina o medicamento mais prescrito, seja isoladamente ou em combinação com outro hipoglicemiante oral.

Durante a análise, foi observada uma redução significativa na porcentagem de HbA1c, com uma diminuição entre 0,57 a 0,83 pontos, um efeito considerado pequeno, porém clinicamente relevante. Não foram mencionadas alterações importantes no perfil glicêmico de forma geral, e não foi apresentada uma explicação entre o peso dos pacientes e seus níveis individuais de glicemia.

Mesmo sem considerar as mudanças no perfil glicêmico, que seriam relevantes apenas com uma redução superior a 18 mg/dl, foi notada uma tendência decrescente nos níveis de glicose ao longo do período de observação, mostrando uma possível melhoria no controle glicêmico dos pacientes.

Na amostra estudada por Zaccaron *et al.* (2014) envolvendo 43 voluntários do programa SIS Hiperdia, o grupo teste tinha uma média de HGT de 201,8 mg/dl, enquanto o grupo de controle tinha 174,9 mg/dl. Após o período de intervenção, a média final de HGT diminuiu em 40,47 mg/dl no grupo teste e em 29,09 mg/dl no grupo de controle. Além disso, o grupo teste experimentou uma diminuição significativa no perfil glicêmico, mas não houve mudança significativa na hemoglobina glicada para nenhum dos grupos. A média da hemoglobina glicada foi de 7,7 para o grupo teste e 6,58 para o grupo de controle. Não foram observadas mudanças significativas no índice de massa corporal (IMC), com 93% dos participantes apresentando sobrepeso. Não houve alterações significativas na relação cintura-quadril (RCQ) ou na avaliação da pressão arterial. O chá preparado, fervendo por 3 minutos com 1 colher de sobremesa de folhas bem picadas em água suficiente para uma xícara média, foi ingerido 3 vezes ao dia, sendo uma em jejum e as outras antes das primeiras refeições.

Contudo, ao longo do estudo realizado por Pozzobon *et al.* (2014), o índice de massa corporal (IMC) permaneceu estável, apesar de ter ocorrido

uma mudança da classificação inicial de obesidade grau I para sobrepeso, desde a primeira coleta até a última.

Outro estudo envolvendo dois grupos foi conduzido, no qual o Grupo 1 recebeu uma intervenção, com 18 indivíduos recebendo chá para infusão de *B. forficata* ao longo de 8 meses, enquanto o Grupo 2 serviu como controle, com 19 participantes que não receberam placebo, mas apenas passaram por avaliações antropométricas. No Grupo 1, 77,8% dos participantes eram mulheres, enquanto no Grupo 2 esse número era de 57,9%. Houve uma prevalência de indivíduos com mais de 60 anos em ambos os grupos. A média de peso foi de 85 kg para homens e 76 kg para mulheres. No Grupo 1, não foram observadas diferenças significativas nas medidas de peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, circunferência de punho e pescoço. Entretanto, as medidas de prega cutânea triçiptal e a compleição altura/punho apresentaram diferença significativa, com um aumento na média da prega cutânea triçiptal de 21,42 para 22,67 e um aumento na compleição altura/punho de 9,35 para 9,62. No Grupo 2, não foram observadas mudanças significativas. Suspeita-se que no Grupo 1, os participantes não tenham utilizado o chá de forma correta. (VANZETTO *et al.*, 2011)

Entretanto, no estudo conduzido por Moraes *et al.* (2010), onde o Grupo 1 consumiu chá de *B. forficata*, enquanto o Grupo 2 não recebeu nenhum tratamento, os resultados demonstraram que os participantes do Grupo 1, que tomaram o chá, experimentaram uma diminuição significativa em seu perfil glicêmico ($t = 3.0449$, $p = 0.0139$). Por outro lado, os participantes do Grupo 2, que não receberam o chá, não apresentaram alteração significativa em seu perfil glicêmico ($t = -0.8511$, $p = 0.4167$). Esses achados reforçam a eficácia do chá de *B. forficata* no controle da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2.

Já em um estudo realizado por Tonelli *et al.* (2022) foram utilizadas cápsulas contendo grânulos de extrato de *B. forficata*, cada uma contendo 300 mg do extrato, em 92 pacientes com diabetes tipo 2, com idades entre 18 e 75 anos, ao longo de 4 meses. Os participantes foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu as cápsulas contendo *B. forficata*, enquanto o outro grupo recebeu placebo. As cápsulas continham 2% de flavonoides por cápsula. Os

resultados do estudo indicaram que, ao final dos 4 meses, os níveis de glicose no sangue e a hemoglobina glicada diminuíram significativamente no grupo que recebeu as cápsulas com *B. forficata* em comparação com o grupo placebo. Embora as espécies de *Bauhinia* sejam conhecidas por conter derivados de flavonóides, como kaempferol e quercetina, uma análise preliminar por LC/DAD não detectou kaempferitrina no material vegetal utilizado no estudo.

Com base nos estudos apresentados, pode-se concluir que intervenções envolvendo o uso de Metformina, chá de *B. forficata* e cápsulas contendo extrato de *B. forficata* mostraram eficácia no controle da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2. Embora algumas intervenções não tenham demonstrado mudanças significativas em medidas antropométricas, como IMC e circunferência abdominal, houve evidências consistentes de melhora nos níveis de glicose sanguínea e hemoglobina glicada em diversos grupos de pacientes. Estes resultados sugerem que o uso de Metformina e extratos de *B. forficata* adjuvantes podem ser considerados como opções úteis no tratamento do diabetes tipo 2, oferecendo uma abordagem complementar ao controle glicêmico, embora mais estudos sejam necessários para confirmar sua eficácia a longo prazo e compreender melhor os mecanismos subjacentes.

3.3 PRINCÍPIOS ATIVOS ISOLADOS E CARACTERIZAÇÃO DE SEUS EFEITOS

No estudo, foram empregadas duas subespécies de *Bauhinia forficata*, incluindo a *pruinosa*, onde se constatou a presença de esteroides, alcaloides, álcoois e poliálcoois tanto nas folhas quanto nas flores. Esses elementos representam uma fonte abundante de compostos fenólicos, especialmente flavonoides glicosilados, predominantemente derivados do canferol e quercetina. O perfil fenólico de ambas as subespécies foi estudado, revelando 72% de flavonoides na *forficata* e 61% na *prurinosa*. Além disso, a *forficata* apresenta canferitrina, um composto ausente na *prurinosa*, enquanto esta última contém rutina. Tanto a canferitrina quanto a rutina são flavonoides glicosilados com propriedades hipoglicemiantes. As folhas da subespécie

pruinosa demonstraram propriedades hipoglicemiantes devido à presença de alcaloide trigonelina e flavonoide rutina.

O perfil cromatográfico revelou a presença de compostos antioxidantes, incluindo a rutina. Pacientes receberam diariamente 2,10 mg de rutina ao consumir uma infusão de 0,15% e hipoteticamente 9,36 mg ao ingerir uma infusão de 1% de folhas, embora a dose administrada possa variar devido a vários fatores. Compostos fenólicos como a rutina possuem propriedades antioxidantes que combatem o estresse oxidativo em patologias crônicas, como a diabetes, prevenindo complicações como neuropatia e nefropatia diabética. A dose diária de trigonelina foi calculada em 2,16 mg com uma infusão de 0,15%, aumentando para 12,2 mg com uma infusão de 1%. Foi observado um efeito adverso em 33,3% dos pacientes (aumento da diurese), leve e agudo durante o primeiro mês de tratamento, que se normalizou depois, sem afetar a qualidade de vida. O efeito terapêutico é atribuído ao fitocomplexo, destacando-se os compostos fenólicos, esteroides e alcaloides (Toloza-Zambrano *et al.*, 2015).

Já no estudo elaborado por Khalil *et al.* (2008), a folha de *B. forficata* foi utilizada em um método de decocção, onde as partes mais grossas da planta são fervidas por um período prolongado para extrair flavonoides e outros componentes.

Os resultados confirmam a redução dos níveis de glicose no sangue e ureia na urina. Os flavonoides da *B. forficata*, com predominância de kaempferitrina, possuem efeitos antioxidantes que protegem o corpo contra danos causados pelo estresse oxidativo associado à diabetes tipo 2, oferecendo proteção contra os danos dos radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROS).

No extrato etanólico de *Bauhinia*, foram analisados os flavonoides presentes, investigando os efeitos de cada fração. Diante da relação entre hiperglicemia e estresse oxidativo, as frações do extrato foram avaliadas quanto à atividade enzimática e ação inibitória contra alfa-amilase, alfa-glucosidase e lipase, além da capacidade antioxidante e anti-glicação. Os

resultados demonstraram que todas as frações apresentaram elevada atividade antioxidante e anti-glicação, juntamente com alta capacidade de inibição de enzimas digestivas, sem efeitos hemolíticos ou citotóxicos. Destaca-se que, além da hiperglicemia, a hiperlipidemia também está associada ao aumento do estresse oxidativo. A fração N-butanol do extrato, que contém o flavonoide kaempferitrina, reduziu a hiperglicemia. O kaempferol também exibiu efeitos hipoglicemiantes e antioxidantes. Os flavonoides também foram eficazes na redução da glicosúria, uremia e peroxidação lipídica. Em um estudo com 25 pacientes com diabetes tipo 2, o uso do chá de *Bauhinia* resultou em uma diminuição nos níveis de triglicerídeos e colesterol total, além de apresentar capacidade antioxidante, atividade anti-glicação e inibição enzimática. Conclui-se que as frações do extrato exibiram efeito significativo na inibição das enzimas alfa-amilase, alfa-glucosidase e lipase, contribuindo para o controle da hiperglicemia pós-prandial e hiperlipidemia. Os efeitos anti-glicação e antioxidantes combatem as espécies reativas de oxigênio e produtos finais de glicação avançada, moléculas frequentemente elevadas na diabetes tipo 2. Além disso, o efeito antioxidante contra a frutose, um agente de glicação, é relevante, considerando que o acúmulo de frutose pode causar danos nos tecidos, como retinopatia diabética e neuropatia periférica. A *Bauhinia forficata*, proveniente do cerrado brasileiro, é a espécie estudada neste contexto. (FRANCO *et al.*, 2019)

Os estudos sobre as subespécies de *Bauhinia forficata* revelam uma riqueza notável em compostos fenólicos, especialmente flavonoides, que desempenham um papel fundamental no controle da diabetes tipo 2 e suas complicações associadas. A análise detalhada dessas subespécies, incluindo a *forficata* e a *pruriosa*, destaca diferenças significativas em seus perfis químicos, com variações na presença de flavonoides específicos, como a canferitrina e a rutina. Ambas as subespécies demonstram propriedades hipoglicemiantes, atribuídas aos compostos fenólicos presentes, como a trigonelina e a rutina, que ajudam a regular os níveis de glicose no sangue.

A administração desses compostos, seja através de infusões ou extratos, mostra resultados promissores na redução da hiperglicemia,

hiperlipidemia e no combate ao estresse oxidativo, uma condição frequentemente associada à diabetes tipo 2. A capacidade antioxidante dos flavonoides presentes na *Bauhinia forficata* oferece proteção contra danos celulares causados por espécies reativas de oxigênio e produtos finais de glicação avançada, desempenhando um papel crucial na prevenção de complicações crônicas, como neuropatia e nefropatia diabética.

4 CONCLUSÃO

Com base nos estudos revisados sobre o uso da *Bauhinia spp* no contexto do Diabetes Mellitus tipo 2, evidenciou-se seu potencial terapêutico, especialmente a variedade *B. forficata*, devido aos seus compostos fenólicos, principalmente os flavonoides, que demonstraram propriedades antioxidantes e antidiabéticas. No entanto, questões relacionadas ao preparo, origem e armazenamento das plantas medicinais foram apontadas como elementos cruciais que podem afetar sua eficácia terapêutica, ressaltando a importância de práticas adequadas nesses aspectos para maximizar os benefícios e minimizar os riscos à saúde dos pacientes.

Além disso, os estudos destacaram que intervenções envolvendo o uso de Metformina, chá de *B. forficata* e cápsulas contendo extrato da planta mostraram eficácia no controle da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2. Embora não tenham sido observadas mudanças significativas em medidas antropométricas, como IMC e circunferência abdominal, houve evidências consistentes de melhora nos níveis de glicose sanguínea e hemoglobina glicada, sugerindo que esses tratamentos podem ser considerados opções úteis como complemento ao controle glicêmico.

A análise das subespécies de *Bauhinia forficata* revelou uma diversidade significativa em seus perfis químicos, destacando a presença de flavonoides específicos, como a canferitrina e a rutina. Ambas as subespécies demonstraram propriedades hipoglicemiantes atribuídas aos compostos fenólicos, como a trigonelina e a rutina, que contribuem para regular os níveis de glicose no sangue. A administração desses compostos, seja por infusões ou

extratos, mostrou resultados promissores na redução da hiperglicemia, hiperlipidemia e no combate ao estresse oxidativo, fornecendo proteção contra danos celulares associados à diabetes tipo 2 e suas complicações crônicas, como neuropatia e nefropatia diabética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2012
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus / Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2001.
3. CARVALHO, P. E. R. **Espécies Arbóreas Brasileiras: Pata-de-Vaca**. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/231745/1/Especies-Arboreas-Brasileiras-vol-1-Pata-de-Vaca.pdf>>.
4. DE MORAES, Emily Arcari *et al.* Avaliação do perfil glicêmico de portadores de Diabetes Mellitus tipo II em UBSs que utilizam infusão de folhas de Bauhinia forficata Link. **Conscientiae saúde**, v. 9, n. 4, p. 569-574, 2010.
5. FEIJÓ, A. M. *et al.* Plantas medicinais utilizadas por idosos com diagnóstico de Diabetes mellitus no tratamento dos sintomas da doença. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, p. 50-56, 2012.
6. FRANCO, Rodrigo Rodrigues *et al.* Antidiabetic potential of Bauhinia forficata Link leaves: a non-cytotoxic source of lipase and glycoside hydrolases inhibitors and molecules with antioxidant and antiglycation properties. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 123, p. 109798, 2020.
7. KHALIL, Najeh M.; PEPATO, Maria T.; BRUNETTI, Iguatemy L. Perfil de eliminação de radicais livres e inibição da mieloperoxidase de extratos de plantas antidiabéticas: Bauhinia forficata e Cissus sicyoides. **Pesquisa biológica**, v. 41, n. 2, pág. 165-171, 2008.
8. POZZOBON, Adriane *et al.* Verificação do efeito hipoglicemiante da planta medicinal Bauhinia forficata em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. **ConScientiae Saúde**, v. 13, n. 1, p. 69-75, 2014.

9. SALGUEIRO, Andreia CF *et al.* Atividades antidiabéticas preditivas de plantas utilizadas por pessoas com Diabetes mellitus. **Terapias Complementares em Medicina**, v. 41, p. 1-9, 2018.
10. TOLOZA-ZAMBRANO, Pamela; AVELLO, Márcia; FERNANDEZ, Pola. Determinação de rutina e trigonelina em extratos de folhas de Bauhinia forficata subsp. pruinosa e avaliação do efeito hipoglicêmico em humanos. **Boletim Latino-Americano e Caribenho de Plantas Medicinais e Aromáticas**, v. 14, não. 1 pág. 21-32, 2015.
11. TONELLI, Carlos André *et al.* Clinical efficacy of capsules containing standardized extract of Bauhinia forficata Link (pata-de-vaca) as adjuvant treatment in type 2 diabetes patients: A randomized, double blind clinical trial. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 282, p. 114616, 2022.
12. VANZETTO, Franciele Taís de Castro *et al.* Perfil antropométrico de pacientes com diabetes tipo 2 em uso de Bauhinia forficata. **ConScientiae Saúde**, v. 10, n. 4, 2011.
13. ZACCARON, Cattia *et al.* Efeito da planta medicinal Bauhinia forficata (Link) nos indivíduos diabéticos tipo 2. **ConScientiae Saúde**, v. 13, n. 2, p. 171-178, 2014

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGG ANTI-STRONGYLOIDES UTILIZANDO ANTÍGENO HETERÓLOGO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE realizado pelo(s) aluno(s) Johnny Melo Ferreira da Silva e Thaís Oliveira da Silva está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Marcelo Andreetta Corral

Assinatura do Orientador do Trabalho

Johnny Melo Ferreira da Silva

Thaís Oliveira da Silva

**DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGG ANTI-STRONGYLOIDES
UTILIZANDO ANTÍGENO HETERÓLOGO EM PACIENTES
COM ARTRITE REUMATOIDE**

São Paulo

2024

**DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGG ANTI-STRONGYLOIDES
UTILIZANDO ANTÍGENO HETERÓLOGO EM PACIENTES
COM ARTRITE REUMATOIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Andreetta
Corral

São Paulo
2024

S58d

Silva, Johnny Melo Ferreira da.

Detecção de anticorpos IgG anti-Strongyloides utilizando antígeno heterólogo em pacientes com artrite reumatoide / Johnny Melo Ferreira da Silva, Thaís Oliveira da Silva. – São Paulo, 2024.

24 p. : il., color.

Orientador: Marcelo Andreetta Corral.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Sorologia. 2. Strongyloides. 3. Artrite reumatoide. I. Silva, Thaís Oliveira da. II. Corral, Marcelo Andreetta, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.96

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB8/8391

DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGG ANTI-STRONGYLOIDES UTILIZANDO ANTÍGENO HETERÓLOGO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Andreetta Corral

São Paulo, 22 de Novembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Marcelo Andreetta Corral

Orientador

Profa. Dra. Renata Tonhosolo

Avaliadora

Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise

Avaliador

Conceito Final

Johnny Melo Ferreira da Silva, Thaís Oliveira da Silva, Samuel Nascimento dos Santos, Jonas Moraes Filho, Marina Tiemi Shio, Luiz Henrique da Silva Nali, Ronaldo Cesar Borges Gryscek, Fabiana Martins de Paula, Marcelo Andreetta Corral. *Detecção de anticorpos IgG anti-Strongyloides utilizando antígeno heterólogo em pacientes com artrite reumatoide*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: *Strongyloides stercoralis* é o nematódeo intestinal causador da estrongiloidíase, geralmente assintomática em hospedeiros imunocompetentes. No entanto, pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles em corticoterapia, podem evoluir para síndrome de hiperinfecção ou doença disseminada. O *S. stercoralis* tem distribuição mundial, afetando até 600 milhões de pessoas e apresenta penetração cutânea, além de possuir um ciclo de vida complexo. Pacientes em terapia com corticosteroides para artrite reumatoide estão em risco de complicações da estrongiloidíase. O diagnóstico é desafiador devido à eliminação intermitente de parasitas nas fezes, exigindo, assim, o uso de técnicas sorológicas como o teste ELISA IgG com antígenos larvais que é altamente sensível e específico. O objetivo deste estudo foi conduzir o imunodiagnóstico da estrongiloidíase por meio da utilização de antígenos heterólogos no soro de pacientes previamente diagnosticados com artrite reumatoide. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo retrospectivo utilizando amostras de soro previamente coletadas. Foi realizado um inquérito sorológico em 30 pacientes com diagnóstico prévio de artrite reumatoide. Os antígenos para a sorologia de estrongiloidíase foram obtidos a partir de larvas de *Strongyloides venezuelensis*. O ELISA foi conduzido para determinar a presença de anticorpos e os valores de absorbância foram analisados estatisticamente. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O ponto de corte do ELISA para o antígeno STL (solúvel) foi 0,256 e do MTL (membrana) foi 0,31. Diante deste cenário de validação prévia a partir de estudos de determinação da acurácia chegou-se a 36,7% (11 pacientes) de positividade utilizando o antígeno STL e 26,7% (8 pacientes) no MTL. **CONCLUSÃO:** Este estudo reforça a necessidade de realização de testes sorológicos em pacientes que serão encaminhados para corticoterapia.

Palavras-chave: Strongyloides. Artrite reumatoide. Sorologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Strongyloides stercoralis* is the intestinal nematode responsible for strongyloidiasis, which is typically asymptomatic in immunocompetent hosts. However, immunosuppressed patients, particularly those undergoing corticosteroid therapy, may progress to hyperinfection syndrome or disseminated disease. *S. stercoralis* has a global distribution, affecting up to 600 million people, and is characterized by its ability to penetrate the skin and its complex life cycle. Patients receiving corticosteroid therapy for rheumatoid arthritis are at risk for complications associated with strongyloidiasis. Diagnosis is challenging due to the intermittent shedding of parasites in the feces, necessitating the use of serological techniques such as the ELISA IgG test with larval antigens, which is highly sensitive and specific. The aim of this study was to conduct the immunodiagnosis of strongyloidiasis using heterologous antigens in the serum of patients with a prior diagnosis of rheumatoid arthritis. **METHODOLOGY:** This is a retrospective study using previously collected serum samples. A serological survey was conducted in 30 patients with a previous diagnosis of rheumatoid arthritis. The antigens for the serology of strongyloidiasis were obtained from larvae of *Strongyloides venezuelensis*. The ELISA was performed to determine the presence of antibodies and the absorbance values were statistically analyzed. **RESULTS AND DISCUSSION:** The cutoff point for the ELISA using the STL (soluble) antigen was 0.256 and for the MTL (membrane) antigen it was 0.31. Based on this preliminary validation from accuracy determination studies, a positivity rate of 36.7% (11 patients) was achieved using the STL antigen and 26.7% (8 patients) with the MTL antigen. **CONCLUSION:** This study underscores the necessity of conducting serological tests in patients who will be referred for corticosteroid therapy.

Keywords: Strongyloides. Rheumatoid arthritis. Serology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. METODOLOGIA	14
2.1 Desenho do estudo	14
2.2 Amostragem	14
2.3 Critérios de inclusão	14
2.4 Sorologia para estrogiloidíase	14
2.4.1 Obtenção dos antígenos brutos	14
2.4.2 Caracterização dos antígenos	15
2.4.3 ELISA	15
2.4.4 Análise de dados	16
2.5 Normas de Biossegurança	16
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
3.1 Análise do perfil eletroforético dos antígenos	16
3.2 Caracterização da população de estudo	17
3.3 Detecção de anticorpos anti- <i>Strongyloides</i>	18
3.4 Análise dos pacientes positivos no antígeno STL	19
3.5 Análise dos pacientes positivos no antígeno MTL	20
4. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

DETECÇÃO DE ANTICORPOS IGG ANTI-STRONGYLOIDES UTILIZANDO ANTÍGENO HETERÓLOGO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

DETECTION OF IGG ANTIBODIES AGAINST STRONGYLOIDES USING HETEROLOGOUS ANTIGEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

DA SILVA, Johnny Melo Ferreira¹

DA SILVA, Thaís Oliveira²

CORRAL, Marcelo Andreetta Corral³

RESUMO

INTRODUÇÃO: *Strongyloides stercoralis* é o nematódeo intestinal causador da estrongiloidíase, geralmente assintomática em hospedeiros imunocompetentes. No entanto, pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles em corticoterapia, podem evoluir para síndrome de hiperinfecção ou doença disseminada. O *S. stercoralis* tem distribuição mundial, afetando até 600 milhões de pessoas, e apresenta penetração cutânea, além de possuir um ciclo de vida complexo. Pacientes em terapia com corticosteroides para artrite reumatoide estão em risco de complicações da estrongiloidíase. O diagnóstico é desafiador devido à eliminação intermitente de parasitas nas fezes, exigindo, assim, o uso de técnicas sorológicas como o teste ELISA IgG com antígenos larvais que é altamente sensível e específico. O objetivo deste estudo foi conduzir o imunodiagnóstico da estrongiloidíase por meio da utilização de antígenos heterólogos no soro de pacientes previamente diagnosticados com artrite reumatoide. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo retrospectivo utilizando amostras de soro previamente coletadas. Foi realizado um inquérito sorológico em 30 pacientes com diagnóstico prévio de artrite reumatoide. Os antígenos para a sorologia de estrongiloidíase foram obtidos a partir de larvas de *Strongyloides venezuelensis*. O ELISA foi conduzido para determinar a presença de anticorpos e os valores de absorbância foram analisados estatisticamente. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O ponto de corte do ELISA para o antígeno STL (solúvel) foi 0,256 e do MTL (membrana) foi 0,31. Diante deste cenário de validação prévia a partir de estudos de determinação da acurácia chegou-se a 36,7% (11 pacientes) de positividade utilizando o antígeno STL e 26,7% (8 pacientes) no MTL. **CONCLUSÃO:** Este estudo reforça a necessidade de realização de testes sorológicos em pacientes que serão encaminhados para corticoterapia.

Palavras-chave: Strongyloides. Artrite reumatoide. Sorologia.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. tjohnny@estudante.unisa.br

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. g-thais@estudante.unisa.br

³ Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro - SP – mcorral@prof.unisa.br

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Strongyloides stercoralis* is the intestinal nematode responsible for strongyloidiasis, which is typically asymptomatic in immunocompetent hosts. However, immunosuppressed patients, particularly those undergoing corticosteroid therapy, may progress to hyperinfection syndrome or disseminated disease. *S. stercoralis* has a global distribution, affecting up to 600 million people, and is characterized by its ability to penetrate the skin and its complex life cycle. Patients receiving corticosteroid therapy for rheumatoid arthritis are at risk for complications associated with strongyloidiasis. Diagnosis is challenging due to the intermittent shedding of parasites in the feces, necessitating the use of serological techniques such as the ELISA IgG test with larval antigens, which is highly sensitive and specific. The aim of this study was to conduct the immunodiagnosis of strongyloidiasis using heterologous antigens in the serum of patients with a prior diagnosis of rheumatoid arthritis. **METHODOLOGY:** This is a retrospective study using previously collected serum samples. A serological survey was conducted in 30 patients with a previous diagnosis of rheumatoid arthritis. The antigens for the serology of strongyloidiasis were obtained from larvae of *Strongyloides venezuelensis*. The ELISA was performed to determine the presence of antibodies and the absorbance values were statistically analyzed. **RESULTS AND DISCUSSION:** The cutoff point for the ELISA using the STL (soluble) antigen was 0.256 and for the MTL (membrane) antigen it was 0.31. Based on this preliminary validation from accuracy determination studies, a positivity rate of 36.7% (11 patients) was achieved using the STL antigen and 26.7% (8 patients) with the MTL antigen. **CONCLUSION:** This study underscores the necessity of conducting serological tests in patients who will be referred for corticosteroid therapy.

Keywords: Strongyloides. Rheumatoid arthritis. Serology.

1 INTRODUÇÃO

Strongyloides stercoralis é o nematódeo intestinal causador da estrongiloidíase, helmintíase responsável por infecções crônicas, geralmente assintomáticas, do trato gastrointestinal em hospedeiros humanos imunocompetentes. Em pacientes imunocomprometidos por terapia imunossupressora (particularmente corticosteroides) esta infecção pode evoluir para uma síndrome de hiperinfecção ou doença disseminada.¹⁻² O *S. stercoralis* apresenta distribuição mundial afetando até 600 milhões de pessoas, sendo prevalente sobretudo em regiões tropicais e subtropicais.²⁻³

Este parasita infecta o homem através da penetração cutânea e tem um ciclo de vida complexo que envolve 2 estágios de desenvolvimento: uma fase de vida livre, que ocorre no meio ambiente, e uma etapa como parasita, dentro do hospedeiro. A fêmea partenogenética de *S. stercoralis* põe poucos ovos que se depositam no epitélio intestinal e, conseqüentemente, as larvas rhabditoides são excretadas nas fezes dos pacientes. Por um processo de auto infecção pode haver um rápido aumento no número de larvas infectantes. O fato de que as formas de vida livre do parasita no solo dependem de condições ambientais favoráveis, como umidade e alta temperatura, torna as condições em muitas regiões do Brasil ideais para o seu desenvolvimento e manutenção.¹

Dentre os grupos de pacientes em corticoterapia estão os que tratam artrite reumatoide (AR), doença sistêmica inflamatória e autoimune, caracterizada por comprometimento da membrana sinovial preferencialmente em articulações periféricas.⁴ Com prevalência variando de 0,4% a 1,3% da população, 3:1 para o sexo feminino, idade (pico de incidência na sexta década de vida) e estudo coletivo de pacientes (a frequência aumenta de sul para norte e é maior nas áreas urbanas do que nas rurais), a AR é uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalentes.⁵⁻⁶

Clinicamente, os sintomas diferem significativamente entre o estágio inicial e os estágios posteriores da doença insuficientemente tratados. A AR em estágio inicial é caracterizada por sintomas como fadiga, sensação semelhante à gripe, articulações inchadas e sensíveis e rigidez matinal. Em contraste, a AR insuficientemente tratada apresenta um quadro clínico complexo com a ocorrência de manifestações sistêmicas graves com comprometimento pulmonar, hematológico e vascular, desalinhamento articular, perda da

amplitude de movimento, erosão óssea, destruição da cartilagem e nódulos reumáticos.⁵

Na AR, a destruição tecidual autoimune se manifesta como sinovite, uma inflamação da cápsula articular constituída pela membrana sinovial, líquido sinovial e os respectivos ossos. Essa inflamação articular é iniciada e mantida pela interação complexa entre células dendríticas, linfócitos T e B, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos e osteoclastos. A presença de agregados de imunoglobulina G (IgG) ou complexos de IgG-FR (fator reumatoide) ativa o sistema complemento e desencadeia processos inflamatórios. Além disso, a interação desses complexos imunes com os fagócitos leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), agravando ainda mais esse processo. Uma vez que os auto antígenos específicos da AR não podem ser completamente eliminados pelo sistema imunológico, essa ativação celular contínua resulta em um estado inflamatório crônico da articulação e edema da membrana sinovial que é reconhecido pelos pacientes acometidos como dor e inchaço articular.^{5,7}

A abordagem terapêutica da AR tem como objetivo alcançar a remissão da doença e reduzir os efeitos colaterais. Os agentes farmacológicos utilizados para preservar a função articular são as drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs). Além disso, o controle dos sintomas envolve o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e glicocorticoides (GCs) como terapia adjuvante para reduzir a inflamação.^{6,8} O uso de GCs (prednisona e prednisolona) em pacientes com AR em fase inicial associados a DMARDs (metotrexato) por 12 a 24 meses traz benefício clínico e radiológico.⁴

Os glicocorticoides apresentam efeito inibitório na resposta imune mediada por linfócitos T e B, assim como potente imunossupressão da função efetora dos monócitos e neutrófilos. Alterações das respostas imunes mediadas por células do tipo Th2 podem levar a quadros de hiperinfecção e disseminação da *Strongyloidíase* e a Síndrome de Hiperinfecção por *Strongyloides* (SHS) tem sido descrita em pacientes que fazem uso contínuo de glicocorticoide, independentemente da dose. Além do mecanismo anteriormente descrito, há também a elevação da concentração de derivados de glicocorticoides que por sua similaridade com a ecdisona (hormônio que regula a fecundidade das fêmeas partenogenéticas e a transformação das

larvas rabditoides em filarioides infectantes) levam a quadros de SHS.⁹

O diagnóstico definitivo da estrogiloidíase rotineiramente é feito mediante a detecção de larvas nas fezes. Entretanto, devido a baixa quantidade de parasitos e a sua eliminação irregular nesse material o processo torna-se difícil. Com isso, as técnicas sorológicas, imunoenzimáticas principalmente, podem ser uma alternativa interessante para o diagnóstico da estrogiloidíase e possuem grande utilidade tanto em situações epidemiológicas quanto clínicas.¹⁰⁻¹¹ Entre as diversas técnicas utilizadas no imunodiagnóstico da estrogiloidíase, o teste ELISA tem se mostrado superior em relação à praticidade, segurança e disponibilidade de reagentes, além de alta sensibilidade e especificidade. O IgG-ELISA usando antígenos de larvas filariformes de *Strongyloides venezuelensis* demonstrou 90-100% de sensibilidade e 92,4-98,4% de especificidade.¹²⁻¹³

O *Strongyloides stercoralis* é um parasita que possui forma de vida livre e depende de condições favoráveis de solo, umidade e temperatura para o seu desenvolvimento. Com isso, países de climas tropicais como o Brasil apresentam prevalência de infecções. Apesar de a maioria dos infectados serem assintomáticos, no caso dos pacientes em terapia imunossupressora pode haver uma evolução para síndrome de hiperinfecção ou doença disseminada. Portanto, a triagem (coprológica e/ou sorológica) adequada de indivíduos potencialmente infectados antes do início do tratamento é essencial. Costumeiramente o diagnóstico da estrogiloidíase é realizado por meio da detecção de larvas nas fezes, porém há baixa quantidade de parasitas e eliminação irregular nesse material, o que torna o processo dificultoso. As técnicas sorológicas, imunoenzimáticas principalmente, têm se destacado como uma alternativa interessante e possuem grande utilidade na análise de materiais coletados previamente.

Os pacientes em uso de fármacos imunossupressores para o tratamento da artrite reumatoide têm sido descritos como um dos grupos de interesse para estudo da evolução de estrogiloidíase crônica para quadros graves. A utilização de antígenos heterólogos pode aumentar a sensibilidade e a especificidade do teste permitindo uma identificação mais precisa para o manejo clínico. O diagnóstico precoce da infecção por *S. stercoralis* nesses pacientes é essencial para um tratamento efetivo e esse estudo propõe a

aplicação de métodos sorológicos com essa finalidade. Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar o imunodiagnóstico da estrogiloidíase através da utilização de antígenos heterólogos no soro de pacientes previamente diagnosticados com artrite reumatoide.

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo a partir de amostras de soro previamente coletadas, gentilmente cedidas pelo Dr. Luiz Nali da Universidade Santo Amaro. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Amaro (Parecer 6.523.777).

2.2 Amostragem

Foram realizadas as sorologias para 30 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide.

2.3 Critérios de inclusão

Para o grupo de pacientes de estudo foram incluídas amostras de pacientes com diagnóstico clínico de artrite reumatoide de 18 a 80 anos.

2.4 Sorologia para estrogiloidíase

2.4.1 Obtenção dos antígenos brutos

Foram utilizados antígenos heterólogos solúvel e de membrana de *Strongyloides venezuelensis*, gentilmente cedidos pela Dra. Fabiana Martins de Paula, pesquisadora científica VI do Laboratório de Investigação Médica (LIM-06) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Esses antígenos foram produzidos a partir de larvas filarioides de *Strongyloides venezuelensis* que foram ressuspensas em tampão de homogeneização 10mM Tris-HCl pH 7.5, 1mM DTT, suplementado com coquetel de inibidores de protease. Em seguida a solução de larvas passaram por sonicação e posterior centrifugação a 12400g/4°C por 30 minutos. O sobrenadante deu origem ao antígeno solúvel (STL). O pellet produzido foi ressuspenso em tampão de reidratação (Ureia 7M, Tioureia 2M e CHAPS 2%),

homogeneizado por 30 min/4°C e centrifugado a 12400g/4°C por 30 minutos. O sobrenadante deu origem a fração de membrana (MTL).

2.4.2 Caracterização dos antígenos

Uma alíquota da fração antigênica foi destinada a avaliação da concentração proteica pela técnica desenvolvida por Lowry et al. ¹⁴ (1951). Paralelamente, foi realizada eletroforese em gel de poliacrilamida em condições desnaturantes (SDS-PAGE) para avaliação do padrão de migração eletroforética das bandas proteicas.

Para determinar o perfil de bandas, aproximadamente 20mg/mL por cm de gel das frações antigênicas foram submetidos a eletroforese, de acordo com Laemmli ¹⁵ (1970). O gel de poliacrilamida de 12% foi preparado em suporte vertical para mini-gel. As amostras foram ressuspensas em tampão de amostra (125mM Tris-HCl pH 6,8, SDS 2%, Glicerol 20%, 50mM DTT, Azul de Bromofenol 0,01%) e aquecidas a 100°C em banho-maria por cinco minutos. Após a adição do tampão de corrida (25mM Tris, 192mM Glicina, 3,5mM SDS) foi realizada a eletroforese a 20mA/gel por aproximadamente duas horas. Foi utilizado padrão de massa molecular (10 a 260kDa - BioRad) para determinação das bandas proteicas relativas.

2.4.3 ELISA

A técnica de ELISA foi realizada de acordo com Corral et al. ¹¹ (2015), sendo que as placas de poliestireno foram sensibilizadas por um período de 16 horas com 10mg/ml das diferentes frações antigênicas, em tampão carbonato-bicarbonato 0,06M pH 9,6 a 4°C. Após lavagem com PBS-T (tampão fosfato acrescido de Tween 20), foram adicionados os soros padrões negativos e positivos, bem como soros-testes diluídos em PBS-TM (PBS-T acrescido de leite em pó). Após 45 minutos a 37°C, nova lavagem com PBS-T. Em seguida, foi adicionado o conjugado anti-IgG humano fração Fc marcado com peroxidase em PBS-TM. Após 45 minutos a 37°C, foi adicionado 100µL de reagente cromogênico TMB (3,3', 5,5'-tetrametilbenzidino – Life Technologies, Carlsbad, CA, Estados Unidos) na ausência da luz por 6 minutos. A reação foi interrompida com H₂SO₄ 2N. Os valores de absorbância foram determinados em um leitor de ELISA no comprimento de onda de 450nm.

2.4.4 Análise de dados

Os resultados dos pacientes foram expressos pelo índice ELISA, que consiste na divisão dos valores de densidade óptica obtidos após a leitura pelo cut off da reação. São considerados positivos os pacientes que apresentaram índice ELISA superior a 1 ($IE > 1,0$).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando programa GraphPad Prism 8.0 (Graph Pad Software Inc. San Diego, USA) e o intervalo de confiança foi $p < 0,05$ a partir do teste t de *student* pareado.

2.5 Normas de Biossegurança

Os procedimentos laboratoriais estiveram em conformidade com as normas de biossegurança descritas por Mineo et al. ¹⁶ (2005) e pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial ¹⁷ (2013).

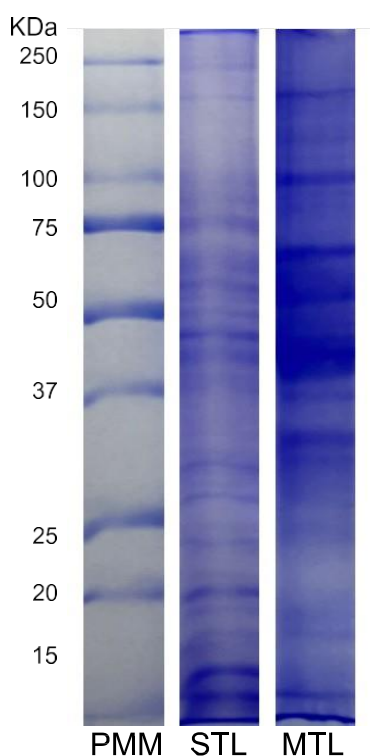
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise do perfil eletroforético dos antígenos

Após a obtenção das frações antigênicas as concentrações proteicas foram 1,0mg/mL e 2,0mg/mL para as frações STL e MTL respectivamente. A análise por SDS-PAGE 12% em condições desnaturantes foi realizada para observar o perfil das proteínas para cada fração antigênica. Observou-se diversas bandas proteicas com massas moleculares variando de 180-12kDa (Figura 1).

A análise do perfil eletroforético das frações antigênicas revelou bandas de massa molecular semelhantes, variando de 180 a 12kDa. Entretanto, há diferença no perfil eletroforético entre o antígeno STL e o MTL. O antígeno STL apresenta maior definição de bandas, destacando-se a de 75Kda, 42Kda e 30Kda. No antígeno de membrana é possível observar maior intensidade de marcação do gel sobretudo nas proteínas de 35, 47, 67, 100 e 150KDa. Gonçalves et al. ¹⁸ (2012) determinaram bandas com valores inferiores variando de 90 a 15kDa com o antígeno solúvel alcalino. Já Feliciano et al. ¹⁹ (2010) detectaram bandas de 131 a 35kDa com o antígeno solúvel salino e de 95 a 55kDa com o antígeno solúvel alcalino. Poucos são os estudos que exploram os antígenos de membrana na literatura nacional e internacional.

Figura 1 - SDS-PAGE 1D 12% corado por Coomassie Blue indicando perfil proteico das frações solúvel (STL) e de membrana (MTL) de larvas filarioides de *S. venezuelensis*



Fonte: Os autores

3.2 Caracterização da população de estudo

Foram selecionadas amostras de soro de 30 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide proveniente de estudos prévios realizados pelo pesquisador Luiz Nali que gentilmente as cedeu para realização deste estudo. Trata-se de uma coorte de 27 (90%) indivíduos do gênero feminino e 3 (10%) do masculino com média de idade de 61,6 anos de idade. Os dados encontrados neste estudo corroboram com os encontrados na literatura, uma vez que a maior parte dos casos de artrite reumatoide acomete mulheres com mais de 50 anos.⁵⁻⁶

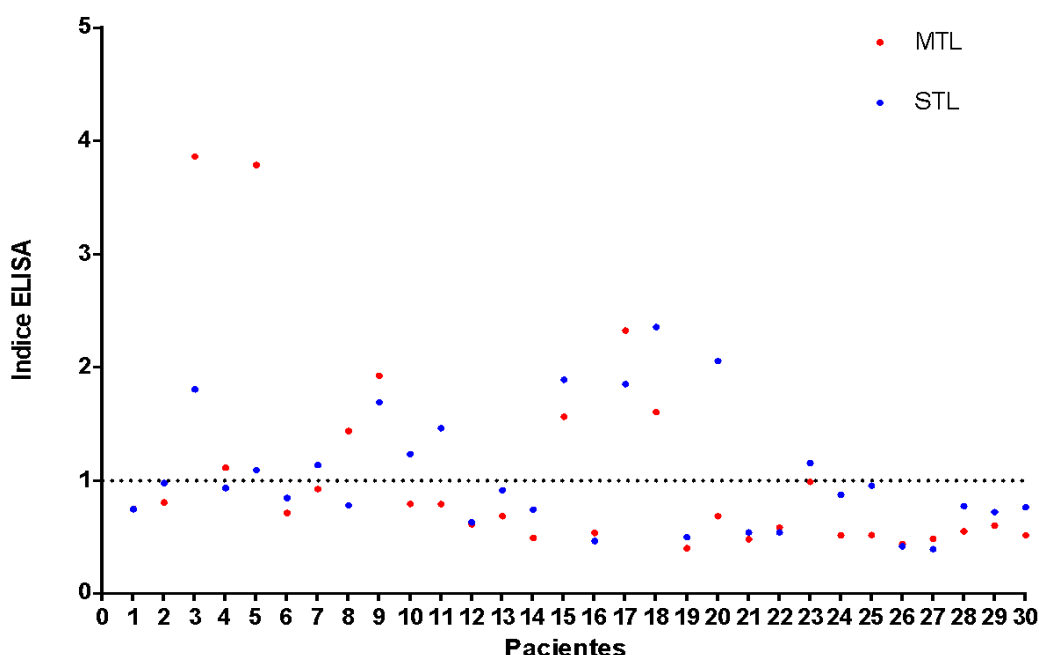
Observou-se que 15 (50%) pacientes fazem uso de medicamentos corticoides como a prednisona. Este fato está relacionado ao caráter inflamatório causado pela doença em que o principal tratamento é a indicação de uso de antiinflamatórios. Paralelamente ao uso de corticoides relacionado com a doença de base, também observou-se que alguns dos pacientes

apresentavam doenças associadas como a hipertensão arterial sistêmica (33,3%), diabetes (6,7%) e enfisema, doença de Chagas, depressão e hipotireoidismo (3,3% cada uma).

3.3 Detecção de anticorpos anti-*Strongyloides*

O ponto de corte do ELISA para o antígeno STL foi 0,256 e do MTL foi 0,31. Diante deste cenário de validação prévia a partir de estudos de determinação da acurácia ¹¹ chegou-se a 36,7% (11 pacientes) de positividade utilizando o antígeno STL e 26,7% (8 pacientes) no MTL (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide na sorologia para detecção de anticorpos anti-*Strongyloides* (pacientes positivos estão apresentados acima da linha pontilhada) utilizando antígeno STL (representado pelas bolas azuis) e MTL (representado pelas bolas vermelhas)



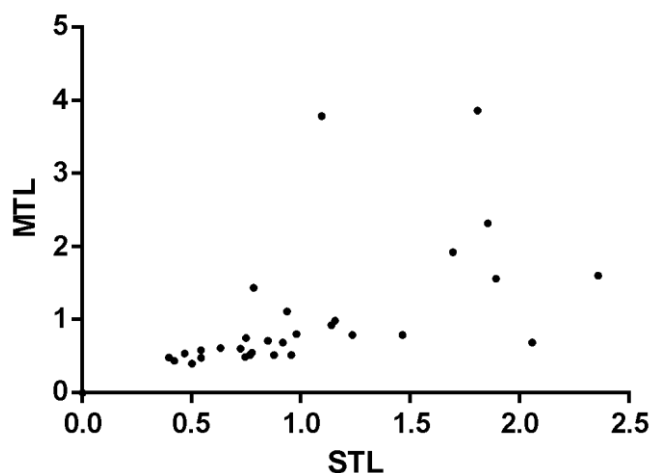
Fonte: Os autores

Houve correlação (Figura 3) estatisticamente significativa entre a utilização dos antígenos STL e MTL ($p=0,0003$; $r=0,5968$; $R^2=0,3561$).

Há uma diferença entre o índice de positividade apresentado no ELISA realizado com cada um dos antígenos. Este fato pode estar associado às diferenças de proteínas expressas a partir dos tampões de extração de proteínas utilizados e vem sendo amplamente discutido na literatura atualmente

a partir dos debates envolvendo questões imunoproteômicas ^{3,20-21}

Figura 3 - Correlação (de Pearson) entre os valores de Índice ELISA dos antígenos STL e MTL



Fonte: Os autores

A porcentagem de positividade corrobora aos dados presentes na literatura no que tange a população imunodeprimida ou portadores de doenças crônicas.

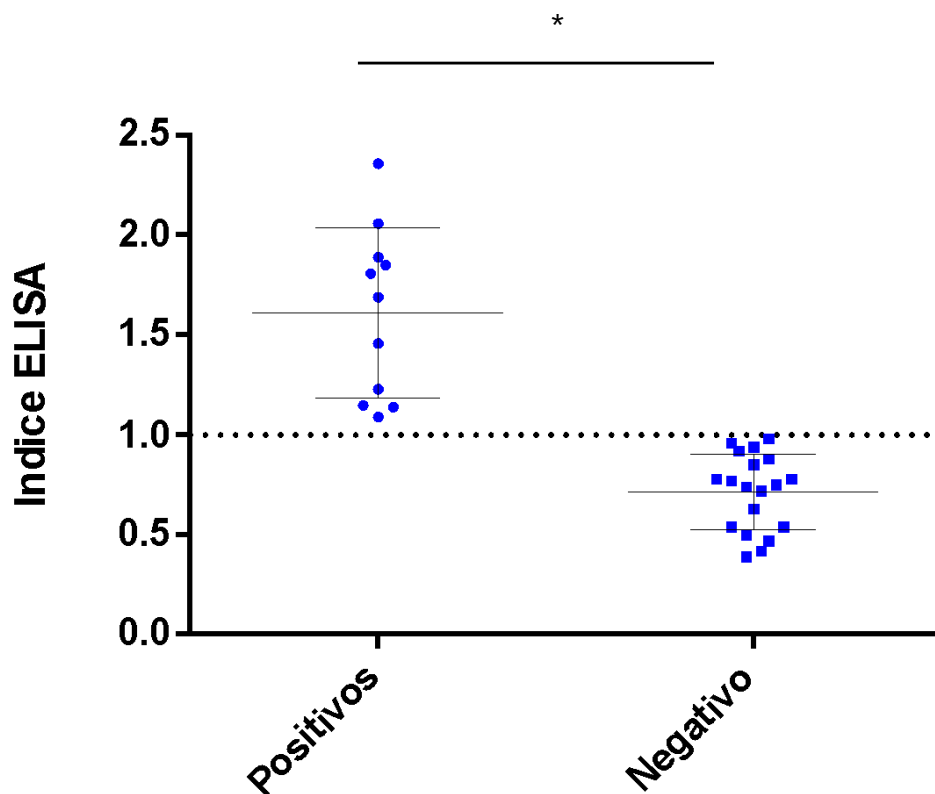
3.4 Análise dos pacientes positivos no antígeno STL

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) entre o IE dos pacientes classificados como positivos e negativos (Figura 4).

Dentre os pacientes positivos no ELISA no antígeno STL observou-se que a média de idade foi de 66,8 anos, 9 (81,8%) eram do gênero feminino e 2 (19,2%) do masculino. Somente 4 (36,6%) faziam uso de medicamento corticoide e 72,7% (8 pacientes) possuíam comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (4 pacientes), diabetes (1 paciente), doença de Chagas (1 paciente), hipotireoidismo (1 paciente) e depressão (1 paciente).

Os pacientes com sorologia negativa para *Strongyloides* possuíam média de idade de 58,5 anos, 18 (94,7%) eram do gênero feminino e 1 (5,3%) do masculino. Onze (57,9%) faziam uso de medicamento corticoide e 72,7% (8 pacientes) possuíam comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (6 pacientes), diabetes (1 paciente) e enfisema (1 paciente).

Figura 4 - Distribuição dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide na sorologia para detecção de anticorpos anti-*Strongyloides* utilizando antígeno STL (pacientes positivos estão apresentados acima da linha pontilhada)



Fonte: Os autores

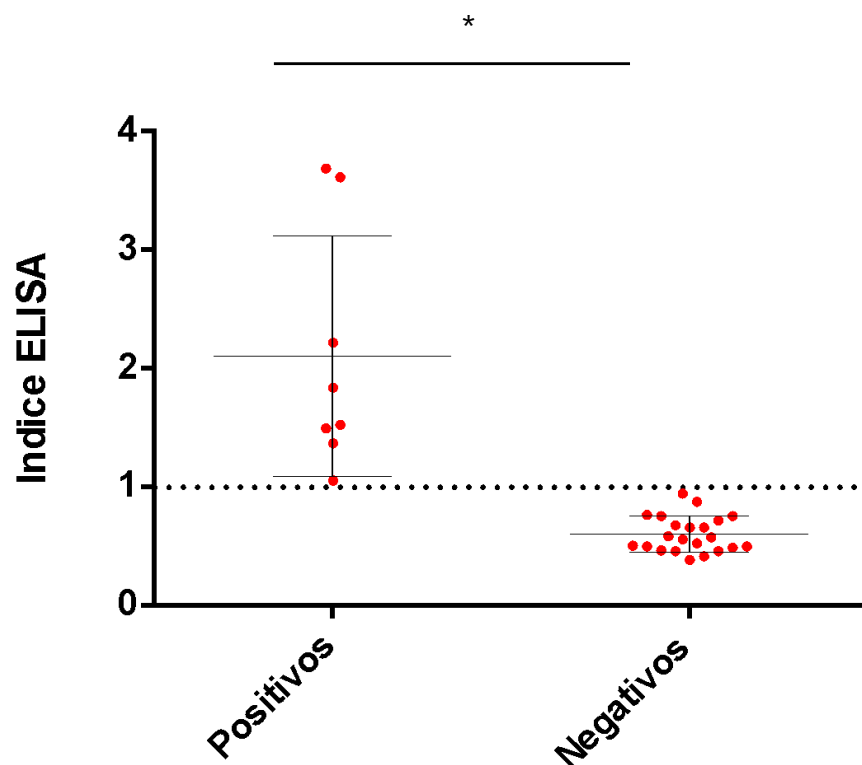
3.5 Análise dos pacientes positivos no antígeno MTL

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) entre o IE dos pacientes classificados como positivos e negativos (Figura 5).

Dentre os pacientes positivos no ELISA no antígeno MTL observou-se que a média de idade foi de 67,1 anos, 7 (87,5%) eram do gênero feminino e 1 (12,5%) do masculino. Somente 2 (25%) faziam uso de medicamento corticoide e 50%% (4 pacientes) possuíam comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (1 paciente), doença de Chagas (1 paciente), hipotireoidismo (1 paciente) e enfisema (1 paciente).

Os pacientes com sorologia negativa para *Strongyloides* possuíam média de idade de 58,5 anos, 20 (90,1%) eram do gênero feminino e 2 (9,9%) do masculino. Treze (59,1%) faziam uso de medicamento corticoide e 54,5% (12 pacientes) possuíam comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (9 pacientes), diabetes (2 paciente) e depressão (1 paciente).

Figura 5 - Distribuição dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide na sorologia para detecção de anticorpos anti-*Strongyloides* utilizando antígeno MTL (pacientes positivos estão apresentados acima da linha pontilhada)



Fonte: Os autores

Este trabalho se destaca por ser o primeiro a ser realizado buscando correlacionar pacientes com artrite reumatoide e a detecção de anticorpos específicos anti-*Strongyloides*. Os resultados encontrados neste estudo refletem a principal hipótese, que versa sobre a frequência importante de anticorpos em pacientes com doenças crônicas, sobretudo nos que venham a utilizar medicamentos corticoides dado o caráter inflamatório da doença.

Houve diferença estatística significativa entre os pacientes diagnosticados como positivos e negativos em ambos os antígenos utilizados, além de uma correlação estatisticamente significativa entre os antígenos utilizados neste estudo. Estes dados apontam e reforçam os achados que a literatura tem abordado ²² e direcionam o olhar para o diagnóstico parasitológico ou sorológico da estrongiloidíase.

O diagnóstico da estrongiloidíase é baseado em técnicas parasitológicas, sobretudo aquelas que possuem o termohidrotropismo larvário positivo como fundamento ²³⁻²⁵ ou por técnicas de cultura como a placa de ágar.²⁶⁻²⁷

Entretanto, quando realizadas isoladamente, apresentam baixa sensibilidade, principalmente pela intermitência na liberação larvária e baixa carga parasitária nos casos crônicos, sendo necessárias coletas de múltiplas amostras fecais ou associação entre técnicas parasitológicas. Estes métodos não costumam ser adotados na rotina laboratorial dada a quantidade de amostra fornecida e o incorreto estado de conservação, como refrigeração e utilização de substâncias conservantes.²⁸⁻²⁹

Diante dos problemas enfrentados na detecção direta de formas parasitárias de *S. stercoralis*, a literatura vem propondo medidas alternativas de diagnóstico que não dependam diretamente da liberação e detecção das larvas nos materiais biológicos. O desenvolvimento de técnicas sorológicas e moleculares, cada vez mais aprimoradas, vem sendo o objeto de estudo de diversos grupos pelo mundo. De forma geral, os valores dos parâmetros de diagnósticos das técnicas sorológicas sobressaem os das moleculares.³⁰⁻³¹

4 CONCLUSÃO

O presente estudo reforça a necessidade da triagem sorológica para pacientes com doenças crônicas, sobretudo nos que realizam corticoterapia.

REFERÊNCIAS

1. Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. *Parasitology*. 2011;138(11):1331-40.
2. Corral MA, Gonçalves ALR, Costa IN, Abdala E, Pierrotti LC, Chieffi PP, et al. Immune complexes as a tool for strongyloidiasis immunodiagnosis in kidney and liver transplant candidate. *Parasite Immunol.* 2022;44(7):e12920.
3. Corral MA, Paula FM, Meisel DMCL, Abdala E, Costa SF, Pierrotti LC, et al. IgG reactivity with 40-35 kDa soluble and membrane antigen of *Strongyloides venezuelensis* in immunocompromised patients. *Acta Trop.* 2019;190:357-360.
4. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013;53:158–83.
5. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020; 9(4):880.
6. Ayin AAN, Pinho RS, Koyama RVL. Perfil clínico e epidemiológico e comorbidades dos pacientes com artrite reumatoide atendidos no centro de especialidades médicas do centro universitário do Pará. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2022;20:69–77.
7. Goeldner I, Skare TL, Reason ITM, Utiyama SRR. Rheumatoid arthritis: a current view. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2011;47:495–503.
8. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11):2857.
9. Santana AAT, Loureiro MB. Hyperinfection syndrome and/or dissemination by *Strongyloides stercoralis* in immunosuppressed patients. *RBAC*. 2017;49(4):351-8.
10. Sudré AP, Macedo HW, Peralta RHS, Peralta JM. Diagnóstico da estrogiloidíase humana: importância e técnicas. *Rev. Patol. Trop.* 2006;35(3):173-84.
11. Corral MA, Paula FM, Gottardi M, Meisel DMCL, Chieffi PP, Gryscek RCB. Frações de membrana de *Strongyloides venezuelensis* no imunodiagnóstico da estrogiloidíase humana. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 2015;57:77–80.
12. Toledo B, Corral MA, Meisel DMCL, Gottardi M, Abdala E, Costa SF, et al. Clinics. Screening of *Strongyloides* infection using an ELISA test in transplant candidates. 2019;74:e698.
13. Costa IN, Bosqui LR, Corral MA, Costa-Cruz JM, Gryscek RCB, Paula

FM. Diagnosis of human strongyloidiasis: Application in clinical practice. Acta Trop.. 2021;223:106081.

14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem.. 1951;193(1):265-75.

15. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature. 1970;227(5259):680-5.

16. Mineo JR, Silva DAO, Sopenete MC, Leal GS, Vidigal LHG, Tápia LER, et al. Pesquisa na área biomédica: do planejamento à publicação. Uberlândia: EDUFU; 2005. 273 p. ISBN: 978-85-7078-523-7.

17. Doerzapff CC, Ferreira CES, Gomes LFO, Villela LHC, Vieira LMF, Shcolnik W. PALC - Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos: Norma 2013. AMB: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial; 2013. 48 p.

18. Gonçalves AL, Nunes DS, Gonçalves-Pires MR, Ueta MT, Costa-Cruz JM. Use of larval, parasitic female and egg antigens from *Strongyloides venezuelensis* to detect parasite-specific IgG and immune complexes in immunodiagnosis of human strongyloidiasis. Parasitology. 2012;139(7):956-61.

19. Feliciano ND, Gonzaga HT, Gonçalves-Pires MR, Gonçalves AL, Rodrigues RM, Ueta MT, et al. Hydrophobic fractions from *Strongyloides venezuelensis* for use in the human immunodiagnosis of strongyloidiasis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis.. 2010;67(2):153-61.

20. Fonseca PDM, Corral MA, Cosenza-Contreras M, Meisel DMCL, Melo GB, Antunes MMS, et al. Shotgun proteomics of *Strongyloides venezuelensis* infective third stage larvae: Insights into host-parasite interaction and novel targets for diagnostics. Mol. Biochem. Parasitol.. 2020;235:111249.

21. Roldán Gonzáles WH, Coelho GR, Pimenta DC, Paula FM, Gryscek RCB. Proteomic analysis of the excretory-secretory products from *Strongyloides venezuelensis* infective larvae: new insights for the immunodiagnosis of human strongyloidiasis. Parasitol. Res.. 2022;121(11):3155-3170.

22. Gryscek RCB, Corral MA, Sitta RB, Gottardi M, Pierrotti LC, Costa SF, et al. *Strongyloides* infection screening in transplant candidates: What is the best strategy? Transpl. Infect. Dis.. 2023;25(6):e14153.

23. Baermann G. Eine einfache method zur auffindung von ankvlostomum (Nematoden) larven in erdproben. Tijdschr Ned. Indie. 1917;57:131-7.

24. Moraes RG. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrogiloidose no Brasil. Rev. Serv. Esp. Saúde Pública. 1948;1(3):4507-4624.

25. Rugai E, Mattos T, Brisola A. Nova técnica para isolar larvas de nematóides das fezes - modificação do método de Baermann. Rev. Inst. Adolfo Lutz. 1954;14:5-8.
26. Koga K, Kasuya S, Khamboonruang C, Sukhavat K, Ieda M, Takatsuka N, et al. A modified agar plate method for detection of *Strongyloides stercoralis*. Am. J. Trop. Med. Hyg.. 1991;45:518–21.
27. Paula FM, Sitta RB, Malta FM, Gottardi M, Corral MA, Gryscek RCB, et al. Parasitological and molecular diagnosis in experimental *Strongyloides venezuelensis* infection. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 2013;55:141–3.
28. Uparanukraw P, Phongsri S, Morakote N. Fluctuations of larval excretion in *Strongyloides stercoralis* infection. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999;60(6):967-73.
29. Zaha T, Kinjo FH, Saito A. Strongyloidiasis: progress in diagnosis and treatment. Intern. Med.. 2000;39(9):695-700.
30. Levenhagen MA, Costa-Cruz JM. Update on immunologic and molecular diagnosis of human strongyloidiasis. Acta Trop.. 2014;135:33-43.
31. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Cinquini M, Cruciani M, Fittipaldo A, et al. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection—A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl. Trop. Dis.. 2018;12:e0006229.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Razões para recusa do contraste iodado venoso na tomografia computadorizada”. Realizado pelo(s) aluno(s) Juliana Del Monte e Leonardo Pinto Barbosa está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Patrícia Colombo de Souza

Assinatura do Orientador do Trabalho

Juliana Del Monte

Leonardo Pinto Barbosa

**RAZÕES PARA RECUSA DO CONTRASTE IODADO VENOSO
NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

Juliana Del Monte

Leonardo Pinto Barbosa

**RAZÕES PARA RECUSA DO CONTRASTE IODADO VENOSO
NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

Anais do
Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação

D375r

Del Monte, Juliana.

Razões para a recusa do contraste iodado venoso na tomografia computadorizada / Juliana Del Monte, Leonardo Pinto Barbosa. – São Paulo, 2024.

35 p. : il., Color.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Colombo de Souza

Co-Orientadora: Profa. Dra. Paula Nicole Vieira Pinto.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Meios de contraste. 2. Tomografia computadorizada multidetectores. 3. Reações adversas relacionadas a medicamentos. I. Barbosa, Leonardo Pinto. II. Souza, Patrícia Colombo de, orient. III. Pinto, Paula Nicole Vieira, co-orient. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 616.0757

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

Juliana Del Monte
Leonardo Pinto Barbosa

RAZÕES PARA RECUSA DO CONTRASTE IODADO VENOSO NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Colombo de Souza

São Paulo, 12 de Dezembro de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Patrícia Colombo de Souza

Orientador

Profa. Dra. Ma. Myllene Bossolani Galloro

Avaliador

Profa. Dra. Lucia Stella Seiffert de Assis Goulart

Avaliador

Conceito Final

Juliana Del Monte, Leonardo Pinto Barbosa, Profa. Dra. Patrícia Colombo de Souza e Dr^a Paula Nicole Vieira Pinto. *Razões para recusa do contraste iodado venoso na tomografia computadorizada*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: Os meios de contraste são substâncias utilizadas para aumentar a acurácia diagnóstica dos exames de imagem. A recusa do uso de contraste venoso pelos pacientes é uma situação frequentemente observada nos serviços de imagem, por motivos muitas vezes que não correspondem a contraindicação formais ao uso deste material. É relevante na prática clínica compreender os motivos pelos quais os pacientes recusam a injeção de contraste. Entender as dúvidas, medos e ansiedades dos pacientes pode ajudar na criação de materiais informativos em linguagem acessível, além de contribuir para a capacitação e treinamento das equipes de saúde. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo de coorte transversal com coleta prospectiva, analítico, observacional, unicêntrico. A população do estudo é composta por pacientes que forem submetidos a tomografias computadorizadas no departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center, que possuírem indicação do uso de contraste endovenoso no exame e recusarem a utilização do mesmo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Durante o período de coleta de dados, de novembro de 2023 a 2 de agosto de 2024, foram abordados 116 pacientes. Dentre estes, 10 recusaram a participação

na pesquisa, enquanto 106 aceitaram responder ao questionário, após a assinatura do TCLE. Os motivos mais frequentemente apontados para a recusa do contraste iodado na tomografia computadorizada foram, respectivamente, a reação adversa prévia ao contraste iodado ($n=43/40,6\%$), alterações renais ($n=21/19,8\%$), solicitação médica ($n=10/9,4\%$), medo/ansiedade ($n=8/7,5\%$). Os achados deste estudo revelam que a recusa do contraste iodado em exames de imagem é influenciada por uma combinação de fatores clínicos e emocionais, com destaque para histórico de reações adversas, problemas renais, solicitações médicas e o medo ou ansiedade dos pacientes. Essa realidade está alinhada com estudos prévios, que apontam as reações adversas e a presença de condições clínicas preexistentes, como nefropatia, como motivos significativos de recusa ao contraste. A frequência de pacientes relatando medo ou ansiedade é relevante, destacando o impacto psicológico dos procedimentos com contraste. **CONCLUSÃO:** Este estudo contribui para a compreensão dos fatores de recusa do contraste iodado, evidenciando a importância tanto dos aspectos clínicos quanto emocionais. Estimou-se que 5,5% dos pacientes recusem a administração venosa do meio de contraste iodado. Considerando-se as características populacionais apenas o gênero feminino e a história de rim único apresentaram associação com a recusa. Este trabalho pode contribuir para o desenvolvimento de protocolos de orientação ao paciente e treinamento das equipes de saúde, aumentando a segurança e confiança dos pacientes e melhorando a prática clínica.

Palavras-chave: Meios de Contraste. Tomografia Computadorizada Multidetectors. Efeitos Colaterais. Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

ABSTRACT

BACKGROUND: Contrast media are substances used to enhance the diagnostic accuracy of imaging exams. Patient refusal of intravenous contrast use is a frequently observed situation in imaging services, often for reasons that do not align with formal contraindications for using this material. It is clinically relevant to understand why patients refuse contrast injection. Understanding patients' questions, fears, and anxieties can help in creating informative materials in accessible language and contribute to the training and education of healthcare teams. **METHODOLOGY:** This is a prospective, analytical, observational, single-center cross-sectional cohort study. The study population includes patients undergoing computed tomography scans in the Imaging Department of A.C. Camargo Cancer Center who are recommended to use intravenous contrast but refuse it. **RESULTS AND DISCUSSION:** During the data collection period, from November 2023 to August 2, 2024, 116 patients were approached. Of these, 10 refused to participate in the study, while 106 agreed to respond to the questionnaire after signing the informed consent form. The most frequently cited reasons for refusing iodinated contrast in CT scans were previous adverse reactions to

iodinated contrast (n=43/40.6%), kidney issues (n=21/19.8%), medical recommendation (n=10/9.4%), and fear/anxiety (n=8/7.5%). The findings of this study reveal that the refusal of iodinated contrast in imaging exams is influenced by a combination of clinical and emotional factors, particularly a history of adverse reactions, kidney problems, medical recommendations, and patients' fear or anxiety. This aligns with previous studies, which indicate adverse reactions and the presence of pre-existing clinical conditions, such as nephropathy, as significant reasons for refusing contrast. The frequency of patients reporting fear or anxiety is notable, highlighting the psychological impact of contrast procedures. **CONCLUSION:** This study contributes to the understanding of factors leading to the refusal of iodinated contrast, underscoring the importance of both clinical and emotional aspects. It was estimated that 5.5% of patients refuse intravenous administration of iodinated contrast media. Considering population characteristics, only female gender and a history of a single kidney showed an association with refusal. This work may support the development of patient guidance protocols and training for healthcare teams, increasing patient safety and confidence and enhancing clinical practice.

Keywords: Contrast Agents. Multidetector Computed Tomography. Side Effects. Adverse Reactions Related to Medications.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
3.1 Frequência de recusa	17
3.2 Associações das características populacionais com a recusa	18
3.2.1 Gênero	18

18	
3.2.2 Grau de escolaridade	18
3.2.3 Idade	18
3.3 Discussão	19
3.3.1 Principais Fatores de Recusa: Reação Adversa Prévia e Problemas Renais	19
3.3.2 Mitos e Desinformação	20
3.3.3 Papel da Equipe Médica	20
3.3.4 Impacto na Qualidade Diagnóstica	20
3.3.5 Fatores Emocionais e Ansiedade dos Pacientes	21
3.3.6 Papel da Educação e da Orientação Médica	21
3.3.7 Comparação com a Literatura e Propostas de Intervenção	21
3.3.8 Limitações	22
4 CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23
ANEXOS	24

**RAZÕES PARA RECUSA DO CONTRASTE IODADO VENOSO NA
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

**REASONS FOR REFUSAL OF IODINATED VENOUS CONTRAST IN
COMPUTED TOMOGRAPHY**

DEL MONTE, Juliana

BARBOSA, Leonardo Pinto

COLOMBO-SOUZA, Patrícia

PINTO, Paula Nicole Vieira

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os meios de contraste são substâncias utilizadas para aumentar a acurácia diagnóstica dos exames de imagem. A recusa do uso de contraste venoso pelos pacientes é uma situação frequentemente observada nos serviços de imagem, por motivos muitas vezes que não correspondem a contraindicação formais ao uso deste material. É relevante na prática clínica compreender os motivos pelos quais os pacientes recusam a injeção de contraste. Entender as dúvidas, medos e ansiedades dos pacientes pode ajudar na criação de materiais informativos em linguagem acessível, além de contribuir para a capacitação e treinamento das equipes de saúde. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo de coorte transversal com coleta prospectiva, analítico, observacional, unicêntrico. A população do estudo é composta por pacientes que forem submetidos a tomografias computadorizadas no departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center, que possuírem indicação do uso de contraste endovenoso no exame e recusarem a utilização do mesmo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Durante o período de coleta de dados, de novembro de 2023 a 2 de agosto de 2024, foram abordados 116 pacientes. Dentre estes, 10 recusaram a participação na pesquisa, enquanto 106 aceitaram responder ao questionário, após a assinatura do TCLE. Os motivos mais frequentemente apontados para a recusa do contraste iodado na tomografia computadorizada foram, respectivamente, a reação adversa prévia ao contraste iodado ($n=43/40,6\%$), alterações renais ($n=21/19,8\%$), solicitação médica ($n=10/9,4\%$), medo/ansiedade ($n=8/7,5\%$). Os achados deste estudo revelam que a recusa do contraste iodado em exames de imagem é influenciada por uma combinação de fatores clínicos e emocionais, com destaque para histórico de reações adversas, problemas renais, solicitações médicas e o medo ou ansiedade dos pacientes. Essa realidade está alinhada com estudos prévios, que apontam as reações adversas e a presença de condições clínicas preexistentes, como nefropatia, como motivos significativos de recusa ao contraste. A frequência de pacientes relatando medo ou ansiedade é relevante, destacando o impacto psicológico dos procedimentos com contraste. **CONCLUSÃO:** Este estudo contribui para a compreensão dos fatores de recusa do contraste iodado, evidenciando a importância tanto dos

aspectos clínicos quanto emocionais. Estimou-se que 5,5% dos pacientes recusem a administração venosa do meio de contraste iodado. Considerando-se as características populacionais apenas o gênero feminino e a história de rim único apresentaram associação com a recusa. Este trabalho pode contribuir para o desenvolvimento de protocolos de orientação ao paciente e treinamento das equipes de saúde, aumentando a segurança e confiança dos pacientes e melhorando a prática clínica.

Palavras-chave: Meios de Contraste. Tomografia Computadorizada Multidetectors. Efeitos Colaterais. Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

ABSTRACT

BACKGROUND: Contrast media are substances used to enhance the diagnostic accuracy of imaging exams. Patient refusal of intravenous contrast use is a frequently observed situation in imaging services, often for reasons that do not align with formal contraindications for using this material. It is clinically relevant to understand why patients refuse contrast injection. Understanding patients' questions, fears, and anxieties can help in creating informative materials in accessible language and contribute to the training and education of healthcare teams. **METHODOLOGY:** This is a prospective, analytical, observational, single-center cross-sectional cohort study. The study population includes patients undergoing computed tomography scans in the Imaging Department of A.C. Camargo Cancer Center who are recommended to use intravenous contrast but refuse it. **RESULTS AND DISCUSSION:** During the data collection period, from November 2023 to August 2, 2024, 116 patients were approached. Of these, 10 refused to participate in the study, while 106 agreed to respond to the questionnaire after signing the informed consent form. The most frequently cited reasons for refusing iodinated contrast in CT scans were previous adverse reactions to iodinated contrast (n=43/40.6%), kidney issues (n=21/19.8%), medical recommendation (n=10/9.4%), and fear/anxiety (n=8/7.5%). The findings of this study reveal that the refusal of iodinated contrast in imaging exams is influenced by a combination of clinical and emotional factors, particularly a history of adverse reactions, kidney problems, medical recommendations, and patients' fear or anxiety. This aligns with previous studies, which indicate adverse reactions and the presence of pre-existing clinical conditions, such as nephropathy, as significant reasons for refusing contrast. The frequency of patients reporting fear or anxiety is notable, highlighting the psychological impact of contrast procedures. **CONCLUSION:** This study contributes to the understanding of factors leading to the refusal of iodinated contrast, underscoring the importance of both clinical and emotional aspects. It was estimated that 5.5% of patients refuse intravenous administration of iodinated contrast media. Considering population characteristics, only female gender and a history of a single kidney showed an association with refusal. This work may support the development of patient guidance protocols and training for healthcare teams, increasing patient safety and confidence and enhancing clinical practice.

Keywords: Contrast Agents. Multidetector Computed Tomography. Side

Effects. Adverse Reactions Related to Medications.

1 INTRODUÇÃO

Os meios de contraste (MC) são substâncias utilizadas para aumentar a acurácia diagnóstica dos exames de imagem. O MC iodado é utilizado nos exames de tomografia computadorizada, radiografia contrastada, angiografia e mais recentemente na mamografia, e podem ser administrados por diversas vias, como a via venosa, via oral e via retal. Na administração intravenosa, ele tem a propriedade de realçar os vasos sanguíneos e órgãos parenquimatosos, ajudando na diferenciação das estruturas anatômicas e na caracterização de lesões ou anormalidades.^{1,2}

São realizados aproximadamente 80 milhões de tomografias computadorizadas por ano nos Estados Unidos³, e uma quantidade crescente destes exames faz uso de MC venosos. Horný et al, em 2022, estimulado pela escassez do contraste no mercado, causado pela pandemia do COVID, estudou mais de 974 mil exames de tomografia contrastadas, para avaliar as principais indicações do uso de MC venoso⁴.

A utilização do meio de contraste iodado é essencial em diversas indicações clínicas para melhorar a análise das imagens de tomografia computadorizada, sendo crucial na detecção de condições como tromboembolismo pulmonar, por exemplo e na avaliação da carga tumoral de pacientes oncológicos. A ausência deste contraste pode reduzir significativamente a precisão do exame, tornando seu uso recomendável em pacientes sem contraindicações significativas. No entanto, mesmo quando indicado e com potencial de benefício significativo, e mesmo tendo muito baixo risco potencial de efeito adverso, muitos pacientes recusam o uso do contraste iodado. Este estudo visa investigar os motivos por trás dessa recusa.

A recusa do uso de contraste venoso pelos pacientes é uma situação frequentemente observada nos serviços de imagem, por motivos muitas vezes que não correspondem a contraindicação formais ao uso deste material. Muitos mitos em relação ao uso do contraste iodado foram propagados na sociedade ao longo do tempo e persistem até hoje. Exemplos

clássicos destes motivos popularmente disseminados são a alergia aos frutos do mar, e reação alérgica anterior a iodopovidina tópica ou ao contraste usado na Ressonância Magnética (RM).^{1,5,6}

São consideradas contraindicações ao uso de contraste iodado venoso apenas a história pregressa de reação alérgica grave ao contraste e a insuficiência renal aguda ou outros fatores que levem à perda da função renal¹. Alergias aos meios de contraste iodado atuais são eventos raros. Uma reação alérgica prévia ao contraste aumenta significativamente o risco de um episódio alérgico futuro quando exposto ao mesmo contraste. Pacientes com asma podem ser mais propensos a desenvolver broncoespasmo, com aumento em 2 a 3 vezes no risco de desenvolver efeitos adversos, porém isto não representa uma contraindicação absoluta ao uso do contraste. Gênero, idade, alergia a frutos do mar, reação alérgica prévia a iodopovidina tópica ou gadolínio (contraste da RM), feocromocitoma, cardiopatia e anemia falciforme também já foram relacionados ao aumento no risco de eventos adversos; no entanto, não configuram mais contraindicação ao uso do contraste.^{1,7}

Existem alguns efeitos esperados desagradáveis, causados pela toxicidade e viscosidade dos MC iodados logo após a sua injeção venosa, tais como rubor e sensação similar ao fogacho, sensação de urgência miccional ou que está urinando e gosto metálico na boca, que podem por si só serem uma causa de recusa ao uso dos contrastes. O paciente também pode recusar apenas por não querer mesmo se submeter a algum risco adicional, mesmo que mínimo; ou ainda recusar o acesso venoso, pela dor, principalmente quando este já é sabidamente difícil ou desconfortável. Considerando um serviço oncológico onde muitas vezes os pacientes se submetem a uma diversidade de procedimentos, exames e tratamentos diferentes é compreensível que haja um certo “cansaço”, com redução da colaboração ou tolerância em algum momento.

Com base nisso, torna-se relevante na prática clínica compreender os motivos pelos quais os pacientes recusam a injeção de contraste. Muitas das contraindicações conhecidas popularmente, e até mesmo por alguns profissionais de saúde, não são formalmente restritivas. Entender as dúvidas,

medos e ansiedades dos pacientes pode ajudar na criação de materiais informativos em linguagem acessível, além de contribuir para a capacitação e treinamento das equipes de saúde.

Diante do apresentado este estudo teve como objetivo identificar as razões pelas quais os pacientes recusam a utilização de contraste venoso nos exames de tomografia computadorizada (TC).

2 METODOLOGIA

Estudo de coorte transversal com coleta prospectiva, analítico, observacional, unicêntrico, que será desenvolvido no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do A. C. Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente (nº: 6.038.062) e ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Amaro (nº: 523/2023), sendo iniciado apenas após a aprovação dos mesmos.

Os pacientes já respondem, de forma rotineira no centro oncológico em questão, um questionário para avaliação dos fatores de risco ao uso de CV, onde consentem ou recusam o uso do CV (Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Utilização de Contraste Iodado em Tomografia Computadorizada e Raios X | A.C.Camargo Cancer Center – Versão 31.12.2021). Existe uma equipe médica à disposição para atendimento dos pacientes em caso de dúvidas sobre o contraste. Adicionalmente a isso, todos os participantes terão de concordar com a participação no estudo, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – Anexo 2.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período de coleta de dados, de novembro de 2023 a 2 de agosto de 2024, foram abordados 116 pacientes. Dentre estes, 10 recusaram a participação na pesquisa, enquanto 106 aceitaram responder ao

questionário, após a assinatura do TCLE.

Do total de participantes, 60 (56,6%) corresponderam ao sexo feminino, enquanto 46 (43,4%) ao sexo masculino (Gráfico 1). As idades variaram de 18 a 98 anos resultando em uma média de 66,5 anos (desvio padrão 14,1 anos) e mediana de 69 anos. A maioria dos pacientes declararam possuir ensino superior completo (n= 47, 44,3%). O nível de escolaridade dos demais participantes pode ser observado na tabela 1 e gráfico 2.

Tabela 1. Características da amostra.

	Participantes do estudo	n	%
Gênero	Feminino	60	56,6
	Masculino	46	43,4
Idade	Média	66,5	
	Mediana	69	
	1º quartil	59,2	25
	2º quartil	69	50
	3º quartil	74	75
Nível de escolaridade	Superior Completo	47	44,3
	Médio Completo	22	20,8
	Pós-Graduação	14	13,3
	Superior incompleto	10	9,4
	Fundamental completo	7	6,6
	Fundamental incompleto	4	3,8
	Médio Incompleto	2	1,8

Gráfico 1. Distribuição amostral por gênero.

Sexo

106 respostas

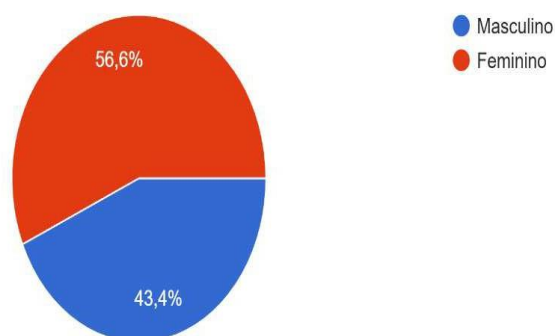
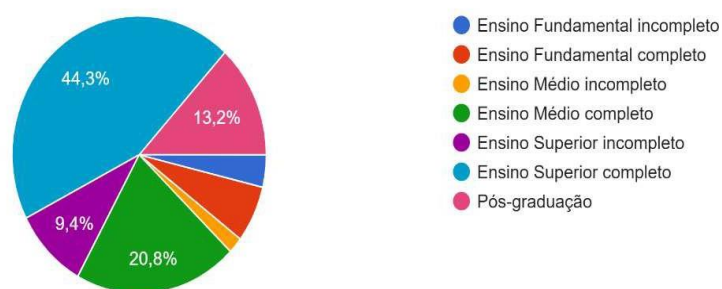


Gráfico 2. Distribuição dos participantes por nível de escolaridade.

Grau de Instrução

106 respostas



Os motivos mais frequentemente apontados para a recusa do uso de

contraste iodado na tomografia computadorizada foram, respectivamente, a reação adversa prévia ao contraste iodado (n 43/40,6%), doença renal (n 21/ 19,8%), solicitação médica (n 10/ 9,4%), medo/ansiedade (n 8/ 7,5%).

Os participantes foram perguntados sobre haver motivo adicional para a recusa e 86 destes referiram não ter outro motivo (81,9%). Vinte pacientes referiram dois motivos de recusa ao uso do contraste, citando como motivo adicional mais frequente as reações alérgicas (n 6/ 5,7%) e quatro pacientes assinalaram três motivos diferentes para a recusa do contraste (Gráfico 3 e tabela 2).

Gráfico 3. Principais motivos de recusa ao uso de contraste venoso iodado (motivo principal).



Tabela 2. Motivos de recusa ao uso de contraste venoso (principal e adicionais):

Razão	n	%

Reação adversa prévia ao contraste iodado	42	39.3
Nefropatia (Doença renal)	22	20.6
Solicitação médica	10	9.4
Medo/Ansiedade	9	8.4
Prurido/ urticária	8	7.5
Alergia a camarão e frutos do mar	3	2.8
Acesso venoso difícil	3	2.8

Considerando a razão principal de recusa e motivos adicionais, 26 pacientes referiram alterações renais, 14 deles por serem nefrectomizados (rim único). Um paciente declarou ter duas patologias renais diferentes sendo uma delas litíase e a segunda era insuficiência renal crônica. Entre os problemas renais relatados como motivo de recusa, foram detalhados na tabela 3.

Tabela 3: Distribuição em relação a alterações renais (nefropatia).

Problemas renais	n	%
Insuficiência renal crônica	4	15.3
Rim único	14	53.9
Nefropatia obstrutiva (obst tumoral)	3	11.6
Disfunção renal aguda	1	3.8
Cálculos renais	3	11.6
Mieloma múltiplo	1	3.8
Total	26	100

Essa variável, Rim único, mostra associação significativa com a recusa por problemas renais, com valor de $p < 0,001$ e coeficiente positivo (3,54), indicando forte probabilidade de recusa quando essa condição está presente.

Na amostra, foi encontrado um paciente que referiu alergia severa prévia ao contraste, com necessidade de internação hospitalar por edema de glote, insuficiência respiratória e parada cardiorrespiratória.

3.1 Frequência de recusa:

A equipe de pesquisadores acompanhou a rotina do Setor de Tomografia da Unidade Antônio Prudente (Matriz) do ACCamargo Cancer Center por 35 dias úteis, incluindo todos os diferentes dias da semana (e horários) e alguns sábados, encontrando 116 pacientes que recusaram contraste venoso, média de 3.3 recusas por dia.

Já é sabido que essa Unidade realiza aproximadamente 130 exames por dia, sendo uma média de 2,2 exames por paciente, o que totaliza aproximadamente 60 pacientes/ dia.

Nesses termos temos uma média de 3.3 pacientes que recusam contraste em 60, temos 5.5% de recusas diárias.

3.2 Associações das características populacionais com a recusa:

3.2.1 Gênero:

Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o gênero e os motivos de recusa do contraste (p 0,025). Isso sugere que o gênero pode influenciar as razões específicas pelas quais os pacientes optam por recusar o contraste, sendo o gênero feminino o mais propenso a recusar o contraste. o gênero feminino tende a apresentar uma maior propensão a relatar razões emocionais, como ansiedade, em comparação com o masculino. Estatística do qui-quadrado (χ^2): 9,36.

3.2.2 Grau de escolaridade:

Não há uma associação estatisticamente significativa entre o grau de

escolaridade e os motivos de recusa do contraste (p 0.418). Ou seja, o grau de instrução não parece influenciar de forma significativa as razões pelas quais os pacientes optam por recusar o uso do contraste iodado. Estatística do qui-quadrado (χ^2): 18,59.

3.2.3 Idade:

A análise de variância (ANOVA) entre as idades dos pacientes para os diferentes motivos de recusa revelou:

Estatística F: 2,60

Valor de p: 0,059

Com um valor de p ligeiramente acima de 0,05, a ANOVA indica que não há uma diferença estatisticamente significativa na idade média entre os grupos de motivos de recusa. Em outras palavras, a idade dos pacientes não varia de forma significativa entre os principais motivos pelos quais eles recusam o contraste iodado.

3.3 Discussão

Os achados deste estudo revelam que a recusa do contraste iodado em exames de imagem é influenciada por uma combinação de fatores clínicos e emocionais, com destaque para histórico de reações adversas, problemas renais, solicitações médicas e o medo ou ansiedade dos pacientes. Essa realidade está alinhada com estudos prévios, que apontam as reações adversas e a presença de condições clínicas preexistentes, como nefropatia, como motivos significativos de recusa ao contraste. A frequência de pacientes relatando medo ou ansiedade é relevante, destacando o impacto psicológico dos procedimentos com contraste.

3.3.1 Principais Fatores de Recusa: Reação Adversa Prévia e Problemas Renais

A análise mostrou que a reação adversa prévia ao contraste iodado foi

o motivo mais frequente de recusa, corroborando a literatura que identifica o receio de reações alérgicas como uma das principais barreiras ao uso do contraste iodado. A literatura confirma que a reação alérgica prévia ao contraste iodado aumenta o risco de novas reações, embora a maioria dos eventos alérgicos seja considerada leve e manejável⁷. No entanto, a maioria das reações alérgicas ao contraste são leves e facilmente manejáveis clinicamente, e nestes casos, não devem representar restrição ou fator de preocupação para os pacientes e, consequentemente, para os profissionais de saúde, quando houver indicação de administração venosa de contraste iodado.¹

Por outro lado, a nefropatia também se destacou como um dos principais motivos de recusa, especialmente entre pacientes com condições como insuficiência renal crônica ou rim único. A análise multivariada revelou que a presença de um rim único foi um preditor independente significativo de recusa ao contraste, sugerindo que pacientes com esse perfil apresentam maior cautela devido ao risco potencial para a função renal. Essa precaução é fundamentada por diretrizes que recomendam cautela no uso de contraste em pacientes com função renal comprometida, apesar das melhorias nas formulações de contraste iodado e na hidratação profilática que mitigam parte desses riscos. Devem ter restrição à administração venosa de contraste iodado pacientes com Taxa de Filtração Glomerular estimada < 30, não dialíticos, ou ainda pacientes com Insuficiência Renal Aguda.¹

3.3.2 Mitos e Desinformação

O estudo indica que alguns pacientes recusaram o contraste devido a informações incorretas, como a associação com alergias a frutos do mar e iopovidina, mitos que persistem apesar das evidências contrárias⁶. Já foi comprovado que são componentes diferentes que desencadeiam a reação adversa nestes casos. Esse aspecto evidencia a necessidade de campanhas educacionais e informativas.

3.3.3 Papel da Equipe Médica

A solicitação médica de recusa ao contraste também foi um fator importante. Este achado indica que a equipe médica exerce influência significativa sobre a decisão dos pacientes, o que reforça a necessidade de capacitar os profissionais de saúde para fornecer informações baseadas em evidências e esclarecer dúvidas sobre os riscos e benefícios do contraste iodado.

3.3.4 Impacto na Qualidade Diagnóstica:

A recusa do contraste pode reduzir a acurácia diagnóstica em exames cruciais, especialmente para pacientes oncológicos, onde a precisão na caracterização tumoral é fundamental. Estudos indicam que a falta de contraste compromete a detecção de condições como o tromboembolismo pulmonar, além de dificultar a caracterização de lesões de órgãos sólidos, por exemplo. É sabido que o padrão de realce de lesões focais hepáticas, renais ou pancreáticas ao contraste, pode sugerir malignidade ou benignidade.

3.3.5 Fatores Emocionais e Ansiedade dos Pacientes

Um percentual considerável de pacientes mencionou medo ou ansiedade como razão para a recusa do contraste. Esses achados apontam para a importância do componente psicológico nas decisões de recusa, que, conforme evidenciado em estudos prévios, pode ser mitigado com intervenções educacionais e suporte emocional. Estudos indicam que pacientes que compreendem melhor os benefícios e os riscos reais do contraste são mais propensos a aceitar o exame quando necessário⁶. A criação de materiais informativos claros e a realização de sessões prévias de esclarecimento podem reduzir essa barreira emocional, especialmente para aqueles com histórico de ansiedade.

3.3.6 Papel da Educação e da Orientação Médica

A análise não encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o grau de escolaridade e os motivos de recusa, sugerindo que a educação formal pode não ser o único fator determinante para o entendimento dos riscos e benefícios do contraste. Entretanto, o papel da equipe médica e multiprofissional assistencial (enfermagem e biomédicos) é crucial na orientação do paciente. Profissionais bem-informados podem desmistificar conceitos errôneos e responder às dúvidas, ajudando a minimizar recusas desnecessárias. A recomendação de que a recusa seja feita apenas quando houver contraindicação formal e após um diálogo esclarecedor com o paciente está em linha com as boas práticas sugeridas pela literatura.

3.3.7 Comparação com a Literatura e Propostas de Intervenção

Os achados deste estudo são coerentes com a literatura, que sugere que pacientes com histórico de reações ou comorbidades renais têm maior resistência ao contraste. No entanto, a presença de medo, muitas vezes infundado, destaca a necessidade de melhorar a comunicação sobre a segurança dos contrastes. Algumas propostas práticas para reduzir a taxa de recusa incluem:

- **Educação Visual e Informativa:** Utilizar vídeos e materiais visuais que expliquem o processo do contraste e desmistifiquem riscos.
- **Avaliação Prévia de Ansiedade e Suporte Emocional:** Ferramentas de triagem de ansiedade e suporte psicológico para pacientes mais receosos podem ajudar a reduzir a recusa por motivos emocionais.
- **Capacitação da Equipe de Saúde:** Profissionais de saúde treinados em comunicação de risco e benefícios do contraste iodado podem desempenhar um papel decisivo na aceitação do exame pelo paciente.
- **Ambiente seguro:** A criação de um ambiente de confiança entre

paciente e equipe de saúde pode ajudar a diminuir o medo e a ansiedade relacionados ao contraste.

3.3.8 Limitações

A amostragem por conveniência, na dependência da disponibilidade dos pesquisadores e a pequena quantidade de recusas por dia de trabalho no Setor de Tomografia foram razões que podem ter impactado no tamanho da amostra e são limitações do estudo. Uma abordagem de monitoramento contínuo, incluindo no questionário pré-exame do paciente, o motivo da recusa pode propiciar um feedback mais robusto, além de permitir o cálculo do impacto das intervenções educacionais no engajamento dos pacientes ao uso do contraste.

4 CONCLUSÃO

Este estudo contribui para a compreensão dos fatores de recusa do contraste iodado, evidenciando a importância tanto dos aspectos clínicos quanto emocionais.

As razões para a recusa ao uso do contraste venoso na tomografia estão mais frequentemente relacionadas a reações adversas prévias ao contraste, seguido dos problemas renais e da orientação do médico assistente/ solicitante.

Pelos dados deste estudo estima-se que 5,5% dos pacientes recusem a administração venosa do meio de contraste iodado.

Considerando-se as características populacionais apenas o gênero feminino e a história de rim único apresentaram associação com a recusa.

A implementação de estratégias educacionais e de suporte ao paciente, juntamente com uma equipe de saúde bem treinada, pode reduzir as taxas de recusa, promovendo uma prática mais segura e eficaz na realização de exames de imagem.

Este trabalho pode contribuir para o desenvolvimento de protocolos de orientação ao paciente e treinamento das equipes de saúde, aumentando a segurança e confiança dos pacientes e melhorando a prática clínica.

REFERÊNCIAS

- American College of Radiology (US), Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on contrast media. ver. 10.3. Reston (VA): ACR; 2023. Disponível em: https://www.acr.org/-/media/acr/files/clinical-resources/contrast_media.pdf. Acesso em: 06 mai. 2023
- Rutten, A., Prokop, M. Contrast agents in X-ray computed tomography and its applications in oncology. *Anticancer Agents Med Chem*. 2007. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/4054>. Acesso em: 06 mai 2023.
- Gruenewald, Leon D. et al. Diagnostic accuracy of quantitative dual-energy CT-based volumetric bone mineral density assessment for the prediction of osteoporosis-associated fractures. *European radiology*; volume 32,5; 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34713330/>. Acesso em: 07 mai 2023.
- Horný, M., Saindane, A. M., Duszak Jr, R. Clinical characteristics of most frequent use of iodinated contrast media for CT. *American Journal of Roentgenology*, volume 219,5. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35621339/>. Acesso em: 07 mai. 2023.
- BEATY, Andrew D.; LIEBERMAN, Philip L.; SLAVIN, Raymond G. Seafood Allergy and Radiocontrast Media: Are Physicians Propagating a Myth?. *The American Journal of medicine*, fev. 2008. 2, p. 158e1. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(07\)00842-X/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(07)00842-X/fulltext). Acesso em: 08 mai. 2023.
- Schabelman E, Witting M. The Relationship of Radiocontrast, Iodine, and Seafood Allergies: A Medical Myth Exposed. *The Journal of*

Emergency Medicine, Volume 39, Issue 5, 2010, Pages 701-707.
2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20045605/>.
Acesso em: 08 mai. 2023.

- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*, volume 175,3. 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2343107/>. Acesso em: 09 mai. 2023.

ANEXOS

ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Utilização de Contraste Iodado em Tomografia Computadorizada e Raios X I A.C.Camargo Cancer Center – Versão 31.12.2021.



A.C. Camargo
Cancer Center

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO – UTILIZAÇÃO DE CONTRASTE
IODADO EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E
RAIOS X

DADOS DO PACIENTE

DADOS DO PACIENTE

Nome:

Nome Social: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ CPF N°: _____ RG.: _____ CEP.: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

Contatos

—

Tels.: _____ Cels.: _____ Email: _____

DADOS DO RESPONSÁVEL LEGAL

Nome:

Nome Social: _____
Data de Nascimento: ____/____/____ CPF N°: _____ RG.: _____ CEP.: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

Endereço: _____

Contatos

Tels.: _____ Cels.: _____ E-mail: _____

DADOS DO MÉDICO

Nome: _____ CRM _____ Nº. _____

• DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO:

Dentro do contexto da prestação de serviços e relação existente entre hospital-médico e paciente, o objeto contratual engloba deveres correlatos para além da intervenção médica dirigida ao tratamento em si, dentre os quais o dever de informação. Portanto, fica previamente estabelecido que: a) cabe ao hospital/médico esclarecer ao paciente sobre os riscos do tratamento/procedimento, suas vantagens e desvantagens, as possíveis técnicas a serem empregadas, bem como a revelação quanto aos prognósticos e aos quadros clínico e cirúrgico; b) cabe ao Paciente autorizar sua submissão ao referido procedimento/tratamento, *finalidade para a qual serve o presente instrumento*.

Este Termo de Consentimento, assim, contém informações a respeito do procedimento que está sendo proposto para você pelo seu médico.

Em determinados tipos de exames, pode ser necessária a injeção de meio de contraste iodado. Embora raras, podem ocorrer reações alérgicas.

• RISCO(S) E EVENTUAL(AIS) CONSEQUÊNCIA(S):

O uso de contraste é seguro, porém já foram relatados em literatura casos de reações graves, podendo ocorrer risco de vida.

Embora raras, podem ocorrer reações alérgicas.

Os médicos e o pessoal técnico estão preparados para tratar tais reações.

- **CUIDADOS QUE O PACIENTE DEVE ADOTAR:**

3.1. ANTES DA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO:

Favor comunicar imediatamente desconfortos em qualquer momento da realização do exame, inclusive no local da injeção do contraste.

Em caso de reações alérgicas ou desconfortos inclusive no local da injeção do contraste, comunicar imediatamente os técnicos ou médicos em qualquer momento durante a realização do exame.

Qualquer dúvida será esclarecida pelo médico antes da realização do exame.

3.2. APÓS A REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO:

Caso os sintomas ou desconfortos surjam após realização do exame, procure o médico que realizou o procedimento, o seu médico ou o setor de Emergência do A.C. Camargo Cancer Center para orientar-se.

- **DÚVIDA(S) EM RELAÇÃO AO PROCEDIMENTO:**

- **ESCLARECIMENTO(S) MÉDICO:**

- **PARA SER PREENCHIDO PELO(A) PACIENTE E/OU RESPONSÁVEL LEGAL:**

- **Informação Nutricional:**

- - Qual a última refeição?
- - Qual horário da última refeição?

- **Segurança Clínica:**

- - Já utilizou contraste para exame radiológico administrado na veia? () Não () Sim

(Tomografia, Urografia, Arteriografia, Cateterismo cardíaco)

- - Se já utilizou, apresentou algum tipo de reação? () Não () Sim

Qual? _____

- Já apresentou algum tipo de alergia a iodo, medicamentos, alimentos, cosméticos ou outras substâncias?

() Não () Sim

Qual? _____

- - É portador de Asma Brônquica/Bronquite? () Não () Sim

Qual medicamento utiliza?

Quando foi a última crise?

- - Já teve algum problema de rim?

Qual? _____

- - É diabético? () Não () Sim

Qual medicação utiliza?

- - Faz uso da medicação Metformina? () Não () Sim

- - É cardíaco ou tem pressão alta? () Não () Sim

- - Tem suspeita de gravidez? () Não () Sim

- – Possui algum cateter para injeção de medicamento? () Não () Sim

QUESTIONÁRIO GERAL

- Motivo pelo qual está fazendo o exame:
- Qual a duração do problema?
- Principais sinais e sintomas?
- Tem algum problema de saúde – Qual? (Doenças crônicas ou câncer?)
- Onde?

VI. Há quanto tempo?

VII. Já fez alguma cirurgia? () Não () Sim

Qual?

VIII. Quando?

IX. É fumante? () Não () Sim

Há quanto tempo?

X. Já fez biópsia? () Não () Sim

Do que?

XI. Já fez:
() Radioterapia
() Quimioterapia

Quando?

XII. Outros exames como Raios-X, Tomografia, Ressonância Magnética e Ultrassom detectaram alguma alteração?

() Não
() Sim

Qual exame?

Qual região do corpo?

XIII. Trouxe exames anteriores?

☐ Não

☐ Sim

Qual?

☐ Tomografia

☐ Ressonância

☐ Ultra-som

☐ Med. Nuclear

☐ Raios-X

☐ Mamografia

Retidos?

☐ Tomografia

☐ Ressonância

☐ Ultra-som

☐ Med. Nuclear

☐ Raios-X

☐ Mamografia

Declarações

Eu, Paciente, ☐ representado(a) ☐ assistido(a) por meu Responsável Legal, consinto em realizar o procedimento de contraste iodado e declaro que:

Fui detalhadamente informado(a) sobre o procedimento ao qual serei submetido(a), o(s) objetivo(s) e a(s) justificativa(s) que fundamenta(m) sua realização;

Recebi informações acerca dos riscos, complicações, e da possibilidade de intercorrência(s) em relação à execução do procedimento;

Fui informado(a) dos cuidados que devo adotar antes e após a realização do procedimento;

Autorizo a realização de qualquer outro procedimento no caso de ocorrer situação imprevista que torne necessário cuidado diferente daquele inicialmente proposto, e declaro ciência de que a atuação da equipe médica do Hospital é pautada pelas disposições constitucionais e infraconstitucionais, o que implica o dever dos médicos de prestar assistência, evitando a morte, em nome do princípio da beneficência, o que significa dizer que os procedimentos necessários nesta hipótese são considerados como manobra de segurança clínica, logo, ato médico obrigatório, conforme preconizado

pelo Conselho Federal de Medicina - CFM e legislação civil e penal vigentes;

Foi dada a oportunidade de indicar e sanar todas as minhas dúvidas acerca da realização do exame;

Estou ciente da possibilidade de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade.

Para obter informações sobre como o A.C.Camargo Center trata e protege os seus dados pessoais, quais são os seus direitos e como você pode exercê-los, acesse a nossa Política de Privacidade, disponível no Portal de Privacidade da instituição (www.accamargo.org.br/privacidade). Você também pode entrar em contato conosco para tratar sobre assuntos relacionados aos seus dados pessoais por meio do Portal de Privacidade.

São Paulo, ____ de ____ de ____.

Paciente

Responsável Legal

Médico

ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



A.C. Camargo
Cancer Center

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PARTICIPANTE ou .RESPONSÁVEL LEGAL::

.....

DATA DA ASSINATURA: ____/____/____

II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Motivos para recusa do contraste iodado nos exames de Tomografia Computadorizada

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr^a Paula Nicole Vieira Barbosa

3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

- Murilo Augusto Maciel. Médico radiologista Imagem do Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente
- Paula Nicole Vieira Barbosa. Médica radiologista do Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente. Doutora em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente
- Juliana Del Monte, estudante de Medicina da Universidade Santo Amaro
- Leonardo Pinto Barbosa, estudante de Medicina da Universidade Santo Amaro

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:

27 meses

III - INFORMAÇÕES A (O) PARTICIPANTE

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Motivos para recusa do contraste iodado nos exames de Tomografia Computadorizada”, que será realizada no A.C. Camargo Cancer Center. Para tanto, será necessário que o (a) senhor (a) responda a algumas perguntas no setor de tomografia computadorizada, as quais serão feitas antes da realização do seu exame.

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA

VI – DESENHO DA PESQUISA

Neste estudo, conversaremos com os pacientes que não aceitarem a utilização de contraste iodado nos exames de tomografia computadorizada. Desejamos saber o porquê desta recusa, para que possamos informar melhor nossos pacientes no futuro a respeito de como funciona um exame com contraste, e quando este contraste não pode ser usado.

VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

O (A) senhor (a) será convidada a responder a algumas perguntas sobre o motivo de ter recusado a utilização do contraste no exame de tomografia. A sua participação não é obrigatória, e caso não deseje participar da pesquisa, não haverá qualquer tipo de prejuízo.

Caso decida por participar da pesquisa, será necessário que responda a

algumas perguntas, que serão feitas por um funcionário do hospital. O tempo total da entrevista será de aproximadamente 5 minutos. Você poderá se recusar a responder qualquer pergunta, caso se sinta desconfortável ou constrangido. Após responder às perguntas do estudo, você precisará assinar este documento, e então sua participação na pesquisa estará concluída.

VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO

O questionário poderá causar um sentimento de desconforto ou ansiedade frente às perguntas realizadas. Os pesquisadores estarão disponíveis para conversar e prestar apoio se necessários, frente a estas situações. A participação ou não no estudo não interferirá nos resultados, pois a leitura do exame será realizada por outra equipe, para que não haja nenhuma possibilidade de conflito de interesse.

IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

Após a conclusão da pesquisa, esperamos que os pacientes possam ser melhor orientados a respeito do uso do contraste nos exames de tomografia computadorizada.

X - CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade de suas informações será mantida e sua identidade será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e do Comitê de Ética em Pesquisa terão acesso aos registros. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. **TELEFONES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO: (011) 2189-5000 – ramais: 1042, entrar em contato com PAULA NICOLE BARBOSA**

XIII. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Esta pesquisa poderá ser interrompida durante a sua realização e após o aval do CEP da instituição, em casos onde: a) O pesquisador responsável decida que algum motivo ou situação possa por em risco a segurança do participante ou; b) O CEP julgue que o estudo esteja sendo conduzido de maneira eticamente inaceitável.

XIII. QUEM DEVO CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS:

Pesquisador Responsável: Dr(a). Paula Nicole Vieira Barbosa.
Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo.
Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramais 1042
Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu,

_____,
declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados:

ANEXO 3: Ficha de coleta de dados.

Data: _____

Idade: _____

Sexo: () Masculino () Feminino () Outro: _____

Grau de Instrução:

- () Ensino Fundamental incompleto () Ensino Fundamental completo
- () Ensino Médio incompleto () Ensino Médio completo
- () Ensino Superior incompleto () Ensino Superior completo
- () Pós-graduação

Motivo para recusa do contraste:

- () Reação adversa prévia ao contraste iodado

- Quando foi sua última reação ao contraste iodado?: __/__/

- () Reação alérgica ao Gadolínio

- () Medo / Ansiedade

- Motivo ou causa do medo/ansiedade: _____

- () Asma

- Data aproximada da última crise asmática: __/__/_____

- () Gravidez / lactação

- () Náuseas / vômitos

- Como ocorreu o quadro de náuseas / vômitos?

- () Prévio ao uso do contraste
- () Após o uso do contraste
- () Não relacionado
- () Outro: _____

- Você acredita que essa reação foi causada pelo contraste?

- () Sim () Não () Outro: _____

- () Cefaleia / tontura

- Como ocorreu o quadro de cefaleia/tontura?

- () Prévio ao uso do contraste
- () Após o uso do contraste
- () Não relacionado
- () Outro: _____

() Prurido / exantema / urticária

- Como surgiu?

- () Prévio ao uso do contraste
- () Após o uso do contraste
- () Não relacionado
- () Outro: _____

() Necessidade de internação hospitalar (Convulsões, arritmias graves, edema agudo de pulmão, choque, edema de glote / insuficiência respiratória, PCR)

- Como ocorreu?

- () Prévio ao uso do contraste
- () Após o uso do contraste
- () Não relacionado
- () Outro: _____

- Se houve, quando foi a última ocorrência?: __/__/____

() Alergia a camarão / frutos do mar

() Nefropatia (Doença renal)

- Qual alteração renal possui?

- () Rim único
- () Disfunção renal aguda
- () Insuficiência renal crônica
- () Diálise
- () Cálculos renais
- () Nefropatia obstrutiva
- () Outro: _____

() Reação alérgica a iodopolvidina/ Iodo

() Solicitação médica

() Acesso venoso difícil

() Não há necessidade de contraste

() Outras alergias

() Outros: _____

- Esclareça, se possível: _____

Obrigado por participar de nossa pesquisa!

Alguma sugestão, dúvida ou algo que gostaria de acrescentar a sua resposta? _____

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado Reganho de peso após Cirurgia Bariátrica realizado pelo(s) aluno(s) Isabelle Coze Geraldini está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Bernardo Mazzini Ketzer

Assinatura do Orientador do Trabalho



Isabelle Coze Geraldini

REGANHO DE PESO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

São Paulo

2024

REGANHO DE PESO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Santo Amaro –
UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Mazzini
Ketzer

São Paulo

2024

REGANHO DE PESO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Mazzini Ketzer

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Bernardo Mazzini Ketzer

Orientador

Profa. Ma. Clara Rodrigues

Avaliador

Prof. Dr. Igor Renato Louro Bruno de Abreu

Avaliador

Conceito Final

Isabelle Coze Geraldini, Bernardo Mazzini Ketzer. *Reganho de peso após cirurgia bariátrica*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O sobrepeso representa um problema global que progressivamente aumentou nas últimas décadas, aproximadamente 650 milhões de pessoas ao redor do mundo têm sobrepeso. Atualmente a cirurgia bariátrica é considerada o melhor tratamento para obesidade, associada a significativa perda de peso e diminuição do risco das comorbidades associadas. Atualmente a gastrectomia vertical é a abordagem cirúrgica mais comum. Demonstrou redução nas taxas de morbimortalidade, perda de peso durável e menos complexa tecnicamente. O reganho de peso após cirurgia bariátrica é uma preocupação frequente, visto que aproximadamente 30% dos pacientes podem recuperar cerca de 25% da perda total de peso. **METODOLOGIA:** O presente estudo trata-se de revisão de literatura, a base de dados utilizada foi PubMed, com artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Cirurgia bariátrica”, “Reganho de peso”, ligados ao operador booleano “and”. Sendo selecionados para leitura 71 estudos, e destes designados 15 para compor a revisão. Baseados nos critérios de inclusão e exclusão, sendo o primeiro, artigos que citavam cirurgia bariátrica e reganho de peso, disponíveis na íntegra, sendo selecionados revisão de literatura e sistemática, metanálise, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os fatores importantes para o reganho de peso ou perda de peso insuficiente são pacientes com idade elevada, sexo masculino, IMC elevado pré-operatório, distúrbios psiquiátricos (ansiedade, depressão) e com presença de comorbidades (DM2, hipertensão, apneia obstrutiva do sono). Na metanálise analisada, a depressão após a cirurgia foi associada ao reganho de peso, distúrbios alimentares e pior qualidade de vida, esses resultados reforçam a grande associação entre obesidade e manifestações depressivas. A perda de peso insuficiente foi associada com alimentação impulsiva, distúrbios alimentares e depressão. Contudo, após o período de platô da perda de peso exige que os pacientes adotem medidas restritivas, modificações comportamentais e nutricionais a longo prazo. O artigo analisado por Noria et al. com 300 pacientes submetidos ao RYGB durante o acompanhamento durante sete anos identificou que 37% dos pacientes tiveram reganho de peso significativo. Outro estudo prospectivo de coorte com 1406 pacientes submetidos a RYGB, a média de reganho de peso foi de 5.7% após um ano quando atingido o peso nadir, com aumento de 10.1% no segundo ano, seguido por 12.9% após três anos, 14.2% após quatro anos, e 15% após cinco anos. O mesmo estudo demonstrou que a incidência de reganho de peso $\geq 10\%$ foi de 23%, 51%, 64%, 69% e 72% entre um e cinco anos respectivamente. Outra revisão sistemática observou que mais de 76% dos pacientes submetidos a gastrectomia vertical tiveram reganho de peso significativo em seis anos após a cirurgia. É possível concluir que a cirurgia bariátrica é o principal tratamento para obesidade, contudo, para manter os benefícios do procedimento é de suma importância o acompanhamento multidisciplinar (equipe médica, psicólogos, nutricionistas, educadores físicos). Ademais, a identificação de fatores preditores para reganho de peso ou perda de peso insuficiente é essencial para

rastrear pacientes de maior risco para essas condições, com possibilidade de oferecer mais acesso a recursos e acompanhamento adequado.

Palavras-chave: Cirurgia. Cirurgia bariátrica. Reganho de peso.

ABSTRACT

BACKGROUND: Obesity represents a global problem that has progressively increased in the last decades, approximately 650 million people around the world are obese. Currently, bariatric surgery is considered the greatest treatment for obesity, associated with significant weight loss and reduces risk of associated comorbidities. Currently, sleeve gastrectomy is the most common surgical approach. It demonstrated a reduction in morbidity and mortality rates, durable weight loss and was technically less complex. Weight regain after bariatric surgery is a frequent concern, as approximately 1 / 3 of patients can regain around 25% of their total weight loss. **METHODOLOGY:** Literature review, the database used was PubMed, with articles published in the last 5 years (2018-2023), using the Health Sciences Descriptors (DeCS): “Bariatric surgery”, “Weight regain”, linked to the boolean operator “and”. Therefore, 71 studies were selected for reading, and 15 of these were designated to compose the review. Based on the inclusion and exclusion criteria, the first one, articles that cited bariatric surgery and weight regain, with full text available, literature and systematic reviews, meta-analysis, clinical trials and randomized clinical trials being selected. And finally, articles that do not mention weight regain after bariatric surgery and do not cite bariatric surgery were excluded. **RESULTS AND DISCUSSION:** Important factors for weight regain or insufficient weight loss are patients with advanced age, male gender, high preoperative BMI, psychiatric disorders (anxiety, depression) and presence of comorbidities (DM2, hypertension, obstructive sleep apnea). In the meta-analysis analyzed, depression after surgery was associated with weight regain, eating disorders and worse quality of life, these results reinforce the strong association between obesity and depressive manifestations. Insufficient weight loss was associated with impulsive eating, eating disorders and depression. However, after the weight loss plateau period, patients are required to adopt restrictive measures, behavioral and nutritional modifications in the long term. The article analyzed by Noria et al. with 300 patients undergoing RYGB during the seven-year follow-up identified that 37% of patients had significant weight regain. Another prospective cohort study of 1406 patients undergoing RYGB showed that the mean weight regain was 5.7% after one year when the nadir weight was reached, with an increase of 10.1% in the second year, followed by 12.9% after three years, 14.2% after four years, and 15% after five years. The same study demonstrated that the incidence of weight regain $\geq 10\%$ was 23%, 51%, 64%, 69%, and 72% between one and five years, respectively. Another systematic review observed that more than 76% of patients undergoing sleeve gastrectomy had significant weight regain within six years after surgery. **CONCLUSION:** It is possible to conclude that bariatric surgery is the main treatment for obesity, however, to maintain the benefits of the procedure, multidisciplinary monitoring is extremely important. Furthermore, identifying predictive factors for weight gain or insufficient weight

loss is essential to screen patients at higher risk for these conditions, with the possibility of offering greater access to adequate resources and follow-up.

Keywords: Surgery. Bariatric surgery. Weight regain.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA.....	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
REFERÊNCIAS	32

REGANHO DE PESO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

WEIGHT REGAIN AFTER BARIATRIC SURGERY

GERALDINI, Isabelle Coze ¹

KETZER, Bernardo Mazzini ²

RESUMO

O sobrepeso representa um problema global que progressivamente aumentou nas últimas décadas, aproximadamente 650 milhões de pessoas ao redor do mundo têm sobrepeso. Atualmente a cirurgia bariátrica é considerada o melhor tratamento para obesidade, associada a significativa perda de peso e diminuição do risco das comorbidades associadas. Atualmente a gastrectomia vertical é a abordagem cirúrgica mais comum. Demonstrou redução nas taxas de morbimortalidade, perda de peso durável e menos complexa tecnicamente. O reganho de peso após cirurgia bariátrica é uma preocupação frequente, visto que aproximadamente 30% dos pacientes podem recuperar cerca de 25% da perda total de peso. O presente estudo trata-se de revisão de literatura, a base de dados utilizada foi PubMed, com artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Cirurgia bariátrica”, “Reganho de peso”, ligados ao operador booleano “and”. Sendo selecionados para leitura 71 estudos, e destes designados 15 para compor a revisão. Baseados nos critérios de inclusão e exclusão, sendo o primeiro, artigos que citavam cirurgia bariátrica e reganho de peso, disponíveis na íntegra, sendo selecionados revisão de literatura e sistemática, metanálise, ensaios clínicos e

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. geraldiniisabelle@gmail.com

² Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – ketzerbm@gmail.com

ensaios clínicos randomizados. Os fatores importantes para o reganho de peso ou perda de peso insuficiente são pacientes com idade elevada, sexo masculino, IMC elevado pré-operatório, distúrbios psiquiátricos (ansiedade, depressão) e com presença de comorbidades (DM2, hipertensão, apneia obstrutiva do sono). Na metanálise analisada, a depressão após a cirurgia foi associada ao reganho de peso, desordens alimentares e pior qualidade de vida, esses resultados reforçam a grande associação entre obesidade e manifestações depressivas. A perda de peso insuficiente foi associada com alimentação impulsiva, distúrbios alimentares e depressão. Contudo, após o período de platô da perda de peso exige que os pacientes adotem medidas restritivas, modificações comportamentais e nutricionais a longo prazo. O artigo analisado por Noria et al. com 300 pacientes submetidos ao RYGB durante o acompanhamento durante sete anos identificou que 37% dos pacientes tiveram reganho de peso significativo. Outro estudo prospectivo de coorte com 1406 pacientes submetidos a RYGB, a média de reganho de peso foi de 5.7% após um ano quando atingido o peso nadir, com aumento de 10.1% no segundo ano, seguido por 12.9% após três anos, 14.2% após quatro anos, e 15% após cinco anos. O mesmo estudo demonstrou que a incidência de reganho de peso $\geq 10\%$ foi de 23%, 51%, 64%, 69% e 72% entre um e cinco anos respectivamente. Outra revisão sistemática observou que mais de 76% dos pacientes submetidos a gastrectomia vertical tiveram reganho de peso significativa em seis anos após a cirurgia. É possível concluir que a cirurgia bariátrica é o principal tratamento para obesidade, contudo, para manter os benefícios do procedimento é de suma importância o acompanhamento multidisciplinar (equipe medica, psicólogos, nutricionistas, educadores físicos). Ademais, a identificação de fatores preditores para reganho de peso ou perda de peso insuficiente é essencial para rastrear pacientes de maior risco para essas condições, com possibilidade de oferecer mais acesso a recursos e acompanhamento adequado.

Palavras-chave: Cirurgia. Cirurgia bariátrica. Reganho de peso.

ABSTRACT

Obesity represents a global problem that has progressively increased in the last decades, approximately 650 million people around the world are obese. Currently, bariatric surgery is considered the greatest treatment for obesity, associated with significant weight loss and reduces risk of associated comorbidities. Currently, sleeve gastrectomy is the most common surgical approach. It demonstrated a reduction in morbidity and mortality rates, durable weight loss and was technically less complex. Weight regain after bariatric surgery is a frequent concern, as approximately 30% of patients can regain around 25% of their total weight loss. The present study is a literature review, the database used was PubMed, with articles published in the last 5 years (2018-2023), using the Health Sciences Descriptors (DeCS): "Bariatric surgery", "Weight regain", linked to the boolean operator "and". Therefore, 71 studies were

selected for reading, and 15 of these were designated to compose the review. Based on the inclusion and exclusion criteria, the first one, articles that cited bariatric surgery and weight regain, with full text available, literature and systematic reviews, meta-analysis, clinical trials and randomized clinical trials being selected. And finally, articles that do not mention weight regain after bariatric surgery and do not cite bariatric surgery were excluded. Important factors for weight regain or insufficient weight loss are patients with advanced age, male gender, high preoperative BMI, psychiatric disorders (anxiety, depression) and presence of comorbidities (DM2, hypertension, obstructive sleep apnea). In the meta-analysis analyzed, depression after surgery was associated with weight regain, eating disorders and worse quality of life, these results reinforce the strong association between obesity and depressive manifestations. Insufficient weight loss was associated with impulsive eating, eating disorders and depression. However, after the weight loss plateau period, patients are required to adopt restrictive measures, behavioral and nutritional modifications in the long term. The article analyzed by Noria et al. with 300 patients undergoing RYGB during the seven-year follow-up identified that 37% of patients had significant weight regain. Another prospective cohort study of 1406 patients undergoing RYGB showed that the mean weight regain was 5.7% after one year when the nadir weight was reached, with an increase of 10.1% in the second year, followed by 12.9% after three years, 14.2% after four years, and 15% after five years. The same study demonstrated that the incidence of weight regain $\geq 10\%$ was 23%, 51%, 64%, 69%, and 72% between one and five years, respectively. Another systematic review observed that more than 76% of patients undergoing sleeve gastrectomy had significant weight regain within six years after surgery. It is possible to conclude that bariatric surgery is the main treatment for obesity, however, to maintain the benefits of the procedure, multidisciplinary monitoring is extremely important. Furthermore, identifying predictive factors for weight gain or insufficient weight loss is essential to screen patients at higher risk for these conditions, with the possibility of offering greater access to adequate resources and follow-up.

Keywords: Surgery. Bariatric surgery. Weight regain.

1 INTRODUÇÃO

O sobrepeso representa um problema global que aumentou progressivamente nas últimas décadas, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) aproximadamente 650 milhões de pessoas ao redor do mundo são obesas ^{2,4}, e cerca de 4 milhões morrem por ano em decorrência de sobrepeso ou obesidade ². São realizadas cerca de 600.000 cirurgias bariátricas por ano no mundo ¹¹.

No Brasil, a prevalência da obesidade duplicou entre os anos de 2008 e 2019, de 12,5% para 25,9%, respectivamente. A estimativa para 2030 sugere que, três em cada dez adultos terá sobrepeso. As projeções estimam que, será

gasto aproximadamente 2.6 bilhões de dólares em custos federais diretamente relacionados ao câncer no país, e destes, 62.8 milhões (2,4%) serão destinados a cânceres relacionados ao excesso de peso. O estudo sugere que com a redução de peso da população, ocorra diminuição de gastos federais em 2040 diretamente relacionados ao câncer, variando de 10.3 a 26.6 milhões de dólares¹⁵.

Atualmente a cirurgia bariátrica é considerada o melhor tratamento para o sobrepeso, foi associada a significativa perda de peso, e consequentemente a possível remissão e diminuição do risco das comorbidades associadas, como diabetes, síndrome metabólica, infertilidade, câncer, doenças respiratórias e a diminuição de complicações cardiovasculares ^{1,2,3,5}.

Com o passar dos anos foram desenvolvidas e descritas diversas técnicas cirúrgicas, como, gastrectomia vertical (Sleeve), Gastroplastia em Y de Roux (By-pass gástrico, RYGB), Bypass gástrico com uma anastomose (OAGB), Anastomose única em bypass duodenoileal com gastrectomia vertical (SADI-S), desvio biliopancreático (BPD) com ou sem desvio duodenal (DS) ².

A técnica Bypass em Y de Roux criada por Manson e Ito, foi considerada durante anos o padrão ouro de tratamento para o sobrepeso. Era a técnica de escolha em aproximadamente 45% dos procedimentos ao redor do mundo. Os principais benefícios associados eram a redução da morbimortalidade perioperatória, perda de peso eficiente, melhora de doenças associadas ao sobrepeso e por fim, a durabilidade da redução de peso ¹³. Os principais mecanismos que contribuem para o resultado adequado são, restrição de ingesta calórica devido a menor área gástrica, leves problemas absorptivos e mudanças hormonais (redução da produção de grelina, secreção mais precoce do peptídeo YY e mudanças nos níveis de incretinas, como a GLP 1) ¹³.

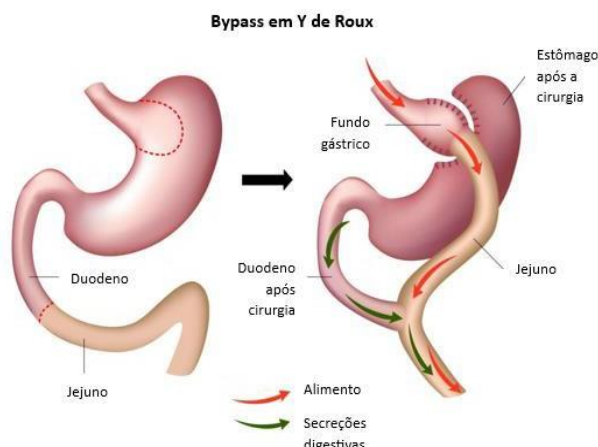


Figura 1 - Bypass gástrico em Y - Roux

Atualmente a gastrectomia vertical é a abordagem cirúrgica mais comum. Demonstrou redução nas taxas de morbimortalidade, perda de peso durável e menos complexa tecnicamente ^{6,7}. Contudo, algumas potenciais complicações foram associadas, como por exemplo, Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), perda de peso insuficiente (perda de peso menor que 50% do peso em excesso, 18 meses após a cirurgia bariátrica) ⁹ e reganho de peso (ganho de peso progressivo após perda de peso suficiente), que nos primeiros dois anos é cerca de 5,7% e se eleva para 75,6% após 6 anos ^{6,7}. As complicações previamente citadas foram associadas a cirurgia revisional para gastrectomia vertical. A cirurgia revisional pode apresentar maiores taxas de complicação e mortalidade, quando comparada à primeira cirurgia ⁷.

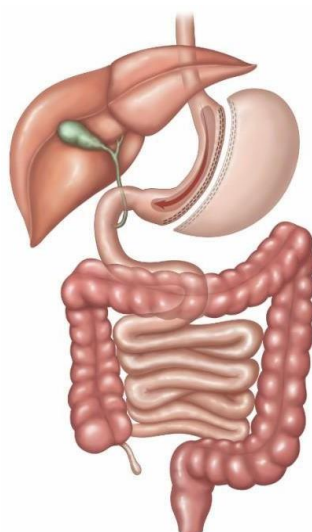


Figura 2 - Gastrectomia Vertical

O reganho de peso após cirurgia bariátrica é uma preocupação frequente, visto que aproximadamente $\frac{1}{3}$ dos pacientes podem recuperar cerca de 25% da perda total de peso, e com isso possivelmente ocorrerá recidiva das doenças associadas ao sobrepeso e redução na qualidade de vida do paciente. É importante ressaltar que todos os tipos de cirurgia bariátrica terão taxas de recidiva, seja pela técnica escolhida, ou por fatores intrínsecos ao paciente ⁷.

A perda de peso adequada é considerada 50% ou mais do peso em excesso, sendo que esse último é definido como o peso ideal subtraído do peso pré-operatório ^{1,10}.

Inúmeros fatores foram propostos para contribuição no reganho de peso após a cirurgia, sendo eles, estilo de vida, dieta, comportamento, fatores genéticos e metabólicos, tipo de cirurgia realizada e fatores anatômicos ¹.

As possíveis falhas de procedimento que podem ocorrer são, fístula gastro-gástrica, dilatação do fundo gástrico, aumento da bolsa gástrica, que podem resultar em reganho de peso. As causas mais frequentes são mal adaptação a alimentação (compulsão alimentar, transtorno alimentar), não cumprimento das recomendações dietéticas, retorno para hábitos alimentares prévios, sedentarismo, mecanismo fisiológico compensatório (mudanças hormonais que regulam a favor da ingestão de alimentos e necessidade de ganho energético). Além disso, transtornos psiquiátricos, especialmente a depressão, são considerados também como uma possível causa de falha no tratamento ¹¹.

As diretrizes de prática clínica para pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, reforçam a importância do acompanhamento multidisciplinar no cuidado do paciente, incluindo, aconselhamento dietético e atividade física perioperatório, suporte de estilo de vida a longo prazo e manejo clínico. As diretrizes nutricionais recomendam ingestão regular de alimentos com calorias adequadas, além de proteínas, fibras e consumo reduzido de açúcares. Além disso, é esperado que a prática de atividade física após o procedimento aumente o consumo diário de calorias, mantenha a massa e a função muscular e também melhore a função cardiovascular ¹⁴. Segundo a Organização Mundial da Saúde 2020 (OMS), as recomendações são, 150-300 minutos de atividade física de intensidade moderada, 75-150 minutos de atividade física de intensidade

vigorosa ou uma combinação equivalente de atividade física aeróbica semanal de intensidade moderada e vigorosa e atividade regular de fortalecimento muscular são recomendados para promoção de saúde ¹⁴.

A cirurgia bariátrica atualmente é considerada um dos melhores métodos de intervenção para o sobrepeso, reduzindo morbididades associadas, melhora da qualidade de vida e a longo prazo resulta na queda de mortalidade. Contudo, o reganho de peso após a cirurgia restabelece o risco de desenvolvimento de doenças associadas ao sobrepeso, além da redução da qualidade de vida. Dessa forma o conhecimento dos fatores de risco pelos profissionais de saúde é essencial para orientação adequada dos pacientes. Este estudo tem como objetivo identificar e relacionar os principais fatores que contribuem para o reganho de peso após a cirurgia bariátrica.

2 METODOLOGIA

Revisão de literatura, a base de dados utilizada foi PubMed, com artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Cirurgia bariátrica”, “Reganho de peso”, ligados ao operador booleano “and”. Sendo selecionados para leitura 71 estudos, e destes designados 15 para compor a revisão. Baseados nos critérios de inclusão e exclusão, sendo, artigos que citavam cirurgia bariátrica e reganho de peso, disponíveis na íntegra, sendo selecionados revisão de literatura e sistemática, metanálise, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados. E por fim excluídos, artigos que não abordem a temática pesquisada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Autor	Objetivo	Ano de publicação	Método de pesquisa dos estudos	Resultados / Discussão	Conclusão
Athanasiadis et al.	Verificar incidência e fatores de risco do reganho de peso	2021	Revisão sistemática	A análise de 32 estudos incluindo 7391 pacientes após RYGB e 5872 pacientes após gastrectomia Sleeve, aproximadamente 17,6% tiveram reganho de peso $\geq 10\%$. Os principais fatores de risco relacionados ao reganho de peso são: diâmetro da bolsa gástrica, volume gástrico após a cirurgia, ansiedade, tempo pós cirúrgico, consumo de doces, tamanho da porção, compulsão alimentar, genética. Enquanto o GLP-1 pós-prandial foi associado à vontade de mudar hábitos de vida e atividade física, autoestima, suporte social, consumo de zinco e frutas, HDL e qualidade de vida.	Pelo menos 1 em cada 6 pacientes após a cirurgia apresentaram reganho de peso $\geq 10\%$. A revisão identificou diversos fatores que podem ser utilizados para aconselhar no pré-operatório e adequar estratégias pós-operatórias que minimizem o risco de reganho de peso.
Chierici et al.	Identificar qual o melhor procedimento revisional após primeira abordagem cirúrgica	2022	Revisão sistemática e on metanálise	A derivação biliopancreática com switch duodenal garante os melhores resultados para perda de peso (1-3 anos de 12,38% e 28,42%), seguido por anastomose única bypass duodenoileal (9,24% e 19,13%), bypass gástrico com uma anastomose	Considerando os resultados observados, a anastomose única em bypass duodenoileal com gastrectomia vertical (SADI-S) e bypass gástrico com

				(7,16% e 13,1%) e por fim, bypass em Y de Roux (4,68% e 7,3%), quando comparadas a reabordagem por gastrectomia Sleeve. As técnicas switch duodenal e bypass em Y de Roux são associadas a maior morbidade tardia, quando comparadas a cirurgia revisional por gastrectomia Sleeve. Os pacientes submetidos à derivação duodenoileal apresentam menor risco de reganho de peso quando comparado àqueles submetidos a cirurgia revisional por gastrectomia Sleeve (que é a mais realizada).	uma anastomose são os principais procedimentos realizados após falha cirúrgica, devido a curto resultados satisfatórios a médio e longo prazo.
Kermansaravi et al.	Definir o papel do bypass gástrico com uma anastomose, após procedimentos restritivos (banda gástrica laparoscópica, gastrectomia vertical laparoscópica, gastroplastia vertical com banda)	2020	Método PRISMA	Os estudos analisados totalizaram 1771 pacientes, em que o IMC inicial era de 45,70 kg/m ² , e diminuiu para 31,52 (após 1 ano), 31,40 (após 3 anos) e 30,54 (após 5 anos) após a cirurgia revisional (bypass gástrico com uma anastomose e mini bypass gástrico). Com relação ao diabetes tipo 2, nos primeiros 5 anos ocorreu remissão entre 65-78% dos pacientes, em alguns estudos esse resultado alcançou 100% de remissão, após cirurgia bypass gástrico com uma anastomose e mini bypass gástrico. Os dados sobre melhora de outras	O bypass gástrico com uma anastomose e o mini bypass gástrico como procedimentos revisionais após cirurgia bariátrica são efetivos, e o índice de remissão de doenças relacionadas à obesidade é satisfatório, e as complicações pós-operatórias são comparáveis às da cirurgia primária.

				comorbidades, como, hipertensão variam de, 58-94% 5 anos após a cirurgia.	
Alyahya et al.	Demonstrar a prevalência de sintomas depressivos e seus efeitos a curto e longo prazo na cirurgia bariátrica	2022	Revisão sistemática e metanálise	A prevalência de depressão após cirurgia bariátrica foi de 15.3% ($p < 0,001$) podendo ser severa, moderada ou depressão mínima, que acometeu 1,9%, 5,1% e 64,9% respectivamente. A depressão é relacionada ao ganho de peso, distúrbios alimentares e piora na qualidade de vida.	A prevalência de depressão após a cirurgia bariátrica é alta, e é associada com ganho de peso, distúrbios alimentares e qualidade de vida prejudicada. A identificação desses fatores de risco é importante para identificar os pacientes mais vulneráveis.
Zarshenas et al.	Analisar a relação entre a cirurgia bariátrica e a qualidade da dieta por pelo menos um ano após a cirurgia	2020	Revisão sistemática	A maioria dos estudos analisados demonstraram redução na ingestão calórica após cirurgia, além de ingestão inadequada de micronutrientes e proteína, e excesso de ingestão de gorduras. As análises demonstraram desequilíbrios nutricionais, adesão insuficiente a suplementação multivitamínica e mineral, além de acompanhamento limitado dos pacientes.	As evidências atuais sugerem que apesar de reduzir a ingestão calórica, a cirurgia bariátrica pode resultar em dietas não balanceadas, ingestão inadequada de micronutrientes, proteínas e ingestão excessiva de gordura. A má aderência dos pacientes a suplementação de

					vitaminas e minerais pode contribuir para deficiências nutricionais e reganho de peso.
Matar et al.	Apurar a segurança, eficácia e resultados da conversão de gastrectomia vertical para bypass em Y de Roux	2021	Revisão sistemática e metanálise	Os estudos analisados demonstraram que a taxa de conversão cirúrgica devido a DRGE foi de 30.4%, comparado a 52% devido a perda de peso insuficiente ou reganho de peso. A linha de base do IMC considerada foi de 38.5 kg/m ² , e após um ano foi de 32.1 kg/m ² . A porcentagem de perda de peso total após um ano foi de 22.8%. O índice de complicação até 30 dias era de 16.4%, e após 30 dias foi de 11.4%.	O estudo demonstrou que a conversão da gastrectomia Sleeve para RYGB tem perda de peso eficiente e potencial resolução dos sintomas de refluxo gastroesofágico.
Clapp et al.	Analisar a taxa de cirurgia revisional e recidiva de peso após gastrectomia vertical	2018	Metanálise	Após 7 anos ou mais da cirurgia a taxa estimada de reganho de peso era de 27.8%, com uma variação de 14% a 37%. A taxa total estimada para cirurgia revisional foi de 19.9%. Se dividiu em 13.1% devido ao reganho de peso, e 2.9% devido a DRGE.	Baseado os dados, os cirurgiões bariátricos devem estar atentos aos desfechos da gastrectomia sleeve a longo prazo, especialmente em relação a revisões e ao reganho de peso.

Robinson et al.	Examinar a eficácia das tecnologias no auxílio de pacientes submetidos a cirurgias eletivas para mudar seus hábitos de saúde	2021	Revisão sistemática	Três fatores foram identificados como eficazes para apoiar a mudança de comportamento de saúde em populações cirúrgicas eletivas: fornecimento de tecnologia digital, implementação e sustentação teórica. Seis de oito estudos que se referiram a teorias de mudança de comportamento observaram melhorias significativas no comportamento de saúde relacionadas com a redução do ganho de peso e melhores escolhas do estilo de vida para atividade física e dieta.	Os recursos digitais podem ter eficácia na mudança comportamental em pacientes submetidos a cirurgias eletivas.
El Ansari et al.	Analisar as definições, prevalência, causas, preditores pré-operatórios, prevenção e estratégias de manejo para ganho de peso e perda insuficiente após cirurgia bariátrica	2021	Revisão de escopo	Os estudos analisados acerca da definição, prevalência, mecanismos, significância clínica, preditores pré-operatórios, tratamento preventivo e abordagem comportamental, farmacológica e manejo cirúrgico para ganho de peso e perda de peso insuficiente. Existem muitas definições para ganho de peso, porém, menos para perda insuficiente de peso, resultando em inconsistências na prevalência relatada destas duas condições. Os mecanismos e preditores pré-operatórios que contribuem para ganho de peso são complexos e multifatoriais.	Existe a necessidade de mais estudos acerca das incertezas atuais para se obter uma melhor base de evidências no aconselhamento e seleção dos pacientes, que leve a melhores resultados.

Istfan NW et al.	Apresentar uma abordagem prática de reconhecimento do reganho de peso, na população que realizou cirurgia bariátrica	2020	Revisão de literatura	De acordo com o algoritmo desenvolvido nesse artigo, o reganho de peso pode ser classificado em: leve, moderado ou rápido, sendo de 0.2% até <0.5%, 0.5% a 1% e mais que 1% do menor peso atingido em 30 dias, respectivamente. As opções de tratamento incluem, aconselhamento dietético, uso de medicamentos antiobesidade e cirurgia revisional. O caso apresentado foi para demonstrar a importância de identificar a tempo o reganho de peso, assim como a colaboração entre a equipe multidisciplinar.	A abordagem citada no artigo enfatiza a importância do acompanhamento a longo prazo para todos os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.
Noria SF et al.	Resumir a prevalência, preditores e causas do reganho de peso	2023	Revisão de literatura	Em um estudo com 300 pacientes RYGB, 37% tiveram reganho de peso significativo durante o acompanhamento de 7 anos (usando a definição de aumento $\geq 25\%$ do peso nadir - menor peso no pós-operatório). Outra revisão sistemática revelou que aproximadamente 76% dos pacientes que realizaram SG tiveram reganho de peso em 6 anos. No estudo de Coorte com 1406 que realizaram RYGB, revelou que o reganho de peso foi de 5,7% após um ano do peso nadir, seguido de 10,1% após 2 anos, 12,9% em 3 anos, 14,2% em 4 anos e 15% após 5 anos. Sendo que a maior	As maiores causas de reganho de peso estão associadas a maior ingestão calórica após a cirurgia devido ao aumento do apetite, alimentação desregulada ou mal adaptada, atividade física inadequada e estresses psicossociais. O reganho de peso está associado ao aparecimento de comorbidades previamente controladas

				mudança ocorreu 2 anos após atingir o peso nadir. No mesmo estudo, a incidência de reganho de peso foi de 23%, 51%, 64%, 69% e 72% após 1 a 5 anos, respectivamente. O comportamento de “petiscar comida” pode estar presente em 17 a 47% dos pacientes, e foi associado ao reganho de peso em diversos estudos. Diversas revisões sistemáticas e meta-análise revelaram que fatores cognitivos - comportamentais, nutricional, fisiológico e estilo de vida não demonstraram efeito na perda de peso pós-operatória.	(diabetes tipo 2, hipertensão, entre outros). As medidas comportamentais e de estilo de vida não demonstraram eficácia. Cirurgias revisionais podem ser efetivas em alguns casos, porém foram associadas a maiores taxas de complicação quando comparadas à primeira cirurgia.

Alexandrou A et al.	Resumir os dados e as opções disponíveis de cirurgia para tratamento de pacientes com perda insatisfatória de peso, ou reganho de peso após bypass gástrico em Y de Roux	2022	Revisão de literatura	O excesso de perda de peso alcançado na cirurgia DRYGBP tipo I é de 61-90% em um ano, e após cinco anos permanece entre 68-85%. Contudo, a cirurgia apresenta alto índice de morbidade no quesito nutricional, a desnutrição de proteínas e calorias ocorre em 8-31% dos pacientes, e a administração de nutrição parenteral total (NPT) foi necessária para 14-21% dos pacientes. A cirurgia DRYGBP tipo II apresentou melhores resultados, apesar da perda de peso ser mais lenta e menos evidente, porém a absorção de calorias e proteínas na alça intestinal alongada mantém melhores parâmetros nutricionais a curto e longo-prazo. A perda de excesso de peso foi de 48% no primeiro ano, todavia mal-nutrição ou necessidade de TPN foi inferior a 7%, e a necessidade de revisão menor que 6%. Outro procedimento existente é a conversão para BPD-DS (derivação biliopancreática com duodenal switch), que é a ferramenta mais eficaz para pacientes super obesos, contudo, foi associada a altas taxas de morbi-mortalidade, além de problemas	Os dados sugerem que os procedimentos endoscópicos não apresentam perda de peso significativa a curto e longo prazo em pacientes com reganho de peso após realização de bypass gástrico. A conversão de bypass gástrico em Y de Roux para derivação biliopancreática com duodenal switch apresenta os melhores resultados. A reposição da anastomose jejuno-jejunal demonstra ser melhor a longo prazo nutricionalmente, sem comprometer significativamente a perda de peso e também por ser considerada segura.

				nutricionais devido à má-absorção, sendo necessárias hospitalizações frequentes e cirurgias revisionais para avaliação. Esse procedimento pode ser uma opção para pacientes que já foram submetidos ao RYGBP e não tiveram perda de peso suficiente.	

Cho YH et al.	Fornecer informações sobre a trajetória do peso após a cirurgia bariátrica metabólica, as definições de reganho de peso pós-operatório, fatores que contribuem para o reganho de peso após a cirurgia e estratégias para prevenir reganho de peso após LSG (Sleeve gástrico) ou bypass em Y de Roux.	2023	Revisão de literatura	O acompanhamento a longo prazo regular acompanhado por uma equipe multidisciplinar são importantes pois o reganho de peso é multifatorial. Embora sejam sugeridas intervenções no estilo de vida principalmente atividade física, psicológicas e comportamentais são necessários mais estudos que avaliem os métodos de intervenção e a eficácia da prevenção de reganho de peso.	São necessários mais estudos acerca dos métodos e efetividade da prevenção do reganho de peso. As drogas antiobesidade podem ser utilizadas para prevenir o reganho de peso após a cirurgia, porém são necessárias mais pesquisas para determinar a duração, e o tipo de droga utilizada para prevenir o reganho de peso.

Rezende LFM et al.	Quantificar o impacto econômico do câncer associado ao excesso de peso e o potencial de redução de custos direcionados ao câncer baseado na diminuição do IMC da população.	20 22	Metodologia de custeio top-down e modelo de macrossimulação	Em 2030, 2.4%, ou seja, 62.8 milhões de dólares podem estar direcionados aos cuidados diretos para pacientes com câncer associados ao excesso de peso. O estudo projetou uma economia de aproximadamente 10.3 a 26.6 milhões de dólares em 2040, a partir da redução da prevalência do excesso de peso em 2030.	O excesso de peso poderá ser responsável por até 2,4% ou US\$ 62,8 milhões em custos federais relacionados ao câncer em 2030. Potenciais economias foram projetadas caso ocorra redução no IMC da população, aproximadamente US\$ 10,3 a 24,2 milhões em 2040, e essas descobertas podem auxiliar em políticas públicas para reduzir o IMC da população e estratégias de prevenção do câncer no Brasil.

Os procedimentos de cirurgia bariátrica estão associados com diversas melhorias clínicas como a redução de peso, remissão de comorbidades associadas ao reganho de peso e aumento da expectativa de vida. Além disso, influencia nos aspectos físicos e mentais como, atividades diárias, relações sociais, imagem corporal, comportamento alimentar e saúde mental ⁴.

Este estudo evidenciou que um em cada cinco pacientes submetidos a cirurgia bariátrica tem depressão no intervalo de até três anos após o procedimento. A proporção de pacientes com risco de desenvolver depressão mínima após a cirurgia foi cerca de 50% dos pacientes interessados ⁴. Os achados no estudo de Courcoulas et al., citados pelo autor, relatou diminuição da depressão leve de 28% para 9.8% seis meses após a cirurgia, seguido de um crescimento de 12.2% e 15.6% no segundo e terceiro ano após a cirurgia, respectivamente. A curto prazo as manifestações depressivas após a cirurgia podem não influenciar significativamente no reganho de peso, já que a redução inicial é relacionada principalmente as mudanças metabólicas induzidas pela cirurgia e não pelos comportamentos ou fatores psicológicos ⁴.

O primeiro ano após o procedimento apresenta rápida perda de peso, isso gera sensação de recompensa para o paciente. Contudo, após esse período o platô da perda de peso exige que os pacientes adotem medidas restritivas, modificações comportamentais e nutricionais a longo prazo ^{4,5}. O estudo cita que o excesso de pele decorrente da perda de peso pode causar insatisfação no paciente, acompanhada ainda por expectativas irreais a respeito da rápida perda de peso e contorno corporal, fato que implica em maior estresse para o mesmo. Os pacientes com maior risco de desenvolver depressão devem ter acompanhamento regular, podendo melhorar a efetividade cirúrgica, ampliar a redução de peso e melhorar a qualidade de vida a longo-prazo ^{4,10}.

De acordo com o autor, é de suma importância a identificação dos fatores associados a perda de peso insuficiente a longo prazo em pacientes que procuram pela cirurgia, à medida que minimiza o risco de cirurgia revisional, desordens psicológicas e custos associados ao peso abaixo do ideal. Pacientes com idade elevada, sexo masculino, IMC elevado pré-operatório, distúrbios psiquiátricos (ansiedade, depressão) ¹⁰ e com presença de comorbidades (DM2, hipertensão, apneia obstrutiva do sono), apresentam importantes preditores para

o reganho de peso ou perda de peso insuficiente ⁹. Nessa metanálise, a depressão após a cirurgia foi associada ao reganho de peso, desordens alimentares e pior qualidade de vida, esses resultados reforçam a grande associação entre obesidade e manifestações depressivas ⁴. Além disso, a perda de peso insuficiente foi associada com alimentação impulsiva, distúrbios alimentares e depressão ^{4,9}.

Segundo El Ansari e colegas, fatores psicológicos podem ter grande influência sobre o comportamento do paciente e prejudicar a perda de peso, à medida que, impede a motivação do mesmo em seguir dieta adequadamente, prática de exercício físico e outros comportamentos cruciais para o sucesso do procedimento. O estudo analisado pelo artigo identificou que um ano após RYGB e LAGB (banda gástrica ajustável) 47.5% que apresentavam condições psiquiátricas tiveram perda de peso insuficiente, e 29.5% reganho de peso. Os indivíduos que apresentavam duas ou mais condições psiquiátricas possuíam chances elevadas de não progredir ou apresentar reganho de peso, quando comparado a indivíduos que possuíam uma ou nenhuma condição psiquiátrica ⁹.

A depressão foi identificada em 45% dos pacientes previamente o procedimento, 12% em 6 meses pós – cirurgia e em 13% após um ano, e apesar de no pré-operatório esse fator não determinar os desfechos satisfatórios ou não, após o procedimento indica relação estrita com reganho de peso, sensação de perda de controle ao comer e preocupações com imagem corporal ⁹. O estudo analisado identificou que pacientes com compulsão alimentar tiveram aumento de 5.3 kg/m² no IMC em comparação aos não compulsivos que obtiveram 2.4 kg/m², ambos cinco anos após a cirurgia ⁹. Outra análise revelou que os pacientes compulsivos apresentaram significativamente menor perda de peso, em 12 e 24 meses após a cirurgia, em comparação aqueles que não apresentavam essa condição ^{9,11}. A prevalência do comportamento “*grazing*” nos pacientes varia de 17-47% (a depender do método utilizado), e foi relacionada ao reganho de peso ¹¹.

Os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, especialmente RYGB possuem chances mais elevadas de desenvolver alcoolismo após o procedimento, devido a “transferência de vício”, em que o hábito compulsivo

alimentar é substituído pelo abuso de álcool. Esse mecanismo pode ser facilitado pela diminuição da enzima álcool desidrogenase, presente na mucosa gástrica, causando intoxicação mais rápida com menores quantidades de substância. O abuso de álcool foi relacionado ao reganho de peso após a cirurgia¹⁰.

A revisão sistemática de Zarshenas et al. acompanhou durante um ano o pós-operatório de pacientes submetidos as principais cirurgias bariátricas, os resultados sugerem que apesar dos benefícios do procedimento, a ingesta calórica continua inadequada após um ano ou mais, com excesso de gorduras e quantidade reduzida de proteínas ⁵. Para atingir os benefícios da cirurgia e atingir o melhor perfil nutricional, é necessário mudar hábitos alimentares, suplementação nutricional, assim como, acompanhamento com nutricionista, já que 60% dos pacientes que apresentam reganho de peso não realizaram seguimento nutricional adequado ^{5,9,10}.

A perda máxima de peso ocorre no primeiro ano após o procedimento, em que aproximadamente 60% dos pacientes perdem mais da metade do seu peso, seguida por um período de estabilização e subsequente reganho de peso ^{5,10}. A remoção da grande curvatura do estômago gera uma produção aumentada do peptídeo pancreático YY e GLP – 1 (glucagon – like peptide – 1) e hormônios polipeptídeos inibidor gástrico, que promovem saciedade e minimizam a fome, como consequência diminui a produção de grelina, e assim minimiza a quantidade de alimento ingerido ^{9,10}. Com o passar dos anos ocorre diminuição nos níveis grelina, leptina e incretinas, levando ao aumento do peso ⁹.

Os principais fatores contribuintes para aqueles que se encontram na última fase são, ingesta excessiva de carboidratos, açúcares, gorduras, álcool, consumo reduzido de frutas, vegetais, fibras, grãos, fatores hormonais e sedentarismo ^{5,9,12}. Além disso outros fatores pós – operatórios podem influenciar, como, aumento do volume gástrico após gastrectomia Sleeve, acompanhamento a longo prazo após cirurgia, diabetes, compulsão alimentar, alcoolismo, sintomas depressivos, alguns estudos associaram também ao aumento de grelina pré-prandial e diminuição nos níveis de GLP-1 pós-prandial, contudo, são necessários mais evidências ¹¹.

O artigo analisado descreve um estudo randomizado caso-controle, que acompanhou um grupo durante seis semanas, e estes obtiveram significativa perda de peso em excesso (80% vs 64%) e do IMC (6.48 ± 4.37 vs 3.63 ± 3.41), em 12 meses quando comparado aos pacientes com cuidado tradicional. Outra intervenção foi realizada nesse estudo acerca da alimentação dos pacientes, em que um dos grupos recebia porções determinadas de alimento, além de instruções sobre perda de peso (essa última em ambos os grupos). O resultado sob o grupo de intervenção foi mais promissor com vasta redução de calorias ingeridas em quatro meses (-108 vs -116) e aumento da perda de peso em 4 e 6 meses (-4.56% vs -0.13% , -4.07% vs -0.14% , respectivamente), comparado ao grupo de cuidado tradicional ⁹.

O artigo analisado por Noria et al. com 300 pacientes submetidos ao RYGB durante o acompanhamento durante sete anos identificou que 37% dos pacientes tiveram reganho de peso significativo (aumento de 25% do peso nadir). Outro estudo prospectivo de coorte com 1406 pacientes submetidos a RYGB, a média de reganho de peso foi de 5.7% após um ano quando atingido o peso nadir, com aumento de 10.1% no segundo ano, seguido por 12.9% após três anos, 14.2% após quatro anos, e 15% após cinco anos. O mesmo estudo demonstrou que a incidência de reganho de peso $\geq 10\%$ foi de 23%, 51%, 64%, 69% e 72% entre um e cinco anos respectivamente. Outra revisão sistemática observou que mais de 76% dos pacientes submetidos a gastrectomia vertical tiveram reganho de peso significativo em seis anos após a cirurgia ¹¹.

A hipoglicemia pós – bariátrica (Síndrome de Dumping) também foi associada ao reganho de peso, ela ocorre de forma refratária à ingesta de carboidratos devido a mudança na anatomia intestinal que gera uma produção excessiva de insulina ^{9,10}. Segundo o artigo, após a cirurgia de bypass em Y de Roux, aproximadamente 54% dos pacientes que tiveram reganho de peso experienciaram a hipoglicemia. Cerca de 79,2% dos pacientes tiveram 10% de reganho de peso após 40 meses de cirurgia, esse valor foi ainda maior nos pacientes que apresentaram hipoglicemia. O hábito de “beliscar” (“grazing eating disorder”), é definido por episódios repetidos de ingesta alimentar em pequenas quantidades acompanhado da sensação de perda de controle, a prevalência varia de 16.6 – 46.6%. Devido ao efeito restritivo da cirurgia, esse tipo de

comportamento é mais tolerado pelo paciente, porém interfere na perda de peso, já que 47% apresentam reganho de peso ⁹.

Além disso, o mecanismo cirúrgico influencia no reganho de peso quando ocorre, alargamento do fundo gástrico e fistula gastro-gástrica ^{9,11}. A dilatação do fundo gástrico leva à menor sensação de saciedade, aumento da quantidade de alimento ingerido e subsequente reganho de peso. O estudo analisado pelo artigo demonstrou que houve aumento do volume gástrico de 120 ml logo após a cirurgia, para 524 ml em cinco anos, nos pacientes com reganho de peso ⁹.

Os estudos analisados pelo artigo evidenciaram algumas intolerâncias alimentares a carne vermelha, arroz, pão, massas e vegetais, com consequente redução na ingesta desses alimentos. Contudo, a tendência é de melhora desses sintomas após o processo de adaptação gastrointestinal ⁵.

Segundo Clapp et al., as taxas de reganho de peso foram mais elevadas que o esperado no estudo, e aumentavam à medida que o período de acompanhamento se estendia ^{6,7,11}. A taxa padrão de reganho de peso foi de aproximadamente 27.8%, contudo, apesar do resultado e das complicações, como DRGE, o procedimento continua sendo o mais efetivo para tratamento da obesidade e suas comorbidades associadas ^{6,7}.

De acordo com a Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica, a incidência de cirurgia revisional aumentou rapidamente na última década, de 6% em 2011, para 15% em 2018 ¹².

O estudo sobre a intervenção com pacientes através de tecnologias como aplicativos de celular e atendimentos por telemedicina, identificou que esses mecanismos são efetivos para os pacientes submetidos a cirurgia eletiva, principalmente no curto-prazo ⁸. À medida que incentivam a mudança de hábitos e comportamentos do paciente, realização de atividade física, dieta e consequente perda de peso ⁸. Os resultados demonstraram grande satisfação por parte dos pacientes sob intervenção, principalmente por facilitar as logísticas para consulta, permitindo um acompanhamento mais adequado com o médico responsável e maior acessibilidade ao serviço ⁸. O estudo analisado por El Sanari et al, identificou que 70% dos pacientes aprovaram o método online para

acompanhamento, além disso, esse formato promoveu perda de peso significativa nos pacientes ⁹.

No que se refere a atividade física, apenas 10-24% dos pacientes tiveram acesso a informações sobre promoção de saúde relacionada a prática de exercício físico, e pode ser considerado um dos fatores contribuintes para o reganho de peso, à medida que contribui para o estilo de vida sedentário prévio e prática de atividade física insuficiente (segundo o guideline da OMS) ^{9,10}.

A farmacoterapia pode ser uma grande aliada contra o reganho de peso, segundo o estudo analisado por El Sanari et al., 319 pacientes com reganho de peso ou perda de peso insuficiente após RYGB ou gastrectomia vertical, em que 54%, 30.3% e 15% da mostra perdeu $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$ (respectivamente) do peso corporal total com o uso de medicamento. Aqueles que receberam topiramato tinham 1.9 vezes mais chances de perder $\geq 10\%$ do peso corporal total, quando comparados aos que receberam outras medicações. Outra pesquisa analisada com o uso de topiramato, fentermina e/ou metformina em adultos jovens com reganho de peso indicou que 54.1%, 34.3% e 22.9% da amostra perdeu $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, e $\geq 15\%$ do peso pós-cirúrgico, respectivamente, e aqueles que utilizaram metformina obtiveram melhores resultados ⁹.

A liraglutida (análogo de GLP-1), foi utilizada em um estudo com 117 pacientes submetidos a RYGB, gastrectomia vertical ou banda gástrica ajustável laparoscópica, e promoveu perda de peso significativa ($- 6.3 \pm 7.7$ kg) em sete meses após a introdução independente da cirurgia realizada. A perda de peso permaneceu significativa mesmo após 1 ano de uso do medicamento, contudo, a náusea foi o principal efeito colateral relatado pelos pacientes ⁹.

Segundo o estudo de Istfan et al., algumas drogas foram associadas a ganho de peso, como medicações para diabetes como tiazolidinedionas, sulfoniluréias, insulina. Alguns esteroides como glicorticóides (dexametasona, Prednisolona, prednisona), contraceptivos (acetato de Medroxiprogesterona), medicações antipsicóticas de primeira (haloperidol) e segunda geração (clozapina, quetiapina), antidepressivos (Paroxetina, amitriptilina, Mirtazapina, lítio), medicações antiepiléticas (carbamazepina, gabapentina), anti-histamínicos e por fim medicações anti-hipertensivas (atenolol, propranolol, doxazosina) ¹⁰.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir que a cirurgia bariátrica é o principal tratamento para obesidade, contudo, para manter os benefícios do procedimento é de suma importância o acompanhamento multidisciplinar (equipe médica, psicólogos, nutricionistas, educadores físicos). São necessários mais estudos acerca do uso de medicações, duração e momento de início do tratamento. Ademais, a identificação de fatores preditores para reganho de peso, ou perda de peso insuficiente, é essencial para rastrear pacientes de maior risco para essas condições, com possibilidade de oferecer mais acesso a recursos e acompanhamento adequado.

REFERÊNCIAS

1. Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2021 Aug;35(8):4069-4084. doi: 10.1007/s00464-021-08329-w. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33650001.
2. A C, N C, A I. Postoperative morbidity and weight loss after revisional bariatric surgery for primary failed restrictive procedure: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Surg.* 2022 Jun;102:106677. doi: 10.1016/j.ijssu.2022.106677. Epub 2022 May 16. PMID: 35589051.
3. Kermansaravi M, Shahmiri SS, DavarpanahJazi AH, Valizadeh R, Berardi G, Vitiello A, Musella M, Carbajo M. One Anastomosis/Mini-Gastric Bypass (OAGB/MGB) as Revisional Surgery Following Primary Restrictive Bariatric Procedures: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2021 Jan;31(1):370-383. doi: 10.1007/s11695-020-05079-x. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33118133; PMCID: PMC7809003.
4. Alyahya RA, Alnujaidi MA. Prevalence and Outcomes of Depression After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022 Jun 4;14(6):e25651. doi: 10.7759/cureus.25651. PMID: 35784972; PMCID: PMC9249077.
5. Zarshenas N, Tapsell LC, Neale EP, Batterham M, Talbot ML. The Relationship Between Bariatric Surgery and Diet Quality: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2020 May;30(5):1768-1792. doi: 10.1007/s11695-020-04392-9. PMID: 31940138.
6. Matar R, Monzer N, Jaruvongvanich V, Abusaleh R, Vargas EJ, Maselli DB, Beran A, Kellogg T, Ghanem O, Abu Dayyeh BK. Indications and Outcomes of Conversion of Sleeve Gastrectomy to Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review and a Meta-analysis. *Obes Surg.* 2021 Sep;31(9):3936-3946. doi: 10.1007/s11695-021-05463-1. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34218416.
7. Clapp B, Wynn M, Martyn C, Foster C, O'Dell M, Tyroch A. Long term (7 or more years) outcomes of the sleeve gastrectomy: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Jun;14(6):741-747. doi: 10.1016/j.soard.2018.02.027. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29625744.

8. Robinson A, Husband AK, Slight RD, Slight SP. Digital technology to support lifestyle and health behaviour changes in surgical patients: systematic review. *BJS Open*. 2021 Mar 5;5(2):zraa009. doi: 10.1093/bjsopen/zraa009. PMID: 33688953; PMCID: PMC7944850.
9. El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps-a Scoping Review. *Obes Surg*. 2021 Apr;31(4):1755-1766. doi: 10.1007/s11695-020-05160-5. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555451; PMCID: PMC8012333.
10. Istfan NW, Lipartia M, Anderson WA, Hess DT, Apovian CM. Approach to the Patient: Management of the Post-Bariatric Surgery Patient With Weight Regain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):251-263. doi: 10.1210/clinem/dgaa702. PMID: 33119080; PMCID: PMC7765654.
11. Noria SF, Shelby RD, Atkins KD, Nguyen NT, Gadde KM. Weight Regain After Bariatric Surgery: Scope of the Problem, Causes, Prevention, and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2023 Mar;23(3):31-42. doi: 10.1007/s11892-023-01498-z. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36752995; PMCID: PMC9906605.
12. Bulajic M, Vadalà di Prampero SF, Boškoski I, Costamagna G. Endoscopic therapy of weight regain after bariatric surgery. *World J Gastrointest Surg*. 2021 Dec 27;13(12):1584-1596. doi: 10.4240/wjgs.v13.i12.1584. PMID: 35070065; PMCID: PMC8727177.
13. Alexandrou A, Sakarellos P, Davakis S, Vailas M, Dimitriou N, Papalampros A, Schizas D, Charalabopoulos A, Felekouras E. Revision of Roux-en-Y Gastric Bypass for Inadequate Weight Loss or Weight Regain. *In Vivo*. 2022 Jan-Feb;36(1):30-39. doi: 10.21873/invivo.12673. PMID: 34972697; PMCID: PMC8765156.
14. Cho YH, Lee Y, Choi JI, Lee SR, Lee SY. Weight loss maintenance after bariatric surgery. *World J Clin Cases*. 2023 Jun 26;11(18):4241-4250. doi: 10.12998/wjcc.v11.i18.4241. PMID: 37449236; PMCID: PMC10337010.
15. Rezende LFM, Malhão TA, da Silva Barbosa R, Schilithz AOC, da Silva RCF, Moreira LGM, Machado PAN, Arguelhes BP, Melo MELD. The future costs of cancer attributable to excess body weight in Brazil, 2030-2040. *BMC Public Health*. 2022 Jun 21;22(1):1236. doi: 10.1186/s12889-022-13645-4. PMID: 35729550; PMCID: PMC9215059.

ANEXOS

Título	Tema de estudo	Ano de publicação	Método de pesquisa	Resultados / conclusão	Discussão

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado: “Relato de Caso: Consequências do diagnóstico tardio de uma taquicardiomiopatia, em hospital privado de São Paulo, Brasil”, realizado pelos alunos Felipe da Rocha Welikow e Arthur Vilar de Oliveira Malheiros, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Carlos Gun

Assinatura do Orientador do Trabalho

**Felipe da Rocha Welikow
Arthur Vilar de Oliveira Malheiros**

**Relato de Caso: Consequências do diagnóstico tardio de uma
taquicardiomiopatia, em hospital privado de São Paulo, Brasil**

São Paulo

2024

Relato de Caso: Consequências do diagnóstico tardio de uma taquicardiomiopatia, em hospital privado de São Paulo, Brasil

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gun

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

W475r Welikow, Felipe da Rocha.

Relato de caso: consequências do diagnóstico tardio de uma taquicardiomiopatia, em hospital privado de São Paulo, Brasil / Felipe da Rocha Welikow, Arthur Vilar de Oliveira Malheiros. – São Paulo, 2024.

14 p. : il., color.

Orientador: Carlos Gun.

Co-orientador: Edinaldo Jorge Piedade Malheiros.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Relato de caso. 2. Cardiologia. 3. Taquicardiomiopatia. I. Malheiros, Arthur Vilar de Oliveira. II. Gun, Carlos, orient. III. Malheiros, Edinaldo Jorge Piedade, coorient. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 616.1

Elaborada pela Bibliotecária: Janice Toledo dos Santos CRB8/8391

Relato de Caso: Consequências do diagnóstico tardio de uma taquicardiomiopatia, em hospital privado de São Paulo, Brasil

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gun

São Paulo, ____de _____de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Felipe da Rocha Welikow, Arthur Vilar de Oliveira Malheiros, Carlos Gun. *Relato de Caso: Consequências do diagnóstico tardio de uma taquicardiomiopatia, em hospital privado de São Paulo, Brasil* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: As cardiomiopatias são doenças que afetam o músculo cardíaco, o miocárdio. Uma etiologia de cardiomiopatia pouco estudada é a miocardiopatia induzida por taquicardia, ou também conhecida como taquicardiomiopatia. Um coração exposto por muito tempo à taquicardia pode apresentar disfunção ventricular sistólica e diastólica, mesmo sem outras doenças cardíológicas de base. Neste relato de caso, apresentamos um paciente de 38 anos, portador de fibrilação atrial crônica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. **METODOLOGIA:** O estudo em questão trata-se de um relato de caso, em que um paciente internado por acidente vascular cerebral descobriu apresentar insuficiência cardíaca devido a longos períodos de exposição à fibrilação atrial. Os dados analisados foram extraídos de um único prontuário eletrônico do hospital em que o paciente ficou internado. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Apresentamos paciente V.A.F., de 38 anos, do sexo masculino, portador de dislipidemia e arritmia cardíaca. Foi admitido em pronto socorro de hospital privado de São Paulo apresentando sintomas de disartria. Em traçado eletrocardiográfico de admissão foi evidenciado ritmo de fibrilação atrial. Em ecocardiograma realizado durante internação evidenciou uma fração de ejeção de 33%. Foram realizados exames para descartar causas coronarianas e estruturais que explicassem a fração de ejeção reduzida, entretanto todos os exames vieram negativos, atribuindo assim, a fibrilação atrial crônica responsável pela diminuição da fração de ejeção. O paciente foi submetido a ablação que restaurou ritmo sinusal e fez com que tivesse melhora da função cardíaca, além de começar a ser tratado para insuficiência cardíaca. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O caso relatado mostra as consequências do diagnóstico tardio de uma taquicardiomiopatia. Sabe-se pela literatura que diagnóstico é bastante desafiador para essa doença, visto que requer alta suspeita clínica e exige exclusão de muitos diagnósticos diferenciais. O seu tratamento tem bom prognóstico quando feito precocemente, uma vez que pode evitar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. **CONCLUSÃO:** A taquicardiomiopatia é uma doença pouco estudada por se tratar de uma entidade rara, mas também porque, para a realização de seu diagnóstico, é necessária alta suspeita clínica, além da exclusão de diversos diagnósticos diferenciais.

Palavras-chave: Miocardiopatia. Taquicardiomiopatia. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiomyopathies are diseases that affect the heart muscle, the myocardium. A little-studied etiology of cardiomyopathy is cardiomyopathy caused by tachycardia, also known as tachycardiomyopathy. A heart exposed to tachycardia for a long time may present systolic and diastolic ventricular dysfunction, even without other underlying cardiac diseases. In this case report, we present a 38-year-old patient with chronic atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. **METHODOLOGY:** The study in question is a case report, in which a patient admitted for stroke discovered heart failure due to long periods of exposure to atrial fibrillation. The data analyzed were extracted from a single electronic medical record of the hospital where the patient was admitted.

CASE DESCRIPTION: We present patient V.A.F., 38 years old, male, with dyslipidemia and cardiac arrhythmia. He was admitted to the emergency room of a private hospital in São Paulo with symptoms of dysarthria. The electrocardiographic tracing showed atrial fibrillation rhythm. An echocardiogram performed during hospitalization showed an ejection fraction of 33%. Tests were performed to rule out coronary and structural causes that could explain the reduced ejection fraction, but all tests came back negative, thus attributing chronic atrial fibrillation responsible for the reduced ejection fraction. The patient underwent ablation that restored sinus rhythm and improved cardiac function.

RESULTS AND DISCUSSION: The case reported shows the consequences of the late diagnosis of tachycardiomyopathy. It is known from the literature that the diagnosis is quite challenging for this disease, since it requires high clinical suspicion and requires exclusion of many differential diagnoses. Its prognosis is good when treated early, since it can prevent the development of heart failure.

CONCLUSION: Tachycardiomyopathy is a disease that has been studied little due to its rare nature, but also because, to make a diagnosis, a high level of clinical suspicion is necessary, in addition to the exclusion of several differential diagnoses.

Keywords: Cardiomyopathy. Tachycardiomyopathy. Heart failure.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. METODOLOGIA.....	12
3. RELATO DE CASO.....	13
4. DISCUSSÃO	19
5. CONCLUSÃO	21
6. REFERÊNCIAS	22

RELATO DE CASO: CONSEQUÊNCIAS DO DIAGNÓSTICO TARDIO DE UMA TAQUICARDIOMIOPATIA, EM HOSPITAL PROVADO DE SÃO PAULO, BRASIL

CASE REPORT: CONSEQUENCES OF LATE DIAGNOSIS OF TACHYCARDIOMYOPATHY IN A PRIVATE HOSPITAL IN SÃO PAULO, BRAZIL

WELIKOW, Felipe¹

MALHEIROS, Arthur²

GUN, Carlos³

RESUMO

As cardiomiopatias são doenças do músculo cardíaco. Uma etiologia é a miocardiopatia induzida por taquicardia, a taquicardiomiopatia. Apresentamos um paciente, de 38 anos, do sexo masculino, e arritmia cardíaca, que foi admitido em pronto socorro de hospital privado de São Paulo apresentando sintomas de disartria. Em traçado eletrocardiográfico foi evidenciado ritmo de fibrilação atrial. Em ecocardiograma realizado durante internação mostrou fração de ejeção de 33%. O paciente foi submetido a ablação, que restaurou ritmo sinusal, e iniciado o tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca, isso fez com que tivesse melhora da função cardíaca. O relato ainda demonstra que se as medidas terapêuticas são instituídas precocemente, o prognóstico é favorável.

Palavras-chave: Miocardiopatia. Taquicardiomiopatia. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Cardiomyopathies are diseases of the heart muscle. One etiology is tachycardia-induced cardiomyopathy, tachycardiomyopathy. We present a patient 38-year-old male with and cardiac arrhythmia who was admitted to the emergency room of a private hospital in São Paulo with symptoms of dysarthria. The electrocardiographic tracing showed an atrial fibrillation rhythm. An echocardiogram performed during hospitalization showed an ejection fraction of 33%. The patient underwent ablation, which restored sinus rhythm, and began drug treatment for heart failure, which improved cardiac function. The report also demonstrates that when therapeutic measures are instituted early, the prognosis is favorable.

Keywords: Cardiomyopathy. Tachycardiomyopathy. Heart failure

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. fewelikow@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. arthurviilar@hotmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – cgun@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

As cardiomiopatias são doenças que afetam o músculo cardíaco, o miocárdio. Esse grande grupo de enfermidades apresenta muitas repercussões na área da saúde, uma vez que muitas doenças de base culminam em algum grau de cardiomiopatia. Segundo a American Heart Association, as cardiomiopatias são definidas como um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio, as quais são acompanhadas de disfunção mecânica (podem apresentar distúrbios elétricos também), geralmente hipertrofia ou dilatação ventricular¹.

A miocardiopatia dilatada é caracterizada pela dilatação das cavidades cardíacas, especialmente do ventrículo esquerdo, levando a uma redução da capacidade de bombeamento do coração. Isso pode resultar em sintomas como falta de ar, fadiga, edema e, em casos mais graves, Insuficiência Cardíaca (IC). As causas podem variar, incluindo predisposição genética, infecções virais, exposição a toxinas ou álcool, entre outros fatores. Por outro lado, a miocardiopatia hipertrófica é caracterizada pelo aumento anormal da espessura do músculo cardíaco, acometendo na maioria das vezes o ventrículo esquerdo, o que acarreta a diminuição do diâmetro intracavitário. Isso pode levar a uma série de complicações, incluindo obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo, arritmias cardíacas e risco aumentado de morte súbita, especialmente em casos de hipertrofia septal assimétrica¹⁻².

Muitas enfermidades resultam em miocardiopatias; entretanto, existem algumas etiologias de miocardiopatias pouco estudadas, como é o caso da miocardiopatia induzida por taquicardia, ou também conhecida como a taquicardiomiopatia. Um coração exposto por muito tempo à taquicardia pode apresentar disfunção ventricular sistólica e diastólica, mesmo sem outras doenças cardiológicas de base – essa condição é chamada de taquicardiomiopatia. Na literatura, a forma mais comum de taquicardiomiopatia são aquelas causadas por taquicardia sinusal; no entanto, já é sabido que quase todas as arritmias podem ocasionar miocardiopatia induzidas por taquicardia. Uma característica muito importante dessa doença é o fato de que o tempo de

duração da arritmia é um fator mais crítico do que a frequência cardíaca da arritmia⁵.

A fisiopatologia dessa doença atualmente não está totalmente esclarecida, porém é sabido que, quando se expõe o coração a longos períodos de arritmias, podem ocorrer mudanças estruturais no miocárdio que culminam na dilatação das câmaras cardíacas e na queda do débito cardíaco. Em razão dessas consequências, o enfermo acaba desenvolvendo um quadro com sintomas de insuficiência cardíaca, que tende a melhorar, conforme a restauração do ritmo sinusal⁵.

O diagnóstico de taquicardiomiopatia pode ser feito quando algumas características clínicas são observadas no paciente em questão: miocardiopatia dilatada ou insuficiência cardíaca; arritmia cardíaca crônica ou persistente, taquicardia supraventricular, fibrilação auricular ou flutter e taquicardias ventriculares. Então, para a realização do seu diagnóstico, é preciso existir uma suspeita clínica evidente, sendo necessária a exclusão de causas mais comuns de insuficiência cardíaca⁴.

O tratamento da taquicardiomiopatia tem um bom prognóstico, uma vez que, quando feito corretamente, pode evitar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca⁴. A terapêutica consiste em controlar a arritmia de base e tratar a insuficiência cardíaca. Na maior parte dos casos de cardiomiopatia induzida por taquicardias, o quadro clínico melhora de três (3) a seis (6) meses após o estabelecimento do ritmo sinusal no coração. Entretanto, mesmo após instaurado o ritmo sinusal, é possível observar algumas alterações sutis na função ventricular, como a dilatação do ventrículo esquerdo. Quando não tratada adequadamente, ou em casos já avançados da doença, podem ocorrer algumas complicações. As mais frequentes são a insuficiência cardíaca congestiva, as complicações embólicas por motivo de fibrilação atrial e a evolução da gravidade da arritmia, por exemplo, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular⁵.

Neste relato de caso, apresentamos um paciente de 38 anos, portador de fibrilação atrial crônica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

2. METODOLOGIA

O estudo em questão trata-se de um relato de caso, em que um paciente internado por acidente vascular cerebral descobriu apresentar insuficiência cardíaca devido a longos períodos de exposição à fibrilação atrial. Os dados analisados foram extraídos de um único prontuário eletrônico do hospital SEPACO, onde o paciente ficou internado.

3. RELATO DE CASO

3.1 Apresentação do caso

Apresentamos o caso de um paciente, V.A.F., de 38 anos, do sexo masculino, que foi admitido no pronto-socorro em 29 de abril de 2021, apresentando sintomas de disartria iniciada há 40 minutos, associada a formigamento em membro superior esquerdo. No eletrocardiograma (ECG) de admissão do pronto-socorro, o traçado revelou ritmo de Fibrilação Atrial (FA).

Após avaliação inicial e exame físico, o paciente foi classificado com base no National Institutes of Health Stroke Scale, como NIHSS 3. Diante desse quadro clínico, foi solicitada uma Tomografia Computadorizada de crânio (TC de crânio) para melhor investigação do quadro e tomada de conduta mais assertivas.

O paciente apresentava histórico médico de dislipidemia e arritmia cardíaca. Na consulta inicial do pronto-socorro, ele informou que tinha conhecimento de ser portador de FA há mais de dez (10) anos, tendo iniciado tratamento com uso de Amiodarona – entretanto, suspendeu o medicamento por conta própria.

3.2 Investigação e achados clínicos

Em TC de crânio realizada na admissão, em 29 de abril de 2021, os achados foram: sistema ventricular de morfologia normal e de dimensões preservadas, com cisternas encefálicas e sulcos corticais de amplitude dentro dos limites normais, parênquima encefálico com coeficientes de atenuação preservados, sem desvio das estruturas medianas, e não foram evidenciados sinais de hemorragia aguda nos cortes obtidos. Com essas características, a tomografia de crânio foi descrita como dentro dos limites da normalidade e sem sinais hemorrágicos.

Com o resultado da TC de crânio, a suspeita era de um quadro de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico de etiologia cardioembólica. A equipe do pronto-socorro optou pela internação do paciente para a realização de

trombólise. Em UTI, iniciou-se trombólise venosa com Alteplase. Após o término da trombólise, o paciente apresentou mal-estar, com náuseas e hipotensão; contudo, esses sintomas foram revertidos com soro fisiológico e Zofran. Em exame físico após a trombólise, o paciente apresentou fala e linguagem preservadas, sem sinais de assimetria de face, força grau V globalmente, e classificado como NIHSS 0. Adicionalmente, foi solicitada a realização de Ecocardiograma Transtorácico (ECOTT), holter e avaliação da FA pela equipe de cardiologia.

No dia seguinte, durante avaliação do neurologista, o paciente apresentava-se em estado de vigília, mantendo sinais vitais adequados, sem novos déficits, e classificado como NIHSS 0. Foi solicitada Ressonância Magnética de crânio (RM de crânio) e estudo dos vasos cervicais. Na RM de crânio, foi evidenciado um pequeno foco de alto sinal na difusão, sem correspondência no mapa de ADC junto à convexidade do giro pré-central à direita; entretanto, o restante do parênquima encefálico tinha morfologia e sinal de ressonância magnética preservados, e não foram evidenciadas áreas de realces anômalos após a injeção endovenosa de contraste. A Angiorressonância Magnética (AngioRM) dos vasos cervicais demonstrou arco aórtico, bulbos carotídeos, emergências das artérias carótidas internas preservados, além de assimetria das artérias vertebrais, sendo dominante a direita, e persistência do padrão fetal da artéria cerebral posterior direita.

Em ECOTT solicitado anteriormente, o ritmo cardíaco durante a realização do exame foi irregular. Foi evidenciada uma fração de ejeção (FEVE) de 33% – aorta, tanto em sua raiz quanto em sua porção ascendente, estava com dimensões preservadas –, Átrio Esquerdo (AE) com aumento importante, Ventrículo Esquerdo (VE) de proporções normais, espessura de massa miocárdica normais, disfunção sistólica do VE de grau moderado a importante, em razão de hipocinesia difusa. Quanto às câmaras direitas, todas se apresentaram de dimensões normais e sem indícios de aumento de pressão pulmonar. Todas as valvas apresentaram morfologia normal e sem sinais de estenose; no entanto, a valva mitral e a tricúspide apresentaram mínimo de refluxo ao Doppler. O pericárdio estava com espessura normal e sem sinais de derrame.

A equipe de neurologia, por motivo de estabilidade neurológica e de imagem evidenciadas pela RM de crânio e pela AngioRM de vasos cervicais e intracranianos, iniciou AAS 100 mg/dia, Atorvastatina 40 mg/dia e Enoxaparina 40 mg/dia.

3.3 Diagnóstico

No dia 1o de maio de 2021, V.A.F. foi avaliado pela equipe de cardiologia por sua fibrilação atrial crônica e sua Insuficiência Cardíaca (IC) de fração de ejeção reduzida evidenciada no ECOTT. Como conduta no dia, foi solicitada avaliação da FA pela equipe da eletrofisiologia e foi agendado um cateterismo cardíaco (CATE) para buscar possíveis causas vasculares, com o objetivo de explicar a sua redução de fração de ejeção.

Em cateterismo cardíaco realizado, não foi evidenciado nenhum tipo de obstrução nas coronárias do paciente. A equipe da eletrofisiologia deu seu parecer sobre o caso e constatou que o paciente apresentava indicação de ablação de FA em momento oportuno e em nível ambulatorial. Descartadas as causas vasculares pelo CATE, para explicar a fração de ejeção reduzida, a equipe de cardiologia solicitou Ressonância Magnética do coração (RM do coração), a fim de avaliar anatomicamente o coração e buscar possíveis causas estruturais para explicar a FEVE reduzida. O paciente realizou a RM do coração, e o exame demonstrou algumas alterações: aumento moderado do átrio direito, ventrículo direito de dimensões preservadas, mas com disfunção sistólica de grau discreto, aumento moderado do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo com hipocinesia difusa e disfunção diastólica de grau moderado. O pericárdio apresentou-se com espessura preservada e não houve presença de realce tardio do miocárdio no exame.

O resultado do holter solicitado no dia da internação mostrou um ritmo de base de FA com frequência cardíaca média de 82 bpm, com condução intraventricular sem alterações, além de algumas extrassístoles raras e isoladas. Em 5 de maio de 2021, a equipe de cardiologia confirmou o diagnóstico de taquicardiomiopatia para V.A.F., visto que causas vasculares e causas

anatômicas foram descartadas para explicar a fração de ejeção diminuída do paciente.

3.4 Evolução e tratamento

Finalmente, no dia 5 de maio de 2021, o paciente recebeu alta hospitalar, com algumas medicações de uso domiciliar para tratamento de sua insuficiência cardíaca e controle da FA. Foi prescrito para V.A.F. Apixabana 5 mg de 12/12 horas; Bisoprolol 2,5 mg 1 vez ao dia; Amiodarona 100 mg de 8/8 horas; Entresto 24 mg +26 mg de 12/12 horas; e Atorvastatina 10 mg 1 vez ao dia. O paciente também foi encaminhado para o ambulatório de eletrofisiologia, pela necessidade de ablação da FA.

Agora em nível ambulatorial, V.A.F. foi submetido à ablação da fibrilação atrial pela equipe de eletrofisiologia. Foi realizado o isolamento circunferencial dos antros das veias pulmonares bilateralmente com sucesso e sem intercorrências. Para avaliar o sucesso da ablação da FA e as possíveis complicações do procedimento, foi solicitado um ecocardiograma transtorácico. O ECOTT evidenciou uma fração de ejeção de 54%, aorta, tanto em sua raiz quanto em sua porção ascendente, com dimensões preservadas, AE com aumento discreto, e VE com função sistólica no limite inferior da normalidade. Quanto às câmaras direitas, todas se apresentaram de dimensões normais e sem indícios de aumento de pressão pulmonar. Todas as valvas apresentaram morfologia normal, sem sinais de estenose; entretanto, a valva mitral e a tricúspide apresentaram mínimo de refluxo ao Doppler. O pericárdio estava com espessura normal, com mínimo derrame posterior (lâmina de 3 mm). Nota-se que, em razão das medicações usadas por V.A.F. para a manutenção de seu quadro de insuficiência cardíaca, ocorreu uma melhora da fração de ejeção, que antes era de 33% que agora havia passado para 54%.

O paciente, após a ablação, recebeu orientações de retornar ao ambulatório após dois (2) meses com novo holter, para verificar se ainda havia períodos com ocorrência de arritmia. O exame foi realizado sob uso de Amiodarona e Bisoprolol. No holter, o paciente manteve ritmo de base sinusal,

com frequência cardíaca média de 70 bpm, condução atrioventricular sem alterações, condução interventricular sem alterações, com algumas extrassístoles supraventriculares e ventriculares raras e isoladas – a repolarização manteve-se sem alterações.

Nesse momento, com o resultado do holter realizado, a equipe de eletrofisiologia suspendeu a Amiodarona e agendou retorno em três (3) meses, com novo holter. Neste novo holter, o paciente, apenas sob uso de Bisoprolol, apresentou ritmo de base sinusal com frequência cardíaca média de 76 bpm, com condução atrioventricular sem alterações, condução interventricular sem alterações, com uma única extrassístole supraventricular, sem extrassístoles ventriculares, e repolarização mantida sem alterações. Novamente, foi marcado um retorno em 6 (seis) meses, com novo holter, e agora com Bisoprolol suspenso pela equipe médica.

Em novo holter realizado, com paciente sem uso de Amiodarona e Bisoprolol, foi evidenciado o ritmo de base de fibrilação atrial com frequência cardíaca média de 105 bpm e pausas de 2,0 segundos, secundárias a alentecimento da condução atrioventricular. Diante desse quadro, a equipe de eletrofisiologia introduziu novamente o Bisoprolol e solicitou uma nova ablação da FA.

Em nova ablação, foi realizado mapeamento eletroantômico do átrio esquerdo, em que foram identificadas reconexões de veias pulmonares direitas e de região anterior de veia pulmonar inferior esquerda. Foi feito o isolamento circunferencial dos antros das veias pulmonares, com aplicações adicionais em carina direita. O reisolamento de veias pulmonares foi realizado com sucesso. O paciente, então, foi orientado a retornar ao ambulatório em dois (2) meses, com holter, para avaliar o sucesso da nova ablação. Neste novo holter, o paciente apresentou ritmo de base sinusal, com condução atrioventricular sem alterações, condução interventricular sem alterações, algumas extrassístoles supraventriculares raras e isoladas, sem extrassístoles ventriculares e repolarização sem alterações.

Em consultas posteriores com a equipe de eletrofisiologia, o paciente encontrava-se assintomático, controlado de sua insuficiência cardíaca, em ritmo sinusal e com fração de ejeção normal.

4. DISCUSSÃO

As miocardiopatias induzidas por taquiarritmias, também conhecidas como taquicardiomiopatias, ocorrem quando um indivíduo é submetido durante longos períodos a arritmias de altas frequências. Trata-se de uma entidade rara e de difícil diagnóstico, que, se não diagnosticada precocemente, pode evoluir de forma desfavorável, uma vez que pode ocasionar algum tipo de disfunção sistólica dos ventrículos.

No presente caso, o paciente apresentava uma fibrilação atrial crônica, que apresentou um acidente vascular encefálico como consequência dessa arritmia, e que, durante sua internação, por meio de um ecocardiograma transtorácico, descobriu-se uma fração de ejeção de 33%. Na literatura, já está bem esclarecida a relação da fibrilação atrial com a ocorrência de insuficiência cardíaca nos pacientes, em razão de sua capacidade de remodelamento do músculo cardíaco.

O diagnóstico é bastante desafiador para essa doença, já que requer alta suspeita clínica e exige exclusão de muitos diagnósticos diferenciais. Algumas características clínicas que geram a suspeita de um possível quadro de taquicardiomiopatia podem ser: miocardiopatia dilatada ou insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca crônica ou persistente, taquicardia supraventricular, fibrilação auricular ou flutter e taquicardias ventriculares. O paciente em questão apresentava fibrilação atrial crônica não controlada e, por uma complicação cardioembólica, foi internado. Durante sua internação, um ecocardiograma transtorácico evidenciou disfunção sistólica do VE e queda da fração de ejeção. Também no caso descrito, foi necessária a realização de exames, como cateterismo cardíaco e ressonância magnética do coração, para descartar outras possíveis causas que explicassem a queda da fração de ejeção.

Como se sabe, o tratamento da taquicardiomiopatia tem bom prognóstico, quando feito precocemente, uma vez que pode evitar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. O tratamento consiste em controlar a arritmia de base e tratar a insuficiência cardíaca. No paciente em análise, o plano terapêutico compreendeu o uso de Entresto e Bisoprolol para controle do quadro de IC e ablação da fibrilação atrial, com o objetivo de prevenir descompensações

cardíacas por parte da IC, assim como complicações cardioembólicas por parte da arritmia.

Em consultas posteriores com a equipe de eletrofisiologia, o paciente encontrava-se assintomático, controlado de sua insuficiência cardíaca, em ritmo sinusal e com fração de ejeção normal.

5. CONCLUSÃO

As taquicardiomiopatias, em casos mais avançados, evoluem para quadros de insuficiência cardíaca, uma vez que, na presença de taquiarritmias persistentes e recorrentes, ocorrem modificações estruturais no miocárdio que, posteriormente, culminam na dilatação das câmaras cardíacas e na queda do débito cardíaco. Portanto, quando as medidas terapêuticas são instituídas precocemente, o prognóstico é favorável.

Conclui-se também que se trata de uma doença pouco estudada, por se tratar de uma entidade rara, mas também porque, para a realização de seu diagnóstico, é necessária alta suspeita clínica, além da exclusão de diversos diagnósticos diferenciais.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P Al E. Braunwald tratado de doenças cardiovasculares. Rio de Janeiro: Saunders, 2013.
2. Malheiro J, Almeida J, Caeiro D, Dias A, Fonseca M, Gama V. Tachycardiomyopathy and Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2017.
3. Calò L, De Ruvo E, Sette A, Sciarra L, Scioli R, Sebastiani F, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: mechanisms of heart failure and clinical implications. Journal of Cardiovascular Medicine. 2007;Mar8(3):138-43.
4. Peixoto Girard B, Darling S, Piech F, Ferro C. Taquicardiomiopatia secundário à flutter atrial: um relato de caso. Brazilian Journal of Health Review. 2023 Aug 31; 6(4):19349-55.
5. Abouchedid I, et al. Abouchedid et al. Taquicardiomiopatia Relato de Caso a Importância do Diagnóstico Precoce e Tratamento da Taquicardiomiopatia. 2010.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado Análise Comparativa entre Taxa de Mortalidade e Internação por Acidente Vascular Cerebral de 2013 a 2023 no Município de São Paulo

realizado pelo(s) aluno(s) Arthur Martins Fernandes e Giovanna Bertolini Chuery
está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Ana Paula Augusto da Cruz Ballerini

Arthur Martins Fernandes
Giovanna Bertolini Chuery

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE TAXA DE MORTALIDADE E
INTERNAÇÃO POR ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL DE 2013
A 2023 NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO**

São Paulo

2024

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE TAXA DE MORTALIDADE E
INTERNAÇÃO POR ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL DE 2013
A 2023 NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Ana Paula
Augusto da Cruz Ballerini

São Paulo

2024

F398a

Fernandes, Arthur Martins.

Análise comparativa entre taxa de mortalidade e internação por acidente vascular cerebral de 2013 a 2023 no Município de São Paulo / Arthur Martins Fernandes, Giovanna Bertolini Chuery. – São Paulo, 2024.

44 p. : il., color.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Augusto da Cruz Ballerini.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Epidemiologia. 3. Mortalidade. I. Chuery, Giovanna Bertolini. II. Ballerini, Ana Paula Augusto da Cruz, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.81

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE TAXA DE MORTALIDADE E INTERNAÇÃO POR ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL DE 2013 A 2023 NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Ana Paula Augusto da Cruz Ballerini

São Paulo, 12 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Ana Paula Augusto da Cruz Ballerini

Orientador

Prof.a Dra. Ana Paula Ribeiro

Avaliador

Prof. Dr. Fernando Hess Câmara Melo

Avaliador

Conceito Final

Arthur Martins Fernandes, Giovanna Bertolini Chuery, Ana Paula Augusto da Cruz Ballerini. *Análise Comparativa Entre Taxa De Mortalidade E Internação Por Acidente Vascular Cerebral De 2013 A 2023 No Município De São Paulo*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte no Brasil, representando um grave problema de saúde pública, especialmente em grandes centros urbanos como São Paulo. O AVC pode ser classificado como isquêmico, devido à obstrução arterial, ou hemorrágico, caracterizado pela ruptura espontânea de vasos, com prognóstico desfavorável em casos graves. Fatores como condições socioeconômicas, comorbidades e estilo de vida inadequado são determinantes para a incidência desta doença. Com base nisso, este estudo busca analisar internações e óbitos por AVC em São Paulo (2013-2023), considerando variáveis como faixa etária, sexo, zona regional e tempo de internação. **METODOLOGIA:** Realizou-se um estudo observacional e descritivo utilizando dados do Sistema Único de Saúde (SUS), extraídos do TABNET, para analisar internações e óbitos por AVC no município de São Paulo, utilizando o código CID-10 I64 (AVC não especificado como hemorrágico ou isquêmico). As variáveis investigadas foram: faixa etária, sexo, zona regional e tempo de permanência hospitalar. Foi realizada uma análise descritiva e regressão logística binomial para examinar as taxas de internação e óbitos, identificar os fatores preditores de mortalidade e calcular a razão de chances (odds ratio) e seus intervalos de confiança. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Dentre as variáveis analisadas, a faixa etária, zona regional e tempo de internação foram preditores significativos de mortalidade, com destaque para a maior probabilidade de óbito em pacientes com 80 anos ou mais, pacientes nas regiões Leste e Sul, principalmente, e pacientes com internações mais prolongadas. Os fatores socioeconômicos exercem um papel importante nessas diferenças regionais, já que áreas mais periféricas frequentemente apresentam maior vulnerabilidade devido ao acesso limitado a serviços especializados de saúde, o que agrava os desfechos. Nos anos de 2020 e 2021 observou-se um padrão diferente dos outros anos, o que se correlaciona com o impacto da pandemia de COVID-19, revelando uma queda nas internações e um aumento na gravidade dos casos hospitalizados que evoluíram a óbito. Por outro lado, a variável sexo não apresentou associação estatisticamente significativa com o desfecho de óbito, diferentemente do que foi encontrado em literatura. **CONCLUSÃO:** A análise das taxas de internação e óbito por AVC de 2013 a 2023 contribuiu para um maior entendimento dos fatores associados à mortalidade, destacando a importância de políticas públicas que ampliem o acesso aos cuidados especializados, especialmente nas áreas mais vulneráveis. Além disso, o impacto dos fatores socioeconômicos, idade e tempo de internação no prognóstico do AVC reforça a necessidade de estratégias integradas de prevenção, tratamento e reabilitação para melhorar os desfechos dos pacientes.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral. Epidemiologia. Mortalidade.

ABSTRACT

BACKGROUND: Stroke is one of the leading causes of death in Brazil, representing a serious public health problem, especially in large urban centers such as São Paulo. Stroke can be classified as ischemic, due to arterial obstruction, or hemorrhagic, characterized by spontaneous rupture of blood vessels, with a poor prognosis in severe cases. Factors such as socioeconomic conditions, comorbidities, and unhealthy lifestyle habits are determinants for the incidence of this disease. Based on this, the study aims to analyze hospitalizations and deaths from stroke in São Paulo (2013-2023), considering variables such as age group, sex, regional zone, and length of hospital stay.

METHODOLOGY: An observational and descriptive study was conducted using data from the Unified Health System (SUS), extracted from TABNET, to analyze hospitalizations and deaths from stroke in the city of São Paulo, using ICD-10 code I64 (stroke not specified as hemorrhagic or ischemic). The investigated variables included: age group, sex, regional zone, and length of hospital stay.

Descriptive analysis and binomial logistic regression were performed to examine hospitalization and mortality rates, identify mortality predictors, and calculate the odds ratio and confidence intervals. **RESULTS AND DISCUSSION:** Among the analyzed variables, age group, regional zone, and length of hospital stay were significant predictors of mortality, with a higher probability of death observed in patients aged 80 years or older, patients mainly in the East and South regions, and patients with prolonged hospital stays. Socioeconomic factors play a critical role in these regional differences, as more peripheral areas often have greater vulnerability due to limited access to specialized healthcare services, worsening outcomes. During the years 2020 and 2021, a different pattern was observed compared to other years, correlating with the impact of the COVID-19 pandemic, revealing a decline in hospitalizations and an increase in the severity of hospitalized cases leading to death. On the other hand, the sex variable did not show a statistically significant association with mortality, differing from findings in the literature. **CONCLUSION:** The analysis of stroke hospitalization and mortality rates from 2013 to 2023 contributed to a better understanding of the factors associated with mortality, highlighting the importance of public policies that expand access to specialized care, especially in the most vulnerable areas. Moreover, the impact of socioeconomic factors, age, and length of hospital stay on stroke prognosis underscores the need for integrated prevention, treatment, and rehabilitation strategies to improve patient outcomes.

Keywords: Stroke. Epidemiology. Mortality.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	15
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE TAXA DE MORTALIDADE E INTERNAÇÃO POR ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL DE 2013 A 2023 NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORTALITY AND HOSPITALIZATION RATES FOR STROKE FROM 2013 TO 2023 IN SÃO PAULO

FERNANDES, Arthur Martins¹

CHUERY, Giovanna Bertolini²

BALLERINI, Ana Paula Augusto da Cruz³

RESUMO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte no Brasil, representando um grave problema de saúde pública, especialmente em grandes centros urbanos como São Paulo. O AVC pode ser classificado como isquêmico, devido à obstrução arterial, ou hemorrágico, caracterizado pela ruptura espontânea de vasos, com prognóstico desfavorável em casos graves. Fatores como condições socioeconômicas, comorbidades e estilo de vida inadequado são determinantes para a incidência desta doença. Com base nisso, este estudo busca analisar internações e óbitos por AVC em São Paulo (2013-2023), considerando variáveis como faixa etária, sexo, zona regional e tempo de internação. Realizou-se um estudo observacional e descritivo utilizando dados do Sistema Único de Saúde (SUS), extraídos do TABNET, para analisar internações e óbitos por AVC no município de São Paulo, utilizando o código CID-10 I64 (AVC não especificado como hemorrágico ou isquêmico). As variáveis investigadas foram: faixa etária, sexo, zona regional e tempo de permanência hospitalar. Foi realizado uma análise descritiva e regressão logística binomial para examinar as taxas de internação e óbitos, identificar os fatores preditores de mortalidade e calcular a razão de chances (odds ratio) e seus intervalos de confiança. Dentre as variáveis analisadas, a faixa etária, zona regional e tempo de internação foram preditores significativos de mortalidade, com destaque para a maior probabilidade de óbito em pacientes com 80 anos ou mais, pacientes nas regiões Leste e Sul, principalmente, e pacientes com internações mais prolongadas. Os fatores socioeconômicos exercem um papel importante nessas diferenças regionais, já que áreas mais periféricas frequentemente apresentam maior vulnerabilidade devido ao acesso limitado a serviços especializados de saúde, o que agrava os desfechos. Nos anos de 2020 e 2021 observou-se um padrão diferente dos outros anos, o que se correlaciona com o impacto da pandemia de COVID-19, revelando uma queda nas internações e um aumento na gravidade dos casos hospitalizados que evoluíram

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. arthurmartinsfe@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. gigibc2003@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – apadacruz@hotmail.com

a óbito. Por outro lado, a variável sexo não apresentou associação estatisticamente significativa com o desfecho de óbito, diferentemente do que foi encontrado em literatura. A análise das taxas de internação e óbito por AVC de 2013 a 2023 contribuiu para um maior entendimento dos fatores associados à mortalidade, destacando a importância de políticas públicas que ampliem o acesso aos cuidados especializados, especialmente nas áreas mais vulneráveis. Além disso, o impacto dos fatores socioeconômicos, idade e tempo de internação no prognóstico do AVC reforça a necessidade de estratégias integradas de prevenção, tratamento e reabilitação para melhorar os desfechos dos pacientes.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral. Epidemiologia. Mortalidade.

ABSTRACT

Stroke is one of the leading causes of death in Brazil, representing a serious public health problem, especially in large urban centers such as São Paulo. Stroke can be classified as ischemic, due to arterial obstruction, or hemorrhagic, characterized by spontaneous rupture of blood vessels, with a poor prognosis in severe cases. Factors such as socioeconomic conditions, comorbidities, and unhealthy lifestyle habits are determinants for the incidence of this disease. Based on this, the study aims to analyze hospitalizations and deaths from stroke in São Paulo (2013-2023), considering variables such as age group, sex, regional zone, and length of hospital stay. An observational and descriptive study was conducted using data from the Unified Health System (SUS), extracted from TABNET, to analyze hospitalizations and deaths from stroke in the city of São Paulo, using ICD-10 code I64 (stroke not specified as hemorrhagic or ischemic). The investigated variables included: age group, sex, regional zone, and length of hospital stay. Descriptive analysis and binomial logistic regression were performed to examine hospitalization and mortality rates, identify mortality predictors, and calculate the odds ratio and confidence intervals. Among the analyzed variables, age group, regional zone, and length of hospital stay were significant predictors of mortality, with a higher probability of death observed in patients aged 80 years or older, patients mainly in the East and South regions, and patients with prolonged hospital stays. Socioeconomic factors play a critical role in these regional differences, as more peripheral areas often have greater vulnerability due to limited access to specialized healthcare services, worsening outcomes. During the years 2020 and 2021, a different pattern was observed compared to other years, correlating with the impact of the COVID-19 pandemic, revealing a decline in hospitalizations and an increase in the severity of hospitalized cases leading to death. On the other hand, the sex variable did not show a statistically significant association with mortality, differing from findings in the literature. The analysis of stroke hospitalization and mortality rates from 2013 to 2023 contributed to a better understanding of the factors associated with mortality, highlighting the importance of public policies that expand access to specialized care, especially in the most vulnerable areas. Moreover, the impact of socioeconomic factors, age, and length of hospital stay on stroke prognosis

underscores the need for integrated prevention, treatment, and rehabilitation strategies to improve patient outcomes.

Keywords: Stroke. Epidemiology. Mortality.

1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal causa de morte no Brasil, com uma incidência anual de 108 casos para cada 100 mil habitantes, de acordo com um estudo prospectivo nacional.¹ O AVC afeta, em maior parte, adultos de meia-idade e idosos. Globalmente, cerca de 15 milhões de pessoas sofrem um AVC a cada ano; desse total, cinco milhões e meio não sobrevivem, enquanto outros cinco milhões desenvolvem incapacidades permanentes, gerando grande impacto na saúde pública e na vida das famílias afetadas.^{1,2} No Brasil, em 2005, o AVC foi responsável por 10% das internações em hospitais públicos, destacando-se como um sério problema de saúde pública.³

O AVC é um evento súbito que causa disfunção neurológica, seja em uma área específica ou de forma mais abrangente, devido a um infarto ou hemorragia na região cerebral, retina ou medula espinhal. Os sintomas precisam durar mais de 24 horas ou ser confirmados por exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), ou ainda por autópsia que revele infarto focal ou hemorragia significativa.¹

O AVC pode ser classificado em dois tipos principais: isquêmico e hemorrágico. O AVC isquêmico resulta da obstrução de uma artéria, levando a um comprometimento no fluxo sanguíneo cerebral, e representa entre 75% e 85% dos casos.¹ Já a hemorragia intracerebral (AVC hemorrágico) é caracterizada pela ruptura espontânea de um vaso sanguíneo, resultando em vazamento de sangue para o interior do cérebro (hemorragia intraparenquimatosa), sistema ventricular (hemorragia intraventricular) e/ou para o espaço subaracnóideo (hemorragia subaracnoide). A hemorragia intraparenquimatosa, em particular, apresenta um prognóstico mais desfavorável, com uma taxa de mortalidade de 65%. Além disso, o AVC é mais comum entre idosos e homens e tem maior prevalência em afrodescendentes, hispânicos, latinos e asiáticos em relação à população caucasiana.²

As taxas de mortalidade por AVC estão diretamente relacionadas à incidência e letalidade, que, por sua vez, são influenciadas pelas condições socioeconômicas, qualidade da prevenção primária e gravidade da doença.³

Entre as causas modificáveis, a aterosclerose de pequenas artérias intracranianas e grandes artérias do pescoço e cerebrais é a mais frequente. Outros fatores incluem êmbolos cardiogênicos, frequentemente associados à fibrilação atrial, além de causas idiopáticas em cerca de 30% dos casos.¹ Os fatores de risco mais comuns incluem hipertensão, tabagismo, obesidade, dieta inadequada, sedentarismo, diabetes mellitus, consumo de álcool, sofrimento mental, coagulopatias, uso de substâncias simpaticomiméticas, doenças cardíacas e distúrbios lipídicos.²

O AVC frequentemente se manifesta como um surgimento súbito de déficits neurológicos, dependendo da região cerebral e da circulação afetada. A circulação anterior ou carotídea é a mais comumente comprometida, representando 80% dos casos, e os pacientes apresentam sintomas como alteração na linguagem, perda sensitiva contralateral, déficit motor contralateral, hemianopsia homônima e desvio do olhar ipsilateral. Os AVCs da circulação posterior, embora menos comuns, costumam ter prognóstico mais desfavorável, com sintomas como estado de coma, tetraparesia, alterações nos nervos cranianos, diplopia, vertigem e ataxia. A deterioração neurológica é a principal causa de morte precoce, embora complicações secundárias, como infecções por aspiração e infarto agudo do miocárdio, também contribuam.¹ Para o diagnóstico definitivo, exames de neuroimagem são indispensáveis, devido à dificuldade de distinguir clinicamente entre hemorragia supratentorial e AVC isquêmico. Pacientes com AVC devem ser avaliados com escalas clínicas padronizadas, como a escala de coma de Glasgow e a escala de AVC do National Institutes of Health (NIH).²

O tratamento do AVC depende de sua etiologia. Avanços no tratamento como a trombólise e a trombectomia mecânica (TM) têm sido fundamentais para reduzir a mortalidade e melhorar o prognóstico, particularmente nos casos de AVC isquêmico. No Brasil, desde 2012, a implementação de protocolos de trombólise no Sistema Único de Saúde (SUS) e a criação de unidades especializadas em AVC, que integram os cuidados de emergência com reabilitação precoce, têm melhorado significativamente os desfechos clínicos.^{4, 5} Em 2021, a inclusão da trombectomia mecânica no SUS ampliou o acesso ao tratamento, contribuindo para a redução da mortalidade.⁶

Dada a relevância do AVC como uma das principais causas de morbidade e mortalidade, torna-se crucial compreender os fatores associados às internações e desfechos clínicos para orientar políticas de saúde e intervenções preventivas. Este estudo teve como objetivo analisar comparativamente as internações e os óbitos por AVC no município de São Paulo entre 2013 e 2023, considerando variáveis como faixa etária, sexo, localização geográfica e tempo de internação, utilizando análises descritivas e regressão logística binomial para identificar tendências e padrões que possam contribuir para estratégias de intervenção e prevenção.

2 METODOLOGIA

Estudo observacional, descritivo e retrospectivo, desenvolvido com o objetivo de comparar e analisar as taxas de internação e óbito por AVC no município de São Paulo entre os anos de 2013 e 2023. Os dados foram coletados do sistema de tabulação online (TABNET), disponível no site da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, utilizando o código CID-10 I64 (AVC não especificado como hemorrágico ou isquêmico). Dessa forma, os dados não permitiram uma análise diferenciada entre os subtipos de AVC.

As variáveis incluídas na análise foram:

- Faixa Etária: agrupada em cinco categorias (0-19 anos, 20-39 anos, 40-59 anos, 60-79 anos e 80+ anos).
- Sexo: categorizado como masculino ou feminino.
- Zona Regional: representando as seis regiões do município de São Paulo (Norte, Sul, Leste, Oeste, Centro e Sudeste).
- Tempo de Permanência: dividido em intervalos de duração da internação (0 dias, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8-14 dias, 15-21 dias, 22-28 dias e 29 dias ou mais).

A variável dependente foi o desfecho de óbito durante a internação.

Realizou-se uma análise descritiva e regressão logística binomial. A análise descritiva foi conduzida para calcular as frequências absolutas e relativas de internações e óbitos de acordo com as variáveis faixa etária, sexo, zona regional e tempo de permanência. Foram calculadas as médias anuais de internações e de óbitos, assim como a taxa de óbitos por internação, possibilitando a observação de padrões de variação ao longo dos anos.

A regressão logística binomial foi aplicada para identificar os fatores preditores de óbito. As variáveis independentes incluídas no modelo foram faixa etária, sexo e zona regional, enquanto o desfecho de óbito foi definido como a variável dependente. As razões de chances (odds ratios, OR) foram calculadas para avaliar o impacto de cada variável, e os intervalos de confiança de 95% (IC

95%) foram fornecidos para cada OR, permitindo verificar a significância estatística dos preditores.

O modelo foi ajustado utilizando os critérios de desviância e Akaike Information Criterion (AIC). Adicionalmente, as medidas de pseudo R^2 de Cox e Snell foram calculadas para estimar a proporção de variabilidade explicada pelo modelo. Para verificar a independência das variáveis, foi aplicada uma análise de colinearidade, confirmada pela obtenção de Variance Inflation Factor (VIF) próximo de 1 para todas as variáveis.

As análises descritivas foram realizadas utilizando o Microsoft Office Excel e para a regressão logística binomial foi utilizado o software Jamovi, versão 2.6.2.0.

Essa pesquisa dispensa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise de regressão logística binomial foi realizada para identificar a associação entre as variáveis independentes (faixa etária, sexo e zona regional) e o desfecho de óbito, permitindo calcular a razão de chances (Odds Ratio, OR) e os intervalos de confiança (IC 95%) para cada variável.

O modelo incluiu 77.851 observações e apresentou uma desviância de 58.957 e um Akaike Information Criterion (AIC) de 58.979 (tabela 1). O pseudo R^2 de Cox e Snell (R^2_{CS}) variou entre 0.0202 e 0.0373, sugerindo que o modelo explica entre 2% e 3.7% da variabilidade total no desfecho de óbito (tabela 1).

Tabela 1: Medida de Ajustamento do Modelo

Medidas de Ajustamento do Modelo

Modelo	Desviância	AIC	R^2_{CS}	R^2_{CS}	R^2_{CS}
1	58957	58979	0.0262	0.0202	0.0373

Nota. Models estimated using sample size of N=77851

O teste da razão de verossimilhança (χ^2) revelou que as variáveis "Zona" ($\chi^2 = 221,210$; graus de liberdade [gl] = 5; $p < .001$) e "Faixa Etária" ($\chi^2 = 1332,631$; gl = 4; $p < .001$) são preditores estatisticamente significativos de óbito. Por outro lado, a variável "Sexo" não apresentou significância estatística ($\chi^2 = 0,174$; gl = 1; $p = 0,677$), indicando que o sexo não afeta o risco de óbito de forma significativa no modelo (tabela 2).

Tabela 2: Teste de razão de verossimilhança

Teste de razão de verossimilhanças

Preditor	χ^2	gl	p
Zona	221.210	5	<.001
SEXO	0.174	1	0.677
Faixa Etária	1332.631	4	<.001

Para garantir a precisão dos coeficientes, o modelo foi submetido a uma análise de colinearidade, com Variance Inflation Factor (VIF) e tolerância próximo a 1 para todas as variáveis (tabela 3).

Tabela 3: Verificação de Pressupostos

Estatísticas de Colinearidade

	VIF	Tolerância
Zona	1.00	0.999
SEXO	1.01	0.988
Faixa Etária	1.00	0.996

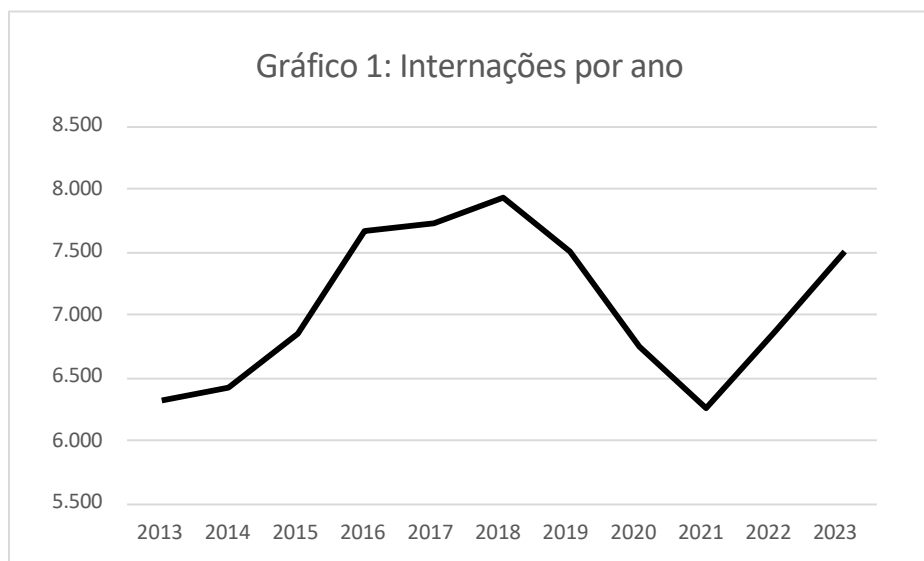
Realizando uma análise descritiva inicial, os números totais de internações e óbitos por AVC e a taxa de óbitos por internação de acordo com o ano podem ser visualizados na tabela 4.

Tabela 4 - Número total de internações e óbitos e taxa de óbitos por internação (2013-2023)

Ano de competência	Internações	Óbitos	Óbitos/ Internações
2013	6.316	923	14,6%
2014	6.433	861	13,4%
2015	6.846	860	12,6%
2016	7.668	952	12,4%
2017	7.729	916	11,9%
2018	7.947	970	12,2%
2019	7.515	950	12,6%
2020	6.758	960	14,2%
2021	6.258	937	15,0%
2022	6.870	947	13,8%
2023	7.511	946	12,6%
Média	7.077	929	13,1%
Total	77.851	10.222	13,1%

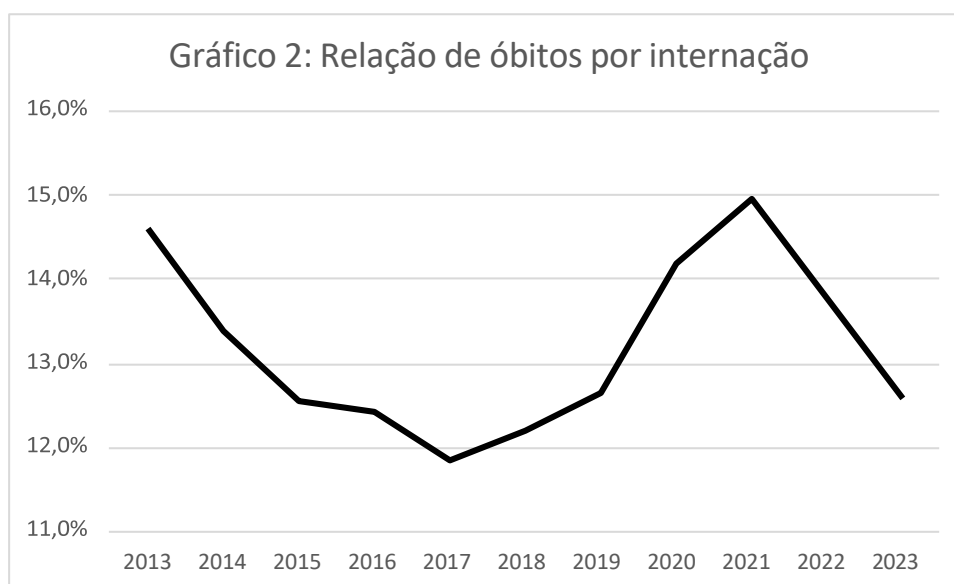
Nela, observa-se que, entre 2013 e 2023, o total de internações foi de 77.851, com média anual de 7.077. O número de internações mostrou um aumento contínuo de 2013 a 2018, seguido por uma redução entre 2019 e 2021, com impacto mais acentuado nos anos de 2020 e 2021, período em que a média foi de 6.508 internações (Gráfico 1).

Gráfico 1: Evolução das Internações por Ano



Durante o mesmo intervalo, o número total de internações que evoluíram para óbito foi de 10.222, com média anual de 929 (tabela 4). A taxa de óbitos por internação apresentou uma queda de 2013 a 2017, seguida de um aumento de 2018 a 2021, voltando a declinar posteriormente (Gráfico 2).

Gráfico 2: Relação de óbitos por internação



A região com o maior número de internações ao longo do período de 2013 a 2023 foi a Sudeste, responsável por 31,5% das internações, seguida pelas regiões Leste (23,2%), Sul (17,4%), Norte (12,4%), Oeste (10,8%) e Centro

(4,7%). A região Leste ocupou a segunda posição em internações em 2013, 2016-2021 e 2023, enquanto a região Sul ficou em segundo lugar em 2014 e 2015. Em relação aos óbitos totais (taxa absoluta), a região Leste liderou, com média de 27,14%, seguida pela Sudeste (27,1%), Sul (19,8%), Norte (12,6%), Oeste (8,8%) e Centro (4,5%). A Leste foi a região com maior número de óbitos em 2013, 2016-2019 e 2022, enquanto a Sudeste liderou em 2014-2015, 2020-2021 e 2023 (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição de Internações e Óbitos por Região do Município de São Paulo (2013-2023)

ZONA	CENTRO		LESTE		NORTE		OESTE		SUDESTE		SUL	
	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO
2013	5,7%	6,7%	19,7%	28,2%	14,0%	14,2%	11,2%	8,2%	33,2%	26,9%	16,2%	15,8%
2014	7,3%	10,3%	18,0%	22,2%	9,7%	13,9%	13,1%	7,3%	33,5%	28,7%	18,3%	17,5%
2015	4,7%	6,6%	18,4%	23,8%	10,3%	14,0%	11,7%	9,0%	35,9%	25,9%	19,0%	20,7%
2016	5,1%	6,5%	22,9%	28,6%	9,8%	9,2%	10,2%	8,7%	34,3%	28,0%	17,7%	18,9%
2017	4,7%	5,2%	25,6%	28,3%	10,0%	10,6%	9,3%	7,3%	31,3%	23,7%	19,1%	24,9%
2018	3,1%	2,4%	23,8%	29,6%	12,3%	14,4%	9,2%	7,4%	34,8%	24,5%	16,8%	21,6%
2019	4,3%	3,7%	24,2%	27,6%	14,4%	12,4%	10,3%	9,9%	31,8%	26,7%	15,0%	19,7%
2020	3,7%	3,0%	26,8%	30,0%	11,9%	9,5%	7,9%	7,4%	34,3%	31,0%	15,4%	19,1%
2021	5,0%	2,8%	25,0%	26,1%	12,7%	12,4%	12,1%	9,5%	27,4%	29,7%	17,7%	19,5%
2022	4,3%	1,9%	24,7%	27,5%	14,8%	13,0%	13,8%	11,8%	24,1%	26,1%	18,4%	19,7%
2023	4,2%	1,5%	25,2%	25,9%	16,1%	14,8%	10,9%	10,6%	25,8%	26,5%	17,7%	20,7%
MÉDIA	4,7%	4,5%	23,2%	27,1%	12,4%	12,6%	10,8%	8,8%	31,5%	27,1%	17,4%	19,8%

Em termos das taxas de óbito por internação de acordo com a região (taxa relativa), as maiores médias foram observadas na seguinte ordem: Leste (de todas as internações nessa região, 15,3% foram a óbito), Sul (15,0%), Norte (13,3%), Centro (12,7%), Sudeste (11,3%) e Oeste (10,7%) (Tabela 6). Ao longo do tempo a região Leste mostrou uma diminuição constante de, em média, 1,9% por ano nas taxas de óbito por internação de 2013 a 2017, seguidas por oscilações em 2018 a 2020 e uma queda de 2020 a 2023 (15,9 % - 12,9 %), obtendo uma média de variação de -4,1%, destacando que, em média, há uma queda anual das taxas relativas de óbito por região. Na região Sul, não foi possível identificar um padrão das taxas pois elas oscilavam com alta e queda dos números. A variação ao longo desse período foi de +0,6% e o pico mais alto observado foi em 2020 (17,6%). A região Norte apresentou flutuações contínuas, com o ponto mais alto em 2014 (19,3%), encerrando com queda de 2021 a 2023 (de 14,6% em 2021 para 11,6% em 2023). A região Centro teve uma diminuição constante na taxa de óbitos por internação desde o pico de 2014 (18,9%), alcançando sua menor taxa em 2023, com 4,4% (variação anual média de -11,2%). As regiões Sudeste e Oeste também apresentaram oscilações ao longo

do tempo de altas e quedas (variação de +2,2% para região Sudeste e 2,7% para Oeste), com o pico de taxa de óbito por internação em 2021 para a Sudeste (16,2%) e em 2020 para a Oeste (13,3%). As taxas de variação anual e média estão apresentadas na tabela 7.

Tabela 6: Taxa de óbitos por internação de acordo com a zona

ZONA	CENTRO	LESTE	NORTE	OESTE	SUDESTE	SUL
	OBT/INT	OBT/INT	OBT/INT	OBT/INT	OBT/INT	OBT/INT
2013	17,2%	20,9%	14,8%	10,8%	11,8%	14,3%
2014	18,9%	16,5%	19,3%	7,5%	11,5%	12,8%
2015	17,6%	16,2%	17,0%	9,6%	9,1%	13,7%
2016	15,9%	15,5%	11,7%	10,6%	10,2%	13,3%
2017	13,3%	13,1%	12,6%	9,3%	9,0%	15,4%
2018	9,3%	15,2%	14,3%	9,8%	8,6%	15,7%
2019	10,8%	14,4%	10,9%	12,2%	10,6%	16,6%
2020	11,7%	15,9%	11,3%	13,3%	12,9%	17,6%
2021	8,2%	15,7%	14,6%	11,7%	16,2%	16,5%
2022	6,2%	15,3%	12,1%	11,8%	14,9%	14,8%
2023	4,4%	12,9%	11,6%	12,2%	13,0%	14,7%
MÉDIA	12,7%	15,3%	13,3%	10,7%	11,3%	15,0%

Tabela 7: Variação da taxa de óbito por internação de acordo com a zona

ZONA	CENTRO	LESTE	NORTE	OESTE	SUDESTE	SUL
2013 - 2014	9,8%	-21,3%	30,0%	-30,7%	-3,0%	-10,2%
2014 - 2015	-6,4%	-1,3%	-12,0%	28,9%	-20,7%	6,9%
2015 - 2016	-9,7%	-4,6%	-31,1%	10,1%	11,8%	-3,3%
2016 - 2017	-16,8%	-15,6%	7,7%	-11,7%	-11,7%	16,3%
2017 - 2018	-29,8%	16,1%	13,6%	5,1%	-3,9%	2,0%
2018 - 2019	16,0%	-5,1%	-24,0%	24,0%	23,6%	5,3%
2019 - 2020	8,7%	10,3%	3,7%	9,0%	20,9%	6,2%
2020 - 2021	-29,9%	-1,3%	28,9%	-11,8%	26,0%	-6,1%
2021 - 2022	-25,1%	-2,3%	-17,0%	0,8%	-7,8%	-10,3%
2022 - 2023	-28,8%	-15,7%	-4,0%	3,1%	-13,3%	-0,6%
MÉDIA	-11,2%	-4,1%	-0,4%	2,7%	2,2%	0,6%

Na regressão logística binomial, a zona regional foi um preditor significativo para a mortalidade ($\chi^2 = 221,21$; $p < .001$), conforme apresentado na tabela 2 anteriormente. O grupo de referência utilizado foi a região Sudeste, devido ao fato de ser a zona com o maior número de internações. A zona Centro mostrou um coeficiente (estimativa) positivo (0.20401), indicando um aumento na probabilidade de óbito em comparação com a Sudeste. A razão de chance - odds ratio (OR) – para essa zona foi de 1.226, o que significa que pacientes

internados na região Centro têm 22.6% mais chances de evoluir a óbito em relação à Sudeste. O valor Z de 3.76 e o p-valor $< .001$ confirmam que essa diferença é estatisticamente significativa (tabela 8).

A zona Leste apresentou o coeficiente mais alto entre as regiões, com uma estimativa de 0.33873, sinalizando um aumento substancial na probabilidade de óbito em relação à Sudeste. O OR dessa zona foi de 1.403, indicando que pacientes internados na Leste têm 40.3% mais chances de óbito do que aqueles internados na Sudeste. A significância estatística é forte, como evidenciado pelo valor Z de 11.602 e $p < .001$ (tabela 8).

A zona Norte também apresentou um coeficiente positivo (0.14569), sugerindo um aumento na probabilidade de óbito em relação à Sudeste, porém de menor magnitude em comparação às regiões Leste e Centro. Esse aumento moderado é indicado pelo OR de 1.157, o que significa um aumento de 15.7% na chance de óbito. Esse efeito é estatisticamente significativo, com valor Z de 3.990 e $p < .001$ (tabela 8).

A zona Oeste foi a única a apresentar um coeficiente negativo (-0.06064), sugerindo uma leve redução nas chances de óbito em relação à Sudeste. O odds ratio de 0.941 reflete essa diminuição, indicando 5.9% menos chances de óbito para os internados na zona Oeste em comparação com a Sudeste. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($Z = -1.48$, $p = 0.138$), sugerindo que o risco de mortalidade na zona Oeste é semelhante ao da Sudeste (tabela 8).

Já a zona Sul apresentou um coeficiente positivo (0.32745), indicando um aumento significativo na probabilidade de óbito em comparação à Sudeste. Esse aumento é confirmado pelo odds ratio de 1.387, sugerindo que os pacientes internados na zona Sul têm 38.7% mais chances de evoluir a óbito do que os internados na Sudeste. Esse resultado é estatisticamente significativo, com $Z = 10.310$ e $p < .001$ (tabela 8).

Tabela 8: Coeficientes do modelo por zona

Coeficientes do modelo - VIVO/ÓBITO

Preditor	Estimativas	Intervalo de Confiança a 95%		Erro-padrão	Z	p	Rácio das Chances	Intervalo de Confiança a 95%	
		Lim. Inferior	Superior					Lim. Inferior	Superior
Intercepto	-2.10434	-2.1544	-2.0543	0.0255	-82.428	<.001	0.122	0.1160	0.128
Zona:									
CENTRO									
– SUDESTE	0.20401	0.0978	0.3102	0.0542	3.764	<.001	1.226	1.1027	1.364
LESTE – SUDESTE	0.33873	0.2815	0.3959	0.0292	11.602	<.001	1.403	1.3251	1.486
NORTE – SUDESTE	0.14569	0.0741	0.2173	0.0365	3.990	<.001	1.157	1.0769	1.243
OESTE – SUDESTE	-0.06064	-0.1409	0.0196	0.0409	-1.482	0.138	0.941	0.8686	1.020
SUL – SUDESTE	0.32745	0.2652	0.3897	0.0318	10.310	<.001	1.387	1.3037	1.477

Nota. As estimativas representam o Log das Chances de "VIVO/ÓBITO = ÓBITO" vs. "VIVO/ÓBITO = VIVO"

Do total de internações, a faixa etária mais prevalente foi a de 60-79 anos (49,2%), seguida por 40-59 anos (27,9%), 80 anos ou mais (16,9%), 20-39 anos (5,2%) e, finalmente, menores de 20 anos (0,8%). As distribuições de óbitos totais por faixa etária corresponderam ao perfil de internações (Tabela 9).

Tabela 9: Distribuição de Internações e Óbitos por Faixa Etária

FAIXA ETÁRIA	<20a		20-39a		40-59a		60-79a		80a	
	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO
2013	1,1%	0,1%	5,6%	2,7%	28,7%	22,0%	48,0%	49,7%	16,6%	25,5%
2014	1,2%	0,1%	6,1%	2,8%	28,4%	23,3%	47,5%	43,2%	16,8%	30,5%
2015	1,2%	0,5%	5,4%	2,2%	28,4%	21,2%	48,1%	47,4%	16,9%	28,7%
2016	1,0%	0,9%	5,9%	3,0%	28,6%	22,2%	47,1%	45,7%	17,4%	28,2%
2017	0,8%	0,3%	5,8%	2,4%	28,2%	20,3%	49,3%	48,4%	15,9%	28,6%
2018	0,9%	0,2%	5,5%	2,2%	28,6%	20,7%	48,3%	48,7%	16,7%	28,2%
2019	0,7%	0,5%	5,0%	2,0%	27,8%	21,8%	49,9%	48,1%	16,6%	27,6%
2020	0,7%	0,5%	4,5%	2,2%	28,6%	22,0%	48,8%	44,0%	17,4%	31,4%
2021	0,4%	0,4%	4,7%	2,9%	27,8%	19,7%	50,3%	48,5%	16,7%	28,5%
2022	0,3%	0,4%	4,4%	1,9%	26,0%	18,6%	52,3%	47,1%	17,0%	32,0%
2023	0,4%	0,0%	4,1%	1,9%	25,7%	18,8%	52,0%	49,9%	17,7%	29,4%
MÉDIA	0,8%	0,4%	5,2%	2,4%	27,9%	20,9%	49,2%	47,3%	16,9%	29,0%

As taxas de óbito por internação (taxas relativas) variaram amplamente conforme a faixa etária, destacando que conforme o envelhecimento, pior o desfecho. A taxa mais alta foi entre os pacientes com 80 anos ou mais, com 22,5% dos internados evoluindo para óbito. Essa taxa se manteve relativamente estável ao longo do tempo, com a menor em 2016, com 20,0%, e a maior em 2022, com 25,9%. Os anos de 2020 a 2022 foram os períodos em que cerca de ¼ dos pacientes internados com mais de 80 anos evoluíram a óbito. Em seguida,

a faixa de 60-79 anos apresentou uma taxa de 12,6% (com a menor de 11,6% e a maior em 2013 com 15,1%), e a faixa de 40-59 anos apresentou 9,9% de óbitos entre os internados (menor de 8,5%, em 2017, e maior de 11,2%, em 2013). As menores taxas de óbito por internação foram observadas nos pacientes menores de 20 anos (6,2%) e de 20-39 anos (6,0%). Os pacientes menores de 20 anos apresentaram uma grande variação ao longo dos anos, tendo de 2020 a 2022 um aumento crescente (atingindo a maior taxa em 2022 [19,0%]), mas em 2023 nenhum registro de óbitos dos internados nessa faixa etária. Já nos pacientes de 20-39 anos, a menor taxa foi 4,8% e a maior 9,2%, em 2021 e 2020 (6,9%) (Tabela 10).

Tabela 10: Taxa de óbitos por internação de acordo com a faixa etária

FAIXA ETÁRIA	<20a	20-39a	40-59a	60-79a	80a
2013	1,4%	7,1%	11,2%	15,1%	22,4%
2014	1,3%	6,1%	11,0%	12,2%	24,3%
2015	4,8%	5,2%	9,4%	12,4%	21,4%
2016	12,2%	6,5%	9,6%	12,0%	20,0%
2017	4,7%	4,9%	8,5%	11,6%	21,3%
2018	2,9%	4,8%	8,8%	12,3%	20,6%
2019	9,6%	5,1%	9,9%	12,2%	20,9%
2020	10,4%	6,9%	10,9%	12,8%	25,6%
2021	14,3%	9,2%	10,6%	14,4%	25,6%
2022	19,0%	6,0%	9,9%	12,4%	25,9%
2023	0,0%	5,8%	9,2%	12,1%	20,9%
MÉDIA	6,2%	6,0%	9,9%	12,6%	22,5%

Na regressão logística, a faixa etária foi um preditor estatisticamente significativo de óbito, conforme apresentado anteriormente na tabela 2. Em comparação com o grupo de 60-79 anos (grupo de referência), os resultados indicaram uma probabilidade significativamente menor de óbito para os pacientes das faixas etárias mais jovens, enquanto o grupo de 80 anos ou mais apresentou risco mais elevado.

A faixa 0-19 anos apresentou um coeficiente negativo de -1.79346, indicando uma redução significativa na probabilidade de óbito em comparação ao grupo de 60-79 anos. Esse efeito é refletido pelo OR de 0.166, o que significa

que pacientes na faixa etária de 0-19 anos têm aproximadamente 83.4% menos chances de evoluir para óbito em relação ao grupo de referência. Esse resultado é estatisticamente significativo, com valor Z de -6.384 e $p < .001$ (tabela 11).

Para a faixa 20-39 anos, o coeficiente também foi negativo (-0.67144), indicando uma menor probabilidade de óbito em relação ao grupo de 60-79 anos, mas com uma magnitude de redução menor do que na faixa de 0-19 anos. O OR de 0.511 para essa faixa etária indica uma redução de 48.9% nas chances de óbito em comparação ao grupo de 60-79 anos, com significância estatística confirmada pelo valor Z de -10.279 e $p < .001$ (tabela 11).

A faixa 40-59 anos apresentou um coeficiente negativo de -0.26994, indicando uma probabilidade de óbito levemente inferior ao grupo de 60-79 anos. O OR de 0.763 para essa faixa etária implica uma redução de 23.7% nas chances de óbito em comparação ao grupo de referência. Esse efeito também é estatisticamente significativo, com valor Z de -9.805 e $p < .001$, ainda que com menor impacto em comparação às faixas etárias mais jovens (tabela 11).

Por outro lado, a faixa 80 anos ou mais apresentou um coeficiente positivo de 0.71505, indicando uma probabilidade significativamente maior de óbito em relação ao grupo de 60-79 anos. Esse efeito é corroborado pelo OR de 2.044, mostrando que pacientes com 80 anos ou mais têm mais que o dobro de chances de evoluir para óbito em comparação ao grupo de 60-79 anos. Esse coeficiente é altamente significativo, com valor Z de 27.201 e $p < .001$ (tabela 11).

Tabela 11: Coeficientes do modelo por faixa etária

Coeficientes do modelo - VIVO/ÓBITO

Preditor	Estimativas	Intervalo de Confiança a 95%		Erro-padrão	Z	p	Rácio das Chances	Intervalo de Confiança a 95%	
		Lim. Inferior	Superior					Lim. Inferior	Superior
Intercepto	-2.10434	-2.1544	-2.0543	0.0255	-82.428	<.001	0.122	0.1160	0.128
Faixa Etária:									
0-19a – 60-79a	-1.79346	-2.3441	-1.2428	0.2809	-6.384	<.001	0.166	0.0959	0.289
20-39a – 60-79a	-0.67144	-0.7995	-0.5434	0.0653	-10.279	<.001	0.511	0.4496	0.581
40-59a – 60-79a	-0.26994	-0.3239	-0.2160	0.0275	-9.805	<.001	0.763	0.7233	0.806
80e+a – 60-79a	0.71505	0.6635	0.7666	0.0263	27.201	<.001	2.044	1.9416	2.152

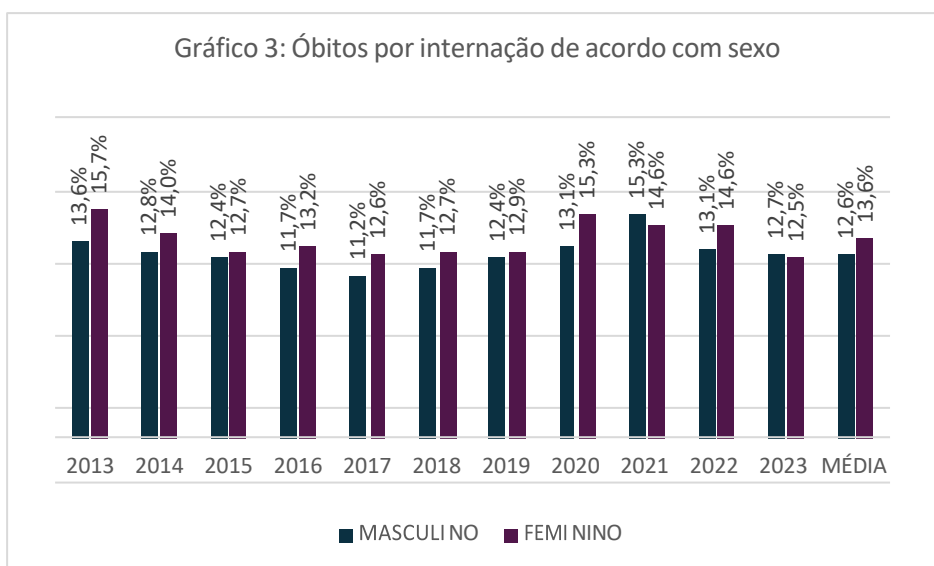
Nota. As estimativas representam o Log das Chances de "VIVO/ÓBITO = ÓBITO" vs. "VIVO/ÓBITO = VIVO"

Em relação ao sexo, as internações e óbitos foram distribuídos de maneira equilibrada, com leve predomínio para o sexo masculino nas internações (51,6%) em comparação ao feminino (48,4%). Quanto aos óbitos (taxa absoluta), a distribuição foi ainda mais equilibrada, com 49,7% no sexo masculino e 50,3% no feminino, mantendo-se constante ao longo dos anos (Tabela 12). A taxa relativa de óbito por internação foi semelhante entre os sexos, sendo de 13,6% para mulheres e 12,6% para homens (Gráfico 3).

Tabela 12: Distribuição de Internações e Óbitos por Sexo

SEXO	MASCULINO		FEMININO	
	INT.	ÓBITO	INT.	ÓBITO
2013	51,3%	47,7%	48,7%	52,3%
2014	51,3%	48,9%	48,7%	51,1%
2015	50,8%	50,1%	49,2%	49,9%
2016	51,8%	48,6%	48,2%	51,4%
2017	51,8%	48,9%	48,2%	51,1%
2018	51,7%	49,7%	48,3%	50,3%
2019	51,3%	50,3%	48,7%	49,7%
2020	50,9%	47,0%	49,1%	53,0%
2021	52,3%	53,6%	47,7%	46,4%
2022	52,4%	49,6%	47,6%	50,4%
2023	51,6%	51,8%	48,4%	48,2%
MÉDIA	51,6%	49,7%	48,4%	50,3%

Gráfico 3: Óbitos por internação de acordo com o sexo



Na regressão logística a variável sexo não foi estatisticamente significativa no modelo ($p = 0.677$), conforme tabela 2. O grupo de referência foi o sexo masculino. O coeficiente para o sexo feminino foi -0.00906, indicando uma diferença mínima e praticamente nula nas chances de óbito em comparação com o sexo masculino. Esse efeito é representado por OR de 0.991, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) entre 0.9497 e 1.034, sugerindo que não há aumento ou redução significativa no risco de óbito para o sexo masculino em comparação com o feminino. Além disso, o valor Z de -0.417 e o p-valor de 0.677 indicam que a diferença entre os sexos não é estatisticamente significativa. Esses resultados mostram que o sexo, neste modelo, não exerce uma influência importante sobre a probabilidade de óbito, sugerindo que homens e mulheres internados por AVC possuem um risco semelhante de evolução para óbito (tabela 13).

Tabela 13: Coeficiente do modelo por sexo

Coeficientes do modelo - VIVO/ÓBITO

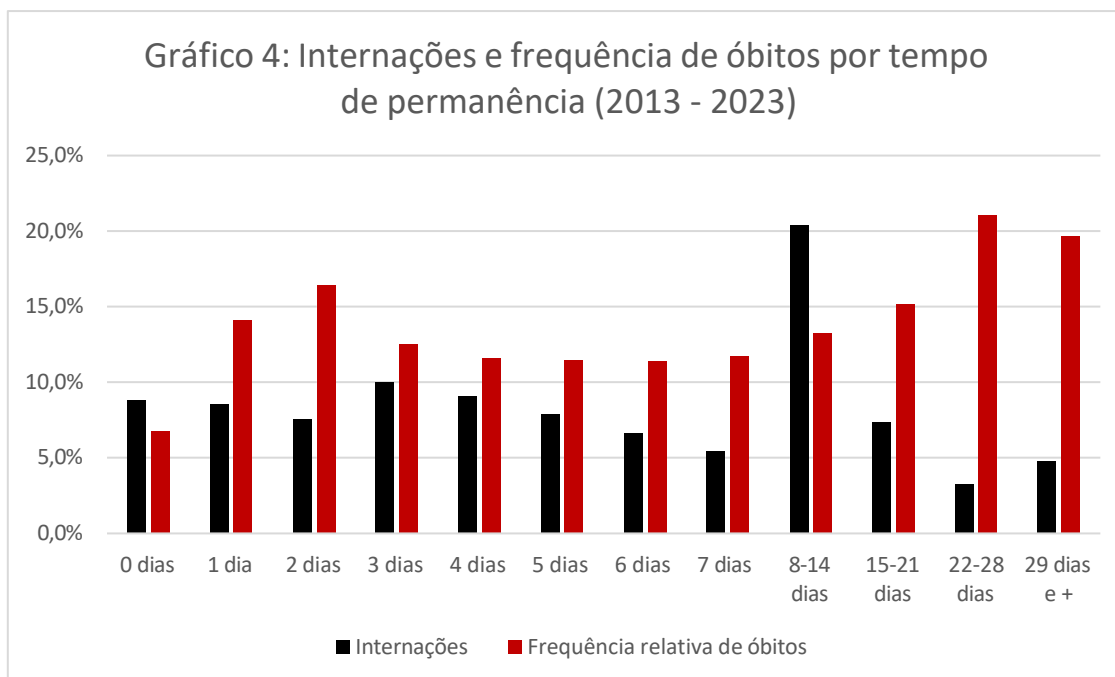
Preditor	Estimativas	Intervalo de Confiança a 95%			Z	p	Rácio das Chances	Intervalo de Confiança a 95%	
		Lim. Inferior	Superior	Erro-padrão				Lim. Inferior	Superior
Intercepto	-2.10434	-2.1544	-2.0543	0.0255	-82.428	<.001	0.122	0.1160	0.128
SEXO:									
FEM – MASC	-0.00906	-0.0516	0.0335	0.0217	-0.417	0.677	0.991	0.9497	1.034

Nota. As estimativas representam o Log das Chances de "VIVO/ÓBITO = ÓBITO" vs. "VIVO/ÓBITO = VIVO"

Nas tabelas de coeficiente das regressões logísticas (tabela 8, 11 e 13) há o termo intercepto, o qual representa o logaritmo das chances (log-odds) do desfecho de interesse (óbito) quando todas as variáveis independentes estão em seu valor de referência. No modelo, o coeficiente do intercepto foi de -2.10434. Indicando que, na ausência de variação das demais variáveis, a probabilidade de óbito é relativamente baixa. Esse coeficiente traduz-se em uma OR inferior a 1, o que confirma que, para o grupo de referência, as chances de óbito são reduzidas. O valor Z associado ao intercepto foi de -82.428, e o p-valor < .001, indicando que o intercepto é estatisticamente significativo.

O tempo de internação foi analisado apenas de maneira descritiva. A média de tempo de internação de 2013-2023 (Gráfico 4), para os pacientes que não completaram nem um dia internado (0 dias), 8,8% do total de internações se enquadra nesse grupo, e, dentre eles, 6,8% evoluíram a óbito. No grupo de pacientes que ficaram apenas 1 dia internados, que representa 8,6% do total de internações, a frequência de óbitos foi de 14,1%. Essa tendência de aumento continua no segundo dia, onde 7,6% das internações correspondem a pacientes que ficaram exatamente 2 dias no hospital, e 16,4% desses pacientes específicos evoluíram a óbito. Para aqueles que permaneceram exatamente 3 dias, que representam 10% do total de internações, a frequência de óbitos é de 12,5%. Nos dias subsequentes, entre o quarto e o sétimo dias, a frequência relativa de óbitos varia entre 11% e 12% para cada dia específico, com o percentual de internações para esses períodos variando de 5,5% a 9,1%. Nas internações de períodos mais prolongados, observamos um aumento na frequência de óbitos em relação aos períodos intermediários. Entre os pacientes que permaneceram internados de 8 a 14 dias, que representam 20,4% do total de internações, a frequência de óbitos dentro desse grupo específico foi de 13,2%. Para aqueles que ficaram entre 15 e 21 dias, que correspondem a 7,4% das internações, a frequência de óbitos foi de 15,2%. No grupo que permaneceu de 22 a 28 dias, que é menor (3,3% do total de internações), a frequência de óbitos atinge 21%. Por fim, entre os pacientes que ficaram 29 dias ou mais, 4,8% do total de internações, a frequência relativa de óbitos é de 19,7%.

Gráfico 4: Internações e frequência de óbitos por tempo de permanência (2013-2023)



Na análise do tempo de permanência por faixa etária (tabela 14) observa-se que para os pacientes com menos de 20 anos, a maioria das internações (55,5%) ocorre com uma permanência de 0 dias, indicando alta logo após a admissão. Nessa faixa etária, o percentual relativo de óbitos é baixo, permanecendo em 0% nos primeiros três dias e aumentando para 16,7% após cinco dias de internação. Internações prolongadas, de 29 dias ou mais, representam apenas 3,2% do total e não apresentam registros de óbitos.

Entre os pacientes de 20 a 39 anos, observa-se uma concentração significativa de internações com permanência de 0 dias (26,1%) e 2 dias (16,7%). O percentual de óbitos aumenta de forma consistente com o tempo de internação, alcançando 16,7% após quatro dias e 13,1% para internações de 29 dias ou mais, sugerindo uma correlação entre a duração da internação e o risco de mortalidade nesse grupo.

Na faixa etária de 40 a 59 anos, as internações com permanência de 2 dias (16,1%) e 3 dias (13,3%) são as mais frequentes. O percentual de óbitos é mais elevado em internações de longa duração, atingindo um pico de 20% para aqueles que permanecem internados entre 22 e 28 dias, o que indica um aumento significativo do risco para casos prolongados.

Para os pacientes de 60 a 79 anos, observa-se um aumento progressivo tanto nas internações quanto no percentual de óbitos à medida que o tempo de permanência hospitalar se prolonga. A taxa de óbitos para internações de 22 a 28 dias chega a 25,6%, enquanto para aqueles internados por 29 dias ou mais a taxa é de 20%, reforçando a tendência de que o prolongamento da internação está associado a taxas mais altas de mortalidade. Já para os pacientes com 80 anos ou mais apresentam a maior taxa de mortalidade relativa em todas as durações de internação. Para internações de 0 dias, o percentual de óbitos já é elevado, atingindo 29,4%, e esse valor aumenta para 31,3% em internações de 29 dias ou mais.

Tabela 14: Tempo de Permanência Hospitalar e Frequência de Óbitos por Faixa Etária (2013-2023)

Permanência	<20a		20-39a		40-59		60-79a		80e+a	
	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos
0 dias	55,5%	0,0%	26,1%	1,7%	12,9%	4,1%	5,8%	9,1%	3,3%	29,4%
1 dia	8,1%	4,0%	9,4%	6,3%	9,1%	12,7%	8,2%	12,4%	8,5%	24,4%
2 dias	2,3%	7,1%	6,1%	16,7%	7,5%	16,1%	7,8%	14,9%	8,0%	21,6%
3 dias	2,1%	0,0%	7,4%	13,3%	10,1%	11,8%	10,4%	11,1%	9,9%	17,9%
4 dias	4,1%	12,0%	5,8%	11,2%	8,6%	10,3%	9,6%	9,6%	9,5%	19,5%
5 dias	1,9%	16,7%	5,4%	10,6%	7,6%	8,0%	8,2%	11,0%	8,6%	18,0%
6 dias	2,3%	0,0%	4,2%	4,7%	6,2%	8,9%	7,2%	10,2%	6,8%	20,2%
7 dias	1,9%	0,0%	3,8%	6,5%	4,9%	8,9%	5,9%	10,3%	5,8%	21,2%
8-14 dias	11,5%	8,5%	17,4%	5,3%	19,1%	8,9%	20,7%	12,8%	22,9%	22,4%
15-21 dias	4,1%	0,0%	7,2%	7,2%	6,8%	9,1%	7,6%	15,6%	8,0%	24,9%
22-28 dias	2,9%	0,0%	3,3%	4,5%	2,9%	14,0%	3,4%	21,5%	3,7%	34,1%
29 dias e +	3,2%	0,0%	3,7%	8,7%	4,3%	13,1%	5,2%	20,0%	5,0%	31,3%

Analisando o tempo de permanência por sexo (Tabela 15), nota-se que para pacientes masculinos, as internações de 0 dias representam 9% do total, com uma frequência relativa de óbitos de 6,5%. No primeiro dia, 8,3% das internações são desse grupo, e a frequência de óbitos aumenta para 13,3%. Esse percentual continua a crescer no segundo dia, onde as internações representam 7,5%, e a frequência de óbitos chega a 15,9%. Entre os homens, a frequência de óbitos mantém-se relativamente alta nas internações prolongadas, atingindo 18,6% entre aqueles que permanecem 29 dias ou mais. Entre as pacientes femininas, observa-se uma tendência semelhante, mas com algumas diferenças nas frequências de óbitos. No grupo de 0 dias, as internações representam 8,8%, com uma frequência de óbitos de 7,1%. No primeiro dia, a frequência de óbitos entre as mulheres é de 15%, ligeiramente superior à dos homens. Nos dias seguintes, o percentual de óbitos entre as mulheres continua

elevado, chegando a 17% no segundo dia e 13% no terceiro dia. Nas internações prolongadas, a frequência de óbitos é ainda maior para as mulheres, alcançando 21,1% entre aquelas que permaneceram internadas por 29 dias ou mais.

De modo geral, observa-se que tanto para homens quanto para mulheres, a frequência de óbitos tende a aumentar conforme o tempo de internação se prolonga. Nos períodos mais longos (29 dias ou mais), as mulheres apresentam uma frequência de óbitos ligeiramente superior à dos homens (21,1% contra 18,6%) (Tabela 15).

Tabela 15: Distribuição de Internações e Frequência de Óbitos por Tempo de Permanência e Sexo (2013-2023)

Permanência	Masculino		Feminino	
	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos
0 dias	9,0%	6,5%	8,7%	7,1%
1 dia	8,3%	13,3%	8,9%	15,0%
2 dias	7,5%	15,9%	7,7%	17,0%
3 dias	9,9%	12,0%	10,1%	13,0%
4 dias	9,1%	10,8%	9,1%	12,4%
5 dias	7,9%	10,9%	8,0%	12,1%
6 dias	6,5%	11,0%	6,8%	11,8%
7 dias	5,5%	12,0%	5,4%	11,4%
8-14 dias	20,3%	12,8%	20,5%	13,7%
15-21 dias	7,3%	14,8%	7,5%	15,5%
22-28 dias	3,3%	20,3%	3,2%	21,9%
29 dias e +	5,3%	18,6%	4,3%	21,1%

Analisando por zona, na região Centro, 10,5% dos pacientes internados permanecem 0 dias, e, entre esses, 8,1% evoluem a óbito. No primeiro dia, as internações sobem para 29,3%, com uma frequência de óbitos de 4,5% nesse grupo específico. No segundo dia, 8% das internações ocorrem, e a frequência de óbitos é de 16,4%. A frequência de óbitos atinge 23,8% para internações de 22 a 28 dias, e 25,7% entre aqueles que permanecem 29 dias ou mais, evidenciando uma alta mortalidade para internações prolongadas (Tabela 16.1).

Na região Leste, as internações de 0 dias representam 1,5% do total, com uma frequência de óbitos de 28,6%, indicando uma mortalidade significativa logo

no início. No primeiro dia, 21,7% dos pacientes são internados, com uma frequência de óbitos de 7,7%. Para o segundo dia de internação, 8,1% dos pacientes permanecem, e a frequência de óbitos aumenta para 15,0%. Para os períodos prolongados, a frequência de óbitos também é alta, com 21,1% para pacientes que ficam 22 a 28 dias e 23,3% para aqueles internados por 29 dias ou mais (Tabela 16.1).

Na região Norte, 8,1% das internações são de 0 dias, com uma frequência relativa de óbitos de 22,2%. No primeiro dia de internação, 6,1% dos pacientes permanecem hospitalizados, e a frequência de óbitos é de 11,7%. No terceiro dia, a frequência de óbitos é de 13,0% entre os 9,9% dos internados nesse período. Para internações de 29 dias ou mais, a mortalidade é de 15,1%, indicando um leve aumento para internações mais longas (Tabela 16.1).

Tabela 16.1: Distribuição de Internações e Frequência Relativa de Óbitos por Tempo de Permanência Hospitalar e Região (2013-2023)

Permanência	Centro		Leste		Norte	
	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos
0 dias	10,5%	8,1%	1,5%	28,6%	4,1%	22,2%
1 dia	29,3%	4,5%	5,0%	21,7%	7,7%	21,1%
2 dias	8,0%	18,6%	6,4%	20,9%	6,2%	19,4%
3 dias	9,6%	14,5%	10,9%	12,6%	9,5%	12,4%
4 dias	7,1%	13,8%	10,7%	11,5%	9,1%	12,0%
5 dias	4,8%	14,2%	9,3%	12,3%	7,6%	9,5%
6 dias	3,6%	18,3%	7,9%	10,6%	7,1%	10,5%
7 dias	2,9%	18,9%	6,7%	10,7%	5,8%	12,9%
8-14 dias	11,2%	16,2%	24,1%	14,7%	24,0%	10,7%
15-21 dias	4,2%	19,0%	8,5%	16,2%	8,8%	11,3%
22-28 dias	2,1%	21,3%	3,8%	28,3%	4,2%	16,2%
29 dias e +	6,7%	25,7%	5,2%	23,3%	6,0%	15,1%

Na região Oeste, 9,9% das internações ocorrem no terceiro dia, e a frequência de óbitos é de 12,9% nesse grupo. Para internações de 22 a 28 dias, 3,8% dos pacientes permanecem, e a frequência de óbitos aumenta para 24,3%. Nas internações de 29 dias ou mais, 3,9% dos pacientes permanecem internados, com uma taxa de mortalidade de 13,3% (Tabela 16.2).

Na região Sudeste, 8,2% das internações ocorrem no primeiro dia, com uma frequência relativa de óbitos de 8,2%. As internações no segundo dia representam 7,9% do total, e a frequência de óbitos neste grupo é de 13,5%. A

maior taxa de mortalidade é observada em internações de longa duração, com 24,3% de óbitos entre os pacientes que ficaram internados por 22 a 28 dias. Nas internações de 29 dias ou mais, 3,7% dos pacientes permanecem nesse período, com uma frequência de óbitos de 24,3%, a mais alta entre todas as regiões para internações prolongadas (Tabela 16.2).

Na região Sul, observa-se uma distribuição distinta, com 2,5% das internações ocorrendo com permanência de 0 dias e uma alta frequência de óbitos de 23,6% nesse grupo. No primeiro dia, 5,5% dos pacientes são internados, e a frequência de óbitos é de 24,4%. Entre os pacientes que permaneceram internados por 2 dias, 7,9% do total, a taxa de óbitos chega a 22,9%. Nos períodos prolongados, como de 22 a 28 dias, a frequência de óbitos é de 22,5%, e nas internações de 29 dias ou mais, 4,8% dos pacientes permanecem, com uma frequência de óbitos de 13,3% (Tabela 16.2).

Tabela 16.2: Distribuição de Internações e Frequência Relativa de Óbitos por Tempo de Permanência Hospitalar e Região (2013-2023)

Permanência	Oeste		Sudeste		Sul	
	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos	Internações	% relativa de óbitos
0 dias	4,1%	13,3%	20,9%	2,8%	2,5%	23,6%
1 dia	14,1%	7,8%	8,2%	13,0%	5,7%	24,4%
2 dias	13,6%	9,2%	7,3%	13,5%	6,9%	22,9%
3 dias	10,3%	10,3%	9,1%	11,0%	10,7%	15,6%
4 dias	7,2%	11,3%	8,4%	10,5%	9,7%	13,0%
5 dias	5,9%	10,6%	7,2%	10,9%	9,7%	12,4%
6 dias	5,0%	10,4%	5,7%	12,3%	8,3%	11,4%
7 dias	4,2%	13,9%	4,5%	11,6%	6,7%	11,0%
8-14 dias	18,8%	11,2%	16,7%	13,4%	23,0%	13,6%
15-21 dias	8,1%	11,9%	5,7%	18,3%	8,5%	14,3%
22-28 dias	3,8%	12,3%	2,5%	22,3%	3,4%	18,7%
29 dias e +	5,0%	14,0%	3,7%	24,3%	4,8%	13,3%

De maneira geral, todas as regiões mostram um padrão de aumento na frequência de óbitos conforme o tempo de internação se prolonga, especialmente para períodos de internação mais longos (22 dias ou mais), embora com algumas variações regionais. A região Sudeste se destaca com a maior taxa de mortalidade para internações prolongadas, enquanto a região Sul apresenta uma alta mortalidade mesmo em períodos curtos, como 0 e 1 dia de internação.

A discussão sobre as tendências e fatores associados ao AVC no Brasil, especialmente em São Paulo, ressalta a relevância dos fatores de risco modificáveis, como hipertensão, diabetes e obesidade, que têm aumentado significativamente nas últimas décadas. Um estudo sobre a prevalência desses fatores de risco entre 2006 e 2012 aponta um crescimento expressivo nos índices de diabetes e obesidade, enquanto a hipertensão manteve-se estável.⁷ Esses dados sugerem que mudanças nos estilos de vida, incluindo padrões alimentares menos saudáveis e falta de políticas eficazes de controle, têm contribuído para a maior carga do AVC na população brasileira, com impacto maior em grupos vulneráveis. Fatores de risco metabólicos e comportamentais são responsáveis por taxas de mortalidade elevadas associadas ao AVC, conforme demonstrado em análises sobre doenças cardiovasculares no Brasil.⁸

O impacto econômico e social dos fatores de risco do AVC no Brasil também merece destaque. Um levantamento publicado na Revista Panamericana de Saúde Pública sugere que um melhor controle da hipertensão e do diabetes no Brasil poderia reduzir os custos de saúde e a prevalência de doenças associadas ao AVC. O estudo destaca que o consumo crescente de alimentos processados e o aumento do índice de massa corporal são fatores críticos para a carga crescente de AVC na população brasileira.⁹

Durante o período pandêmico de 2020 a 2021, as taxas de internação por AVC sofreram uma queda significativa, fenômeno observado em diversas regiões e relatado em estudos sistemáticos. A pandemia de COVID-19 trouxe uma combinação de fatores que afetaram diretamente a busca por atendimento hospitalar, especialmente para condições graves e emergenciais como o AVC. Em primeiro lugar, o receio de contaminação pelo coronavírus nos hospitais fez com que muitos pacientes evitassem procurar ajuda médica, até mesmo em emergências. Esse comportamento refletiu o medo generalizado de contrair COVID-19 em ambientes hospitalares, levando à redução de internações por doenças como AVC, infarto e outras condições críticas.¹⁰

Além disso, a pandemia gerou uma reestruturação dos recursos hospitalares para atender à alta demanda de casos de COVID-19, redirecionando leitos, equipamentos e equipes de saúde. Muitos hospitais precisaram priorizar os pacientes com COVID-19, o que resultou em

superlotação e falta de leitos para outros tipos de emergência, incluindo as unidades de AVC. A capacidade limitada de atendimento para essas condições foi agravada pela sobrecarga do sistema de saúde, que teve que alocar recursos para leitos de UTI, respiradores e suporte para os casos mais graves de infecção pelo coronavírus. Essa reestruturação dos recursos acabou reduzindo a capacidade de atendimento para outras condições de emergência, como o AVC. Estudos mostraram que, além de diminuir o número de internações, a pandemia afetou no perfil dos pacientes que buscaram atendimento.¹¹ Muitos dos casos que chegaram aos hospitais eram mais graves, em parte devido ao atraso no tratamento, que piorou os prognósticos e aumentou as taxas de mortalidade. Esse aumento da gravidade pode estar ligado ao tempo que os pacientes demoraram para procurar ajuda, influenciado pelo receio de contaminação e pela percepção de que os hospitais estavam sobrecarregados e sem capacidade para atendê-los adequadamente.¹² A análise dos anos de 2020 a 2021 confirmam essa tendência, mostrando reduções nas internações hospitalares para AVC em contraste com um aumento das taxas de óbito entre os internados.

A cidade de São Paulo exibe desigualdades significativas no acesso aos serviços de saúde, que se refletem nas taxas de internação e mortalidade por AVC em suas diferentes regiões. A distribuição desigual de recursos impacta diretamente as populações de baixa renda e reduz o acesso a cuidados médicos especializados.¹³

Na Zona Sudeste, que abrange bairros como Sapopemba, São Mateus e Itaim Paulista, os índices de internação por AVC são altos. Essa região possui uma das maiores densidades populacionais e concentra grande número de indivíduos de baixa renda, o que contribui para a prevalência de doenças crônicas, como hipertensão e diabetes, fatores de risco para o AVC. A baixa renda média limita o acesso a cuidados preventivos, e muitos moradores dependem exclusivamente do SUS. Isso sobrecarrega as unidades de saúde locais, que enfrentam filas extensas e escassez de especialistas. A crescente população idosa na região também aumenta a demanda por serviços de saúde relacionados ao AVC.¹⁴⁻¹⁷

Por outro lado, a Zona Sul, apesar de possuir uma grande população, registra um número relativamente menor de internações por AVC, cerca de

17,4% do total. No entanto, essa região enfrenta desafios significativos em termos de acesso à saúde, especialmente em distritos como Grajaú, Parelheiros e Capão Redondo, que apresentam altos índices de vulnerabilidade social. A população, em sua maioria, apresenta condições de pobreza ou extrema pobreza, o que limita o acesso a serviços de saúde regulares e preventivos, essenciais para o controle de comorbidades associadas ao AVC. A falta de centros especializados e o transporte limitado para hospitais de referência tornam o acesso ao atendimento emergencial mais difícil e demorado. ¹⁴⁻¹⁷

A Zona Leste de São Paulo é a mais populosa, com aproximadamente 4 milhões de habitantes e uma elevada proporção de idosos. Essa área apresenta a maior taxa de mortalidade por AVC, resultado do acesso restrito a cuidados especializados e da dependência do SUS. Bairros como Itaim Paulista, Guaianases e São Mateus registram os menores níveis de renda da cidade, o que limita o acesso a tratamentos e contribui para um atendimento tardio. Além disso, a dificuldade de deslocamento até hospitais especializados agrava o cenário, especialmente para a população idosa, que é mais vulnerável a desfechos graves e precisa de intervenções rápidas em casos de AVC. ¹⁴⁻¹⁷

A região central de São Paulo possui características que influenciam positivamente a taxa de mortalidade por AVC. A área apresenta uma população relativamente envelhecida, mas conta com maior acesso a serviços de saúde de alta complexidade e infraestrutura hospitalar avançada. A presença de unidades de AVC e tecnologias modernas, como trombólise e trombectomia mecânica, facilita o atendimento emergencial e contribui para uma menor mortalidade hospitalar. No entanto, há diversidade socioeconômica na região, incluindo moradores de baixa renda e pessoas em situação de rua, que enfrentam barreiras para acesso a cuidados preventivos, o que aumenta o risco de doenças crônicas como o AVC. ¹⁴⁻¹⁷

A Zona Norte, caracterizada por uma mistura de áreas densamente povoadas e comunidades de baixa renda, apresenta uma alta taxa de mortalidade precoce por AVC. A falta de hospitais especializados e a limitada oferta de unidades de emergência para atendimento de AVC dificultam o acesso ao tratamento rápido e adequado. A dependência de transporte público para acessar centros médicos especializados prolonga o tempo de resposta, o que é

crítico para pacientes com AVC. A região também abriga uma população crescente de idosos e adultos jovens, ambos em situação de vulnerabilidade devido ao acesso limitado a serviços de saúde. ¹⁴⁻¹⁷

Na Zona Oeste, que abrange áreas de alta e baixa renda, o risco de mortalidade por AVC entre jovens é mais destacado. Jovens em áreas de menor renda enfrentam dificuldades para acessar cuidados preventivos e emergenciais, o que aumenta o risco de desfechos fatais. Essa região apresenta disparidades econômicas e acesso desigual aos serviços de saúde, o que impacta a prevenção e o controle de fatores de risco entre a população jovem. Além disso, a alta concentração de jovens economicamente ativos e as condições de vida em áreas periféricas da Zona Oeste contribuem para o aumento da exposição a fatores de risco para o AVC. ¹⁴⁻¹⁷

A idade é um fator determinante na ocorrência e nos desfechos do AVC. A probabilidade de ocorrência de AVC aumenta com a idade devido a fatores biológicos como a arteriosclerose, o que facilita a formação de coágulos. A prevalência de comorbidades, como hipertensão, diabetes e doenças cardíacas, é maior nos idosos, fatores que elevam o risco de AVC e dificultam a recuperação. Esses fatores, combinados, dificultam a recuperação dos pacientes idosos e contribuem para um cenário mais complexo no manejo do AVC. ¹⁶⁻¹⁸

Embora o AVC seja menos comum em pessoas jovens, fatores como estilo de vida, estresse, má alimentação e fatores genéticos podem elevar o risco de AVC em indivíduos entre 20 e 39 anos. Em São Paulo, essa situação é particularmente observada em regiões periféricas da Zona Oeste, onde há grande concentração de jovens em áreas de menor renda, o que limita o acesso a cuidados preventivos. A ocorrência de AVC hemorrágico, mais comum entre jovens, pode levar a óbitos em um período mais curto de internação devido à gravidade dos casos. ¹⁶⁻¹⁸

A taxa de mortalidade varia conforme a faixa etária e o tempo de internação. Pacientes jovens (abaixo de 20 anos) apresentam maior taxa de óbito em torno do quinto dia de internação, enquanto jovens adultos entre 20 e 59 anos têm maior mortalidade entre o segundo e terceiro dia de internação.

Idosos (acima de 60 anos) tendem a resistir mais tempo internados, mas apresentam alta taxa de mortalidade após 22 a 28 dias de internação. Esses padrões refletem tanto a gravidade dos AVCs em diferentes faixas etárias quanto as limitações na resposta a tratamentos intensivos nos mais jovens e na recuperação mais lenta dos idosos. Em jovens, os AVCs muitas vezes resultam de fatores agudos e severos, como dissecções arteriais, condições cardíacas congênitas ou distúrbios de coagulação. Essas causas podem levar a um AVC grave com uma rápida evolução dos sintomas, aumentando o risco de morte precoce.¹⁶⁻¹⁹

Não foram identificados dados significativos sobre a relação entre sexo e ocorrência de AVC (internações ou óbitos) no presente estudo. No entanto, a literatura aponta diferenças importantes entre homens e mulheres quanto à ocorrência e à mortalidade por AVC, influenciadas por fatores biológicos, hormonais e comportamentais. Homens apresentam uma maior taxa de internação por AVC em comparação com mulheres, especialmente em idades mais jovens, devido a fatores de risco mais prevalentes, como hipertensão, tabagismo e consumo de álcool. Em contrapartida, as mulheres têm uma maior taxa de mortalidade por AVC, tendência que se intensifica em idades mais avançadas. Esse aumento é atribuído ao maior número de comorbidades, como hipertensão e diabetes, após a menopausa, período em que a redução dos níveis de estrogênio diminui a proteção dos vasos sanguíneos.^{16, 17, 20}

Nos homens, o risco de AVC ocorre mais precocemente, geralmente relacionado a comportamentos de risco e condições crônicas. Embora apresentem uma maior taxa de internação, sua taxa de sobrevivência tende a ser ligeiramente superior à das mulheres. Esse fenômeno pode ser explicado por uma maior reserva cardiovascular e por uma menor presença de comorbidades debilitantes em idades avançadas. Nas mulheres, o risco de AVC aumenta significativamente após a menopausa, e a gravidade dos casos é frequentemente maior. Além disso, a tendência de diagnóstico e tratamento tardios agrava os desfechos, contribuindo para uma maior taxa de mortalidade e para uma recuperação mais difícil, muitas vezes com sequelas físicas e cognitivas. Em São Paulo, essas tendências globais são refletidas nas desigualdades regionais, onde homens têm maior taxa de internação em regiões

periféricas, marcadas por uma maior exposição a fatores de risco comportamentais. Já as mulheres, especialmente nas regiões como a Zona Norte e Zona Leste, enfrentam maiores barreiras para acessar serviços de saúde especializados, resultando em maior mortalidade e desfechos clínicos desfavoráveis.^{16, 17, 20}

Apesar das evidências descritas na literatura que destacam diferenças significativas na ocorrência e mortalidade por AVC entre homens e mulheres, os resultados deste estudo não identificaram essa disparidade. No contexto analisado em São Paulo, as taxas de óbitos e internações foram praticamente iguais entre os sexos, sugerindo que, ao menos neste cenário, as diferenças frequentemente relatadas em estudos globais podem ser mitigadas por fatores locais ou regionais específicos. Essa constatação reforça a necessidade de investigações adicionais para entender melhor as condições e fatores que podem estar equalizando esses desfechos entre homens e mulheres.

Embora o presente estudo não tenha identificado diferenças significativas na ocorrência de AVC entre os sexos, o tempo de internação, por outro lado, revelou-se um fator determinante para os desfechos clínicos. O período de permanência hospitalar pode impactar substancialmente a mortalidade e a recuperação dos pacientes, variando conforme a gravidade e o tipo de AVC.²¹

O tempo médio de internação por AVC em São Paulo varia entre 8 a 14 dias, de acordo com o tipo de AVC e a gravidade do caso. AVCs isquêmicos, em geral, demandam uma permanência mais curta, entre 5 a 10 dias, enquanto AVCs hemorrágicos tendem a exigir de 10 a 15 dias ou mais, devido à complexidade do tratamento e à recuperação prolongada. A necessidade de cuidados intensivos em casos graves, especialmente com complicações como infecções ou insuficiência respiratória, pode aumentar o tempo de internação. Em São Paulo, hospitais com maior infraestrutura, localizados em áreas centrais, conseguem oferecer atendimento mais completo e especializado, o que pode reduzir o tempo médio de internação. Em contraste, regiões periféricas, com menos acesso a tecnologias avançadas e especialistas, podem prolongar a estadia hospitalar devido à demora no tratamento inicial e na recuperação dos pacientes.^{16, 20, 21}

Em internações prolongadas (22 a 28 dias), observa-se uma alta taxa de mortalidade, que tende a aumentar quanto maior for o tempo de internação. Esse padrão está relacionado à gravidade dos casos e à incidência de complicações comuns em períodos longos, como infecções hospitalares, deterioração clínica e outras condições que agravam o estado do paciente. Pacientes que necessitam de hospitalização por períodos estendidos geralmente apresentam AVCs severos, especialmente hemorrágicos, que exigem monitoramento contínuo e, muitas vezes, intervenções intensivas.^{16, 20, 21}

A disponibilidade de cuidados intensivos e a presença de profissionais especializados variam entre as regiões de São Paulo, o que impacta tanto o tempo de permanência hospitalar quanto as taxas de mortalidade associadas ao AVC. Em áreas com infraestrutura limitada, o acesso a tratamentos avançados é restrito, o que não só prolonga a internação, mas também pode contribuir para maiores taxas de mortalidade em casos de AVC. Esses dados reforçam a importância de uma infraestrutura hospitalar bem distribuída e de intervenções precoces para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade entre pacientes com AVC em toda a cidade.^{16, 20, 21}

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, os dados utilizados foram exclusivamente provenientes do TABNET que utiliza dados apenas do SUS, o que pode limitar a generalização dos achados, uma vez que pacientes atendidos em serviços privados não foram incluídos. Além disso, a variável sexo utilizada reflete apenas o sexo biológico, sem considerar o gênero com o qual os indivíduos se identificam, o que talvez poderia influenciar os desfechos relacionados ao AVC. Por fim, a variável raça/cor não foi analisada, devido à ausência ou preenchimento inconsistente dessa informação em muitos registros disponíveis, o que impossibilitou uma análise mais aprofundada sobre como fatores raciais podem influenciar os desfechos de AVC.

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente análise sobre as internações e óbitos por AVC em São Paulo, de 2013 a 2023, evidencia a complexidade dos fatores que influenciam os desfechos clínicos dessa condição, desde as desigualdades regionais no acesso aos serviços de saúde até as particularidades relacionadas à faixa etária e ao tempo de internação. Em estados com alta carga de doenças cerebrovasculares, como São Paulo, as variáveis socioeconômicas agravam esses índices, ressaltando a necessidade urgente de políticas de saúde pública voltadas para o controle de fatores de risco modificáveis, como peso e pressão arterial.

Além disso, a pandemia de COVID-19 também revelou o impacto significativo de crises de saúde pública no manejo de doenças crônicas e emergências, afetando não apenas o volume de internações por AVC, mas também o perfil de gravidade dos pacientes. Esses dados reforçam a importância de políticas que incentivem a procura por atendimento médico seguro, mesmo em contextos adversos, para garantir um manejo eficiente e oportuno dessas condições.

Por fim, os resultados deste estudo reforçam a importância de ações coordenadas para reduzir desigualdades no atendimento, melhorar o controle dos fatores de risco e promover o acesso rápido e eficaz a cuidados de emergência. A combinação de intervenções preventivas e avanços terapêuticos é fundamental para diminuir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pelo AVC.

REFERÊNCIAS

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (2021).
2. Espontânea, D. P. O. M. D. P. C. H. I. C. (2009). DIRETRIZES PARA O MANEJO DE PACIENTES COM HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA CEREBRAL ESPONTÂNEA. *Arq Neuropsiquiatr*, 67(3-B), 940–950
3. de Carvalho, J. F., Fernandes, J. G., Zétola, V. F., Gagliardi, R. J., Vedolin, L., & de Freitas, G. R. (Orgs.). (2012). Guidelines for acute ischemic stroke treatment - Part I. Executive Committee from Brazilian Stroke Society and the Scientific Department in Cerebrovascular Diseases of the Brazilian Academy of Neurology and the Jamary Oliveira-Filho, Sheila Cristina Ouriques Martins, Octávio Marques Pontes-Neto, Alexandre Longo. *Arq Neuropsiquiatr*, 70(8), 621–629.
4. Poll M, Martins RT, Anschau F, Jotz GP. Length of hospitalization and mortality among stroke patients before and after the implementation of a specialized unit: A retrospective cohort study using real-world data from one reference hospital in southern Brazil. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2024;12(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare12080836>
5. Open Access Advances in Acute Ischemic Stroke Treatment: Current Status and Future Directions. ([s.d.]).
6. Advancing stroke treatment: Approval of mechanical thrombectomy by the ministry of health in Brazil. ([s.d.]). World Stroke Organization. Recuperado 12 de novembro de 2024, de <https://www.world-stroke.org/news-and-blog/news/advancing-stroke-treatment-approval-of-mechanical-thrombectomy-by-the-ministry-of-health-in-brazil>
7. da Silva Paiva, L., de Alcantara Sousa, L. V., Oliveira, F. R., de Carvalho, L. E. W., Raimundo, R. D., Correa, J. A., de Abreu, L. C., & Adami, F. (2022). Temporal trend of the prevalence of modifiable risk factors of stroke: An ecological study of Brazilians between 2006 and 2012. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), 5651. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095651>

8. Gaspar, R. S., Rezende, L. F. M., & Laurindo, F. R. M. (2022). Analysing the impact of modifiable risk factors on cardiovascular disease mortality in Brazil. *PloS One*, 17(6), e0269549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269549>
9. The Burden of Stroke in the Southeast Region of Brazil in 2019: an Estimate Based on Secondary Data from the Brazilian United Health System. ([s.d.]).
10. Katsanos, A. H., Palaodimou, L., Zand, R., Yaghi, S., Kamel, H., Navi, B. B., Turc, G., Benetou, V., Sharma, V. K., Mavridis, D., Shahjouei, S., Catanese, L., Shoamanesh, A., Vadikolias, K., Tsioufis, K., Lagiou, P., Sfikakis, P. P., Alexandrov, A. V., Tsiodras, S., & Tsvigoulis, G. (2021). Changes in stroke hospital care during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 52(11), 3651–3660. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034601>
11. Mag Uidhir, F., Bathula, R., Sivagnanaratnam, A., Abdul-Saheb, M., Devine, J., & Cohen, D. L. (2020). Impact of COVID-19 on stroke caseload in a major hyperacute stroke unit. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 29(12), 105383. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105383>
12. Van Dusen, R. A., Abernethy, K., Chaudhary, N., Paudyal, V., & Kurmi, O. (2023). Association of the COVID-19 pandemic on stroke admissions and treatment globally: a systematic review. *BMJ Open*, 13(3), e062734. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062734>
13. Health Inequalities In Brazil: Regional And Socioeconomic Challenges For A More Inclusive System. ([s.d.]).
14. Lima, O. A. C. P. de, Kruger, E., & Tennant, M. (2022). São Paulo urban health index: measuring and mapping health disparities. *Revista Brasileira de Epidemiologia [Brazilian Journal of Epidemiology]*, 25, e220005. <https://doi.org/10.1590/1980-549720220005>
15. Monteiro, C. N., Beenackers, M. A., Goldbaum, M., Barros, M. B. de A., Gianini, R. J., Cesar, C. L. G., & Mackenbach, J. P. (2017). Use, access, and equity in health care services in São Paulo, Brazil. *Cadernos de Saude Publica*, 33(4), e00078015. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00078015>

16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tabela 6579 - População residente, por sexo e grupos de idade. IBGE; 2020 [acesso em 3 nov 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>

17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades e Estados - São Paulo. IBGE; 2023 [acesso em 3 nov 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp/sao-pauloe-estatistica> (IBGE). Tabela 6579 - População residente, por sexo e grupos de idade. IBGE; 2020 [acesso em 3 nov 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>

18. Katan, M., & Luft, A. (2018). Global burden of stroke. *Seminars in Neurology*, 38(2), 208–211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>

19. Wagner, L., Mohrbach, D., Ebinger, M., Endres, M., Nolte, C. H., Harmel, P., Audebert, H. J., Rohmann, J. L., & Siegerink, B. (2022). Impact of time between thrombolysis and endovascular thrombectomy on outcomes in patients with acute ischaemic stroke. *Frontiers in Neurology*, 13, 1018630. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1018630>

20. Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. V. (2017). Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>

21. Delfino, C., Nuñez, M., Asenjo-Lobos, C., Gonzalez, F., Riviotta, A., Urrutia, F., Lavados, P., S Anderson, C., & Muñoz Venturelli, P. (2023). Stroke in Latin America: Systematic review of incidence, prevalence, and case-fatality in 1997-2021. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 18(6), 645–656. <https://doi.org/10.1177/17474930221143323>

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado Impacto da COVID-19 nas internações por Lesão Renal Aguda no Sistema Único de Saúde: uma análise do Município de São Paulo realizado pelo(s) aluno(s) Valéria Sayuri Comosako está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Patrícia Colombo de Souza

Assinatura do Orientador do Trabalho

Valéria Sayuri Comosako

**IMPACTO DA COVID-19 NAS INTERNAÇÕES POR LESÃO
RENAL AGUDA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA
ANÁLISE DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO**

São Paulo

2024

**IMPACTO DA COVID-19 NAS INTERNAÇÕES POR LESÃO
RENAL AGUDA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA
ANÁLISE DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Patrícia Colombo
de Souza

São Paulo

2024

IMPACTO DA COVID-19 NAS INTERNAÇÕES POR LESÃO RENAL AGUDA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA ANÁLISE DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Patrícia Colombo de Souza.

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

Valéria Sayuri Comosako, Patrícia Colombo de Souza. *Impacto da COVID-19 nas internações por Lesão Renal Aguda no Sistema Único de Saúde: uma análise do Município de São Paulo*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O trabalho aborda o impacto da pandemia de COVID-19 nas internações por morbidades renais no município de São Paulo, focando especificamente na lesão renal aguda (LRA). A COVID-19, não apenas afeta o sistema respiratório, mas se revelou um fator significativo de risco para LRA, complicando a saúde dos pacientes e resultando em altas taxas de morbidade e mortalidade. **OBJETIVO:** Descrever as internações por morbidades renais no Sistema Único de Saúde (SUS) no município de São Paulo e analisar a sua relação com a COVID-19. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo descritivo de série temporal, utilizando dados secundários do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), disponível na base de dados do Datasus, abrangendo internações entre 2019 e 2024. As variáveis estudadas foram: número de internações, tempo de internação, faixa etária, raça, sexo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise revelou que as internações por doenças renais variaram entre os períodos, apresentando uma redução significativa durante a pandemia em relação ao período pré-pandêmico, atribuída à sobrecarga hospitalar por COVID-19. Notou-se também um aumento nas internações em 2023, possivelmente devido ao desenvolvimento de complicações renais associadas à infecção por COVID-19. A incidência de LRA entre os homens foi de 83,4% e nas mulheres de 64,5%, enquanto a incidência de doenças renais túbulo-intersticiais entre as mulheres foi de 35,5% e nos homens de 16,9%. Enquanto os dados étnicos, as internações por doenças túbulo-intersticiais mostraram uma porcentagem de 55,8% da raça branca e 35,3%, da raça parda e por LRA 53,6% da raça branca e 29,6% da raça parda. A idade também foi um fator crucial, sendo a maior parte dos casos atribuída a indivíduos com 50 anos ou mais. **CONCLUSÃO:** O estudo conclui que a pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo nas internações por morbidades renais. Mostrou-se também diferenças entre sexos, com maior incidência do sexo masculino entre as internações por LRA e pelo sexo feminino nas internações por doenças túbulo-intersticiais. Sobre as raças e faixa etária, houve maior prevalência entre brancos e pardos e com maior incidência entre os indivíduos com 50 anos ou mais em ambas doenças renais abordadas.

Palavras-chave: Lesão Renal Aguda. COVID-19. Internações. Epidemiologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The paper addresses the impact of the COVID-19 pandemic on hospitalizations due to renal morbidities in the city of São Paulo, focusing specifically on acute kidney injury (AKI). COVID-19 not only affects the respiratory system, but has proven to be a significant risk factor for AKI, complicating the health of patients and resulting in high rates of morbidity and mortality.

OBJECTIVE: To describe hospitalizations due to renal morbidities in the Unified Health System (SUS) in the city of São Paulo and analyze their relationship with COVID-19.

METHODOLOGY: This is a descriptive time series study, using secondary data from the Hospital Information System (SIH/SUS), available in the Datasus database, covering hospitalizations between 2019 and 2024. The variables studied were: number of hospitalizations, length of hospitalization, age group, race, sex.

RESULTS AND DISCUSSION: The analysis revealed that hospitalizations for kidney diseases varied between periods, showing a significant reduction during the pandemic compared to the pre-pandemic period, attributed to hospital overload due to COVID-19. An increase in hospitalizations was also noted in 2023, possibly due to the development of kidney complications associated with COVID-19 infection. The incidence of AKI among men was 83.4% and in women 64.5%, while the incidence of tubulointerstitial kidney diseases among women was 35.5% and in men 16.9%. As for ethnic data, hospitalizations for tubulointerstitial diseases showed a percentage of 55.8% for the white race and 35.3% for the brown race, and for AKI 53.6% for the white race and 29.6% for the brown race. Age was also a crucial factor, with most cases attributed to individuals aged 50 years or older.

CONCLUSION: The study concludes that the COVID-19 pandemic had a significant impact on hospitalizations for renal morbidities. Differences between sexes were also shown, with a higher incidence of males among hospitalizations for AKI and females among hospitalizations for tubulointerstitial diseases. Regarding race and age group, there was a higher prevalence among whites and browns and a higher incidence among individuals aged 50 or over in both kidney diseases addressed.

Keywords: Acute Kidney Injury. COVID-19. Involuntary Commitment. Epidemiology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. METODOLOGIA.....	16
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
5. REFERÊNCIAS	28

Impacto da Covid-19 nas internações por Lesão Renal Aguda so Sistema Único de Saúde: uma análise do Município de São Paulo

Impact of COVID-19 in hospitalizations for acute kidney injury in the Brazilian Unified Health System: an analysis of the City of São Paulo

Comosako, Valéria Sayuri¹

Colombo-Souza, Patrícia²

RESUMO

INTRODUÇÃO: O trabalho aborda o impacto da pandemia de COVID-19 nas internações por morbidades renais no município de São Paulo, focando especificamente na lesão renal aguda (LRA). A COVID-19, não apenas afeta o sistema respiratório, mas se revelou um fator significativo de risco para LRA, complicando a saúde dos pacientes e resultando em altas taxas de morbidade e mortalidade. **OBJETIVO:** Descrever as internações por morbidades renais no Sistema Único de Saúde (SUS) no município de São Paulo e analisar a sua relação com a COVID-19. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo descritivo de série temporal, utilizando dados secundários do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), disponível na base de dados do Datasus, abrangendo internações entre 2019 e 2024. As variáveis estudadas foram: número de internações, tempo de internação, faixa etária, raça, sexo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise revelou que as internações por doenças renais variaram entre os períodos, apresentando uma redução significativa durante a pandemia em relação ao período pré-pandêmico, atribuída à sobrecarga hospitalar por COVID-19. Notou-se também um aumento nas internações em 2023, possivelmente devido ao desenvolvimento de complicações renais associadas à infecção por COVID-19. A incidência de LRA entre os homens foi de 83,4% e nas mulheres de 64,5%, enquanto a incidência de doenças renais túbulo-intersticiais entre as mulheres foi de 35,5% e nos homens de 16,9%. Enquanto os dados étnicos, as internações por doenças túbulo-intersticiais mostraram uma porcentagem de 55,8% da raça branca e 35,3%, da raça parda e por LRA 53,6% da raça branca e 29,6% da raça parda. A idade também foi um fator crucial, sendo a maior parte dos casos atribuída a indivíduos com 50 anos ou mais. **CONCLUSÃO:** O estudo conclui que a pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo nas internações por morbidades renais. Mostrou-se também diferenças entre sexos, com maior incidência do sexo masculino entre as internações por LRA e pelo sexo feminino nas internações por doenças túbulo-intersticiais. Sobre as raças e faixa etária, houve maior prevalência entre brancos e pardos e com maior incidência entre os indivíduos com 50 anos ou mais em ambas doenças renais abordadas.

Palavras-chave: Lesão Renal Aguda. COVID-19. Internações. Epidemiologia.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. valeriasayuri09@gmail.com

² Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro -SP – pcolombo@prof.unisa.br

ABSTRACT

INTRODUCTION: The paper addresses the impact of the COVID-19 pandemic on hospitalizations due to renal morbidities in the city of São Paulo, focusing specifically on acute kidney injury (AKI). COVID-19 not only affects the respiratory system, but has proven to be a significant risk factor for AKI, complicating the health of patients and resulting in high rates of morbidity and mortality. **OBJECTIVE:** To describe hospitalizations due to renal morbidities in the Unified Health System (SUS) in the city of São Paulo and analyze their relationship with COVID-19. **METHODOLOGY:** This is a descriptive time series study, using secondary data from the Hospital Information System (SIH/SUS), available in the Datasus database, covering hospitalizations between 2019 and 2024. The variables studied were: number of hospitalizations, length of hospitalization, age group, race, sex. **RESULTS AND DISCUSSION:** The analysis revealed that hospitalizations for kidney diseases varied between periods, showing a significant reduction during the pandemic compared to the pre-pandemic period, attributed to hospital overload due to COVID-19. An increase in hospitalizations was also noted in 2023, possibly due to the development of kidney complications associated with COVID-19 infection. The incidence of AKI among men was 83.4% and in women 64.5%, while the incidence of tubulointerstitial kidney diseases among women was 35.5% and in men 16.9%. As for ethnic data, hospitalizations for tubulointerstitial diseases showed a percentage of 55.8% for the white race and 35.3% for the brown race, and for AKI 53.6% for the white race and 29.6% for the brown race. Age was also a crucial factor, with most cases attributed to individuals aged 50 years or older. **CONCLUSION:** The study concludes that the COVID-19 pandemic had a significant impact on hospitalizations for renal morbidities. Differences between sexes were also shown, with a higher incidence of males among hospitalizations for AKI and females among hospitalizations for tubulointerstitial diseases. Regarding race and age group, there was a higher prevalence among whites and browns and a higher incidence among individuals aged 50 or over in both kidney diseases addressed.

Keywords: Acute Kidney Injury. COVID-19. Involuntary Commitment. Epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Contextualização da Covid-19

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARSCoV-2) foi descoberto em Wuhan, China, cuja rápida propagação culminou numa pandemia global e numa pressão crítica sobre os recursos de saúde¹.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença pelo novo coronavírus (Covid-19) um problema de saúde mundial. Atualmente, são mais de 29 milhões de infectados no mundo, com pelo menos 925 mil mortos, e o Brasil é o terceiro país mais afetado pela doença².

Um número tão grande de casos confirmados está relacionado com a forma como o vírus é transmitido, que é o contato próximo entre humanos através de gotículas ou aerossóis através da tosse, espirro ou fala. A infecção também pode ocorrer ao tocar em superfícies contaminadas e depois tocar em vias de transmissão, como boca, olhos ou nariz³.

A doença COVID-19 afeta principalmente o sistema respiratório, que em casos mais graves se manifesta por pneumonia, hipoxemia e síndrome do desconforto respiratório agudo³. Embora a insuficiência respiratória seja a característica mais dominante da doença grave, foi relatado que o segundo órgão mais comumente afetado pela COVID-19 é o rim⁴, sendo a lesão renal aguda (LRA) a manifestação renal mais comum entre pacientes hospitalizados com COVID-19³.

1.2. Lesão Renal Aguda (LRA) e seus principais fatores desencadeantes.

LRA é um distúrbio clínico complexo que está associado a morbidade e mortalidade graves⁵ e é atualmente definida como um declínio rápido na taxa de filtração glomerular (TFG), resultando na retenção de resíduos nitrogenados, principalmente creatinina e nitrogênio ureico sanguíneo⁶.

Nas diretrizes de prática clínica Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), a LRA é definida como qualquer um dos seguintes: um aumento na creatinina sérica (sCr) em $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) em 48 horas; ou um aumento na creatinina sérica para $\geq 1,5$ vezes a linha de base que é conhecida ou presumida como tendo ocorrido nos 7 dias anteriores; ou um volume de urina $< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas⁵.

Os fatores de risco para LRA incluem fatores ambientais, socioeconômicos e/ou culturais, bem como fatores relacionados ao processo de tratamento, exposições agudas e os próprios pacientes. Os fatores ambientais incluem sistemas inadequados de água potável e residual, controle insuficiente de doenças infecciosas e sistemas de assistência médica insuficientes. Os fatores relacionados ao paciente podem ser modificáveis, por exemplo, depleção de volume, hipotensão, anemia, hipóxia e uso de medicamentos nefrotóxicos, ou não modificáveis, por exemplo, doença renal crônica, cardíaca, hepática ou gastrointestinal, diabetes e infecções graves e sepse. Outros fatores de risco importantes para LRA são doenças graves, infecções agudas, sepse, malária, trauma grave, hipovolemia, idade avançada, DRC preexistente, falência aguda de órgãos, cirurgias de grande porte (incluindo cirurgia cardíaca), estar na UTI com exposição a medicamentos nefrotóxicos e infecções oportunistas, quimioterapia para leucemia ou câncer, função tardia do enxerto após transplante renal, distúrbios autoimunes com lesão renal progressiva rápida, embolia de cristais de colesterol e obstrução do trato urinário. A LRA também pode ser causada por infecção por HIV, infecção por hantavírus, malária ou dengue, se sua prevalência for alta. A COVID-19 é um fator de risco para LRA em todas as regiões do mundo⁷.

1.3. Epidemiologia da LRA

A LRA é comum em pacientes hospitalizados, especialmente em pacientes gravemente enfermos⁵. A incidência de LRA é relatada como LRA adquirida na comunidade ou adquirida em hospital. Em países de alta renda (HIC), a LRA é predominantemente adquirida em hospital, prevalente em unidades de terapia intensiva (UTIs), enquanto a LRA adquirida na comunidade é mais comum em ambientes de baixa renda e ocorre principalmente como uma

complicação de uma única doença com uma incidência e taxa de mortalidade combinadas. Esses padrões se aplicam a adultos e crianças globalmente. Em HIC em geral, os pacientes com LRA tendem a ser mais velhos, e com múltiplas comorbidades. Intervenções pós-cirúrgicas ou diagnósticas, ou fatores iatrogênicos são as principais causas de LRA em HIC. No entanto, em ambientes de baixa renda, existem inúmeras causas adquiridas na comunidade, como sepse, depleção de volume, toxinas (picadas, remédios) e gravidez. Os pacientes tendem a ser mais jovens do que aqueles em HIC⁷.

Globalmente, a idade média dos pacientes com LRA é de 60 anos, mas isso diminui quanto menor o status socioeconômico, para 50 anos em países de baixa e média renda. Independentemente do status socioeconômico da região, 60% dos pacientes com LRA são homens, o que pode estar relacionado ao acesso limitado das mulheres aos cuidados de saúde ou aos riscos relacionados ao sexo para LRA em homens⁷.

1.4. Mecanismo Fisiopatológico da LRA

Uma das funções mais importantes do rim é a filtração e excreção de resíduos nitrogenados do sangue. As medições de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) e creatinina elevados servem como indicadores de função renal diminuída, indicativa da depuração diminuída desses resíduos⁷.

A homeostase dos fluidos é afetada, pois o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e a ativação do sistema renina-angiotensina promovem a retenção de fluidos, que se apresenta como edema periférico, derrames do terceiro espaço e congestão pulmonar, especialmente em pessoas com insuficiência cardíaca. Além disso, como o débito urinário determina a excreção de potássio, a hipercalemia é uma complicação comum da LRA grave. Tanto a hiponatremia quanto a hipernatremia podem ocorrer quando o rim perde a capacidade de concentração ou diluição da urina conforme necessário⁷.

A LRA também afeta a homeostase ácido-base. Uma capacidade decrescente de excreção de ácidos fixos em pacientes com LRA causa acidose metabólica tubular e compensação respiratória por meio de um aumento do impulso ventilatório. Embora uma acidose metabólica hiperclorêmica se

desenvolva inicialmente, o alargamento do hiato aniônico é frequentemente visto como resultado do acúmulo de fosfato, sulfato e pequenos ânions orgânicos na corrente sanguínea. Um declínio na capacidade de excretar resíduos metabólicos é indicado pela azotemia, mas implica em perturbação da homeostase de centenas, se não milhares, de outros metabólitos que não são resíduos, que juntos são responsáveis pelos sintomas de uremia, como fadiga, tremor ou confusão⁷.

Os pulmões são afetados pela hiperpneia para compensar a acidose metabólica, hipervolemia, citocinas, estresse oxidativo e elementos citotóxicos de restos celulares necróticos (liberados pela necrose parenquimatosa nos rins, causando lesão microvascular e, eventualmente, síndrome do desconforto respiratório agudo). A LRA afeta a função cardíaca por meio de acidose, hipercalcemia, toxinas urêmicas, hipervolemia hipertensão e inflamação sistêmica. A encefalopatia urêmica também envolve respostas sistêmicas ao estresse oxidativo⁷.

1.5. Mecanismos de lesão na LRA observados com a Covid-19.

Múltiplos fatores podem estar envolvidos na patogênese do dano renal em pacientes com Covid-19. O impacto inicial causado pela COVID-19 pode ser o papel direto do vírus no parênquima renal mediado pela ativação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que funciona como um receptor SARS-CoV-2. Os genes ACE-2 e protease transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) são expressos nas células renais, tanto quanto no pulmão, intestino delgado e esôfago; apoiando o seu papel como alvos profundos do SARS-CoV-2. Além disso, estudos recentes sugerem podócitos e túbulos contorcidos proximais, que expressam o gene ACE2, como importantes células hospedeiras do SARS CoV-2, o que implica que o tecido renal é um possível alvo de SARS-CoV-2. Além de funcionar como um receptor viral, o ACE2 pode atuar como um ligante entre a Covid-19, o sistema renina-angiotensina (SRA) e o sistema calicreína-cinina (KKS)⁸.

O segundo mecanismo através do qual a Covid-19 pode afetar os rins inclui o sistema imunitário, o que, por sua vez, pode resultar em danos renais.

Outro mecanismo é a ocorrência de uma tempestade de citocinas após uma infecção viral que pode influenciar direta e indiretamente o rim, induzindo sepse, choque, hipóxia e rabdomiólise. Interações orgânicas entre pulmão, coração e rim seriam outras possíveis causas da lesão renal induzida por Covid-19⁸.

Danos virais diretos e/ou hemodinâmica perturbada do rim podem ser responsáveis pela LRA na Covid-19. Além do impacto direto do SARS CoV-2 nas células renais, outros insultos secundários, incluindo tempestades de citocinas, hipóxia, nefrotoxicidade associada a medicamentos e infecção secundária por outros vírus, bactérias e fungos podem contribuir para a LRA⁸.

Além disso, os pacientes com Covid-19 que foram internados na UTI foram mais propensos à incidência de LRA em comparação com os pacientes que não receberam nenhum cuidado na UTI⁸.

No curso da COVID-19, existem 3 fases de gravidade variável da doença, abrangendo o tempo desde o início da doença até a recuperação ou morte. A 1ª fase abrange o início da doença e é caracterizada por sintomas semelhantes aos da gripe, leves a moderados. Os sintomas dominantes na 2ª fase estão associados ao desenvolvimento de pneumonia (ligada à hipoxemia e dispneia). Os pacientes na 3ª fase sofrem de inflamação generalizada grave e sintomas de sepse, e esses pacientes necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Observa-se elevada mortalidade em pacientes na 3ª fase da doença. A gravidade do curso, o tipo de sintomas clínicos e a mortalidade no curso da COVID-19 dependem da idade (maior gravidade acima dos 65 anos) e comorbidades (principalmente diabetes, doenças cardiovasculares incluindo hipertensão, doenças pulmonares crônicas e doenças renais crônicas)⁹.

Embora a Covid-19 atinja principalmente os sistemas respiratório e imunológico, tem demonstrado ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento de LRA, que é uma condição associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. A análise das internações por LRA pode fornecer dados e formulação de estratégias de saúde que visem mitigar os impactos da COVID-19 e melhorar o manejo de pacientes com lesões renais, permitindo identificar grupos de risco e fatores associados ao agravamento da condição renal. Portanto, o objetivo geral deste estudo é descrever as internações por

morbidades renais no SUS no município de São Paulo e analisar sua relação com a COVID-19. Especificamente, busca-se classificar essas internações de acordo com o CID-10, quantificá-las nos períodos pré-pandêmico (2019), pandêmico (2020–2022) e pós-pandêmico (2023–2024), relacioná-las com características sociodemográficas, como faixa etária, sexo e raça, e verificar o tempo de internação associado a essas morbidades.

2. METODOLOGIA

2.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo de série temporal, utilizando dados secundários sobre internações do município de São Paulo, oriundos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS). Todas as informações estão disponíveis na base de dados do aplicativo TABNET de domínio público gerenciado pelo Datasus - Ministério da Saúde. <http://datasus.saude.gov.br/>.

Neste estudo, foram analisados os dados de hospitalizações por morbidades renais ocorridas no período de 2019 a 2024.

2.2. PERÍODO ESTUDADO

Para efeitos de comparação, foram considerados os anos de 2019 como período **pré-pandêmico**, de 30 de janeiro de 2020 a 22.04.2022 (quando foi decretado o fim da Emergência em Saúde Pública relacionada ao COVID-19) como período **pandêmico** e após esta data até agosto de 2024 como período **pós-pandêmico**.

2.3. CLASSIFICAÇÃO DAS MORBIDADES RENAIIS

Foi adotada a classificação da 10ª Revisão do Código Internacional de Doenças (CID 10) para o capítulo XIV - Doenças do aparelho genito urinário: Doenças renais túbulo-intersticiais e Insuficiência renal.

As doenças renais túbulo-intersticiais formam um grupo clínico heterogêneo de doenças que compartilham características semelhantes de

lesão tubular e intersticial. Nos casos graves e prolongados, o rim inteiro pode ser envolvido, com disfunção glomerular e mesmo falência renal.

As categorias primárias das doenças túbulo-intersticiais incluem:

- Nefrite túbulo-intersticial (N-10)
- Nefrite túbulo-intersticial crônica (N-11)
- Nefrite túbulo-intersticial não especificada aguda e crônica (N-12)
- Uropatia obstrutiva por refluxo (N-13)
- Afecções tubulares e túbulo-intersticiais induzidas por drogas ou metais pesados (N-14)
- Outras doenças renais túbulo-intersticiais (N-15)
- Transtornos renais túbulo-intersticiais em doenças classificadas em outra parte (N-16)

Para a categoria de insuficiência renal foram considerados:

- Insuficiência renal aguda/Lesão renal aguda(LRA) (N-17) e,
- Insuficiência renal crônica (N-18).

Considerando essas codificações para morbidades renais, foram avaliados o número de internações por local de residência de acordo com o ano de processamento, em relação às seguintes variáveis: sexo, faixa etária, raça e tempo de internação. Os dados foram apresentados de acordo com seus valores absolutos e relativos.

2.4. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo não apresenta implicações éticas, uma vez que utiliza dados secundários de domínio público e agregados, nos quais não constam informações que possam identificar os indivíduos. Mesmo assim, os aspectos éticos e legais foram contemplados, visto que o estudo foi realizado de acordo com a Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Sendo assim, não

foi necessária a submissão do projeto ao Comitê de Ética em pesquisa nem a assinatura de Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos resultados foi utilizado o Teste do Qui-quadrado para verificar possíveis diferenças entre as morbidades renais e grupo etário, sexo e raça. Os testes foram realizados utilizando-se o programa Bioestat – versão 5.0, sendo considerados estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da coleta de dados realizada por meio da plataforma DATA/SUS, a primeira variável analisada foi o número de internações por ano, conforme apresentado na **Tabela 1**. A análise indica que, no período pré-pandêmico (2019), a porcentagem de internações por doenças renais túbulo-intersticiais foi de 19.6%. Durante o período pandêmico (2020 - 22.04.2022) as porcentagens de internações foram de 14.3%, 15.6% e 18.7% respectivamente. No período pós-pandêmico (após 22.04.2022 - agosto de 2024) as porcentagens foram de 19.2% e 12.6%. Em relação às internações por insuficiência renal, observou-se que a porcentagem no período pré-pandêmico foi de 18,9%. Durante a pandemia, as taxas foram de 15,2%, 15,4% e 16,8%, enquanto no período pós-pandêmico as porcentagens foram de 19,7% e 14,6%, respectivamente.

A **Tabela 1** mostra também, uma redução significativa no número de internações durante o período pandêmico em comparação ao período pré-pandêmico para doenças renais. Essa diminuição pode ser atribuída à reorientação dos serviços de saúde para o enfrentamento da crise gerada pela pandemia, que sobrecarregou os hospitais e resultou na postergação de consultas e tratamentos relacionados a doenças renais¹⁰.

Adicionalmente, no ano de 2023, observou-se um aumento nas internações por doenças renais túbulo-intersticiais para 19,2% e por insuficiência renal para 19,7%, indicando um incremento significativo em relação aos três anos anteriores. Este fenômeno pode ser explicado pela retomada das consultas e exames que haviam sido adiados durante a pandemia, bem como pelo aumento da demanda por tratamento renal entre pacientes que desenvolveram complicações renais associadas à infecção por COVID-19¹¹.

Por fim, é importante ressaltar que os dados referentes ao ano de 2024 estão disponíveis apenas até agosto, o que limita a possibilidade de uma análise abrangente sobre as tendências observadas nesse período.

Em relação às internações por faixa etária, os dados apresentados na **Tabela 2** indicam um aumento estatisticamente significativo ($p < 0.001$) na incidência de internações em ambas doenças renais, à medida que a idade avança. Observa-se um maior acometimento entre indivíduos com idades entre

50 e 70 anos ou superiores, que correspondem a 46,84% do total de internações por doenças renais túbulo-intersticiais e a 65,72% do total de internações por insuficiência renal.

Esses achados estão em consonância com a literatura estabelecida, conforme relatado por Kellum et al. (2021), que indicam que a idade média dos pacientes com lesão renal aguda (LRA) é de 60 anos, podendo variar de acordo com o status socioeconômico do país, chegando a 50 anos em algumas situações⁷.

Além disso, segundo Monica Chang Panesso (2021), diversos fatores contribuem para a maior suscetibilidade dos pacientes idosos à LRA. Entre esses fatores, destacam-se as comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), que são conhecidas por provocar lesões em órgãos-alvo, especialmente nos rins. Outros aspectos incluem a utilização de medicamentos nefrotóxicos, alterações hemodinâmicas associadas ao envelhecimento e o envelhecimento intrínseco do rim, que se manifesta pela redução da taxa de filtração glomerular (TFG). Essa redução é esperada com o avanço da idade e resulta em diminuição do fluxo sanguíneo renal e aumento da permeabilidade da membrana glomerular, elevando assim o risco de LRA em pacientes mais velhos¹².

Tabela 1 – Número de Internações por Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - São Paulo – de acordo com o CID-10: Doenças renais túbulo-intersticiais, Insuficiência renal, segundo ano de ocorrência, entre 2019 e Agosto de 2024.

Doenças do aparelho geniturinário	2019		2020		2021		2022		2023		2024		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Doenças renais túbulo-intersticiais	2653	19.6	1932	14.3	2110	15.6	2538	18.7	2596	19.2	1711	12.6	13.540	25.4
Insuficiencia renal	7256	18.9	6059	15.2	6111	15.4	6655	16.8	7833	19.7	5810	14.6	39.724	74.6
Total	9909	38.5	7991	29.5	8221	30.0	9193	35.5	10.429	38.9	7521	27.2	53.264	100.0

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Tabela 2 - Número de Internações por Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - São Paulo – de acordo com o CID-10: Doenças renais túbulo-intersticiais, Insuficiência renal, segundo Faixa Etária, entre 2019 e Agosto de 2024.

Doença	Faixa etária	2019		2020		2021		2022		2023		2024		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Doenças renais túbulo-intersticiais	De 0 a 4	13	2,83	96	20,92	117	25,49	86	18,74	88	19,17	59	12,85	459	4,40
	De 05 a 09	4	1,68	47	19,75	55	23,11	57	23,95	53	22,27	22	9,24	238	2,28
	De 10 a 19	6	1,11	126	23,29	124	22,92	106	19,59	128	23,66	51	9,43	541	5,19
	De 20 a 29	20	1,49	268	19,93	259	19,26	327	24,31	332	24,68	139	10,33	1345	12,89
	De 30 a 39	19	1,33	258	18,03	283	19,78	339	23,69	359	25,09	173	12,09	1431	13,72
	De 40 a 49	13	0,85	260	16,98	309	20,18	379	24,76	405	26,45	165	10,78	1531	14,68
	De 50 a 59	37	2,27	277	17,03	332	20,41	412	25,32	385	23,66	184	11,31	1627	15,60
	De 60 a 69	19	1,14	297	17,80	319	19,11	451	27,02	423	25,34	160	9,59	1669	16,00
	70 mais	21	1,32	277	17,42	332	20,88	398	25,03	400	25,16	162	10,19	1590	15,24
Total		152	14,02	1906	171,13	2130	191,14	2555	212,41	2573	215,49	1115	95,81	10431	100,00
Insuficiência renal	De 0 a 4	10	1,67	122	20,33	120	20,00	159	26,50	134	22,33	55	9,17	600	2,00
	De 05 a 09	6	1,46	67	16,26	81	19,66	90	21,84	108	26,21	60	14,56	412	1,37
	De 10 a 19	9	0,66	331	24,43	264	19,48	275	20,30	327	24,13	149	11,00	1355	4,52
	De 20 a 29	33	1,87	359	20,33	364	20,61	415	23,50	434	24,58	161	9,12	1766	5,89
	De 30 a 39	48	1,63	589	20,01	616	20,92	683	23,20	695	23,61	313	10,63	2944	9,82
	De 40 a 49	84	2,00	877	20,84	866	20,58	875	20,79	1047	24,88	459	10,91	4208	14,04
	De 50 a 59	122	2,06	1185	19,98	1217	20,52	1193	20,11	1538	25,93	676	11,40	5931	19,79
	De 60 a 69	127	1,97	1171	18,18	1243	19,30	1413	21,94	1702	26,42	785	12,19	6441	21,49
	70 mais	123	1,68	1290	17,62	1380	18,84	1584	21,63	2015	27,52	931	12,71	7323	24,44
Total		546	14,99	5802	177,98	5950	179,92	6438	199,82	7758	225,62	3474	101,68	29968	100,00

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Teste do Qui-quadrado

Qui-quadrado calculado = 1317.8164

p<0.0001*

Em relação ao tempo de internação demonstrado na **Tabela 3**, os dados indicam que, para doenças renais túbulo-intersticiais, a média de internação no período pré-pandêmico foi de 7,9 dias. Observou-se uma diminuição nos anos subsequentes, com médias de 5,1 dias, 5,4 dias e 5,4 dias durante o período pandêmico, seguidas por 5,4 dias e 5,0 dias no período pós-pandêmico. Para as internações por insuficiência renal, o tempo médio no período pré-pandêmico foi de 17,7 dias, que também apresentou uma redução durante a pandemia, com médias de 8,2 dias, 8,4 dias e 8,8 dias, e posteriormente 9,2 dias em ambos os anos do período pós-pandêmico.

De acordo com Costa et.al, a redução do número de internações durante o período pandêmico (2020 até 22 de abril de 2022) em comparação ao período pré-pandêmico pode ser atribuída à sobrecarga nos hospitais devido à COVID-19, o que resultou na postergação de tratamentos para doenças renais e na reorientação dos serviços hospitalares com foco na pandemia. Essa situação pode ter levado a uma diminuição do tempo de internação relacionado a danos renais¹³.

No período pós-pandêmico referente a 2023, observou-se um aumento no tempo de internação por insuficiência renal em relação ao período pandêmico. Esse aumento reflete não apenas os impactos tardios da pandemia da COVID-19, que exacerbou as condições crônicas de muitos pacientes, mas também a emergência de novas condições, como a lesão renal aguda (LRA) em indivíduos que contraíram o vírus em sua forma grave, resultando em complicações como a necessidade de hemodiálise¹¹.

Quanto ao tempo de internação por doenças renais túbulo-intersticiais no período pós-pandêmico de 2023, observou-se que o número médio de dias de internação permaneceu relativamente estável quando comparado ao período pandêmico. Isso ocorreu apesar do aumento percentual nas internações nesse período. Essa estabilidade no tempo de internação pode ser atribuída à melhor organização do sistema de saúde, que anteriormente estava sobrecarregado durante a pandemia. Essa melhoria na assistência ao paciente renal possibilitou um tratamento mais integral e eficiente¹⁴.

Os resultados apresentados na **Tabela 4** indicam que, em relação às doenças renais túbulo-intersticiais, as mulheres apresentaram uma incidência maior (35,5%) do que os homens (16,9%). Essa diferença estatisticamente significativa ($p=0.0013$), sugere que as mulheres podem estar mais suscetíveis a esse tipo de condição renal ou pelo fato de que as mulheres tendem a adotar mais medidas preventivas em relação à saúde, como a realização de exames periódicos e uma maior participação em programas de saúde na rede básica¹⁵.

Por outro lado, os dados também revelam que os homens (83,4%) apresentaram uma maior incidência de insuficiência renal em comparação às mulheres (64,5%). Essa diferença é estatisticamente significativa ($p=0,0013$) indicando que os homens têm um risco elevado de desenvolver essa condição. Essa maior prevalência em homens pode ser atribuída ao gênero masculino apresentar um risco elevado de redução da taxa de filtração glomerular (TFG), o que pode contribuir para a progressão da doença renal para formas crônicas. Isso se deve ao fato de que os homens possuem uma maior massa muscular, resultando em níveis fisiológicos de creatinina mais altos¹⁶.

Esses achados ressaltam a importância de considerar as diferenças de gênero na abordagem e no manejo das doenças renais, sugerindo que estratégias de prevenção e tratamento possam precisar ser adaptadas para atender às necessidades específicas de cada grupo.

Tabela 3 – Número de Internações por Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - São Paulo – de acordo com o CID-10: Doenças renais túbulo-intersticiais, Insuficiência renal, segundo tempo de internação (dias), entre 2019 e Agosto de 2024.

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Doenças renais túbulo-intersticiais	7,9	5,1	5,4	5,4	5,4	5,0	5,3
Insuficiência renal	17,7	8,2	8,4	8,8	9,2	9,2	8,9
Total	15,5	7,3	7,6	7,9	8,3	8,2	7,9

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Tabela 4 – Número de Internações por Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - São Paulo – de acordo com o CID-10: Doenças renais túbulo-intersticiais, Insuficiência renal, segundo sexo, entre 2019 e Agosto de 2024.

Doenças do aparelho geniturinário	Feminino													
	2019		2020		2021		2022		2023		2024		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Doenças renais túbulo-intersticiais	1749	19.9	1269	14.4	1369	15.6	1645	18.7	1669	18.9	1100	12.5	8801	35.5
Insuficiência renal	3001	18.7	2362	14.7	2447	15.3	2706	16.9	3188	19.5	2325	14.5	16.029	64.5
Total	4750	38.6	3631	29.1	3816	30.9	4351	35.6	4857	38.4	3425	27.0	24.830	100.0
Doenças do aparelho geniturinário	Masculino													
	2019		2020		2021		2022		2023		2024		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Doenças renais túbulo-intersticiais	904	18.8	663	13.8	741	15.4	893	18.6	927	19.4	611	12.7	4794	16.9
Insuficiência renal	4255	17.9	3697	15.6	3664	15.3	3949	16.7	4645	19.6	3485	14.7	23.695	83.4
Total	5159	36.7	4360	29.4	4405	30.7	4842	35.3	5572	39.0	4096	27.4	28.434	100.0

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Teste do Qui-quadrado

Qui-quadrado calculado = 10.309

p= 0.0013*

(Insuficiência renal mais prevalente em homens)

De acordo com os dados apresentados na **Tabela 5**, as raças mais afetadas pelas doenças do aparelho gênito-urinário foram a branca e a parda, que representaram 55,8% e 35,3%, respectivamente, do total de internações por doenças renais túbulo-intersticiais, e 53,6% e 29,6% do total de internações por insuficiência renal.

É importante destacar que, embora a população negra apresente uma maior prevalência de fatores de risco associados a comorbidades, como diabetes, hipertensão e obesidade, além de desafios relacionados ao acesso a serviços de saúde, conforme apontado por Demirijan (2014)¹⁷, a raça branca foi identificada como tendo uma maior prevalência no desenvolvimento dessas doenças. Resultados semelhantes foram observados em estudos conduzidos por Souza Júnior et al. (2019) e Benichel (2020)^{15,18}, que também corroboram essa tendência. Além disso, é relevante considerar a diversidade fenotípica do Brasil e a construção sociocultural dos indivíduos que se autodeclararam nos estudos, uma vez que esses fatores podem influenciar os resultados obtidos¹⁹.

A classificação das internações de acordo com o CID-10 permitiu uma melhor compreensão das condições específicas que levaram à hospitalização, enquanto a quantificação das internações ao longo dos diferentes períodos destacou a necessidade de monitoramento contínuo e estratégias de saúde pública adaptativas. O tempo de internação também foi um indicador importante, refletindo a gravidade das condições renais e a capacidade do sistema de saúde em gerenciá-las durante e após a pandemia.

Algumas limitações devem ser consideradas ao interpretar os resultados do estudo e ao planejar futuras pesquisas na área das morbidades renais e seu relacionamento com a pandemia de COVID-19. O uso de dados secundários pode limitar a precisão das informações, uma vez que a qualidade e a completude dos registros podem variar. Os achados são específicos para o município de São Paulo e podem não ser generalizáveis para outras regiões do Brasil ou para contextos internacionais, onde as características demográficas e de saúde da população podem diferir significativamente.

Tabela 5 – Número de Internações por Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - São Paulo – de acordo com o CID-10: Doenças renais túbulo-intersticiais, Insuficiência renal, segundo raça, entre 2019 e Agosto de 2024.

Raça	Doenças renais túbulo-intersticiais													
	2019		2020		2021		2022		2023		2024		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Branca	1255	18.9	879	13.2	1013	15.3	1236	18.6	1352	20.3	914	13.7	6.649	55.8
Preta	172	17.2	125	12.5	133	13.3	208	20.8	245	24.5	117	11.7	1.000	8.4
Parda	666	15.8	516	12.3	611	14.5	778	18.5	956	22.7	671	15.9	4.198	35.2
Amarela	7	12.3	8	14.0	6	10.5	11	19.3	17	29.8	8	14.0	57	0.47
Indígena	-	-	1	33.3	1	33.3	-	-	-	-	1	33.4	3	0.02
Total	2.100	17.6	1.529	12.8	1.764	14.8	2.233	18.7	2.570	21.6	1.711	14.4	11.907	100.0

Raça	Insuficiência Renal													
	2019		2020		2021		2022		2023		2024		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Branca	3553	18.5	2834	14.70	2867	14.9	3183	16.6	4009	20.8	2740	14.2	19.186	53.6
Preta	835	14.8	821	14.6	826	14.6	957	17.0	1205	21.4	955	16.9	5.635	15.7
Parda	1626	18.5	1387	14.8	1434	14.9	1709	16.6	2435	20.9	2025	14.28	10.616	29.6
Amarela	55	15.2	51	14.1	38	10.5	54	14.9	74	20.5	89	24.6	361	1.1
Indígena	-	-	2	25.0	2	25.0	-	-	3	37.5	1	12.5	8	0.02
Total	6069	16.7	5095	14.3	5167	14.4	5903	16.5	7726	21.6	5810	16.2	35.806	100.0

* 1.633 casos de Doenças renais Túbulo-intersticiais e 3.918 casos de Insuficiência renal sem a identificação de raça.

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Teste do Qui-quadrado Qui-quadrado calculado = 6.2799 p= 0.1792 (N.S.)

4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos achados deste estudo, evidencia-se que as internações por morbidades renais no SUS em São Paulo foram significativamente afetadas pela pandemia de COVID-19. A análise dos dados indicou variações nas taxas de internação nos períodos pré-pandêmico, pandêmico e pós-pandêmico, mostrando um impacto direto sobre a saúde renal da população.

As internações por doenças renais túbulo-intersticiais mostraram um padrão distinto em relação à insuficiência renal, com diferenças notáveis entre sexos. As mulheres apresentaram uma maior incidência de doenças renais túbulo-intersticiais, enquanto os homens mostraram uma prevalência superior de insuficiência renal, o que sugere a necessidade de abordagens diferenciadas para cada grupo.

Já as internações por ambas doenças, tanto por doenças renais túbulo-intersticiais quanto por insuficiência renal, referente a raça e a faixa etária, houve a predominância de internações entre brancos e pardos e entre indivíduos com 50 anos ou mais.

5. REFERÊNCIAS

1. Hilton J, Boyer N, Nadim MK, Forni LG, Kellum JA. COVID-19 and Acute Kidney Injury. Crit Care Clin. 2022 Jul;38(3):473-489.
2. Costa RLD, Sória TC, Salles EF, Gerecht AV, Corvisier MF, Menezes MAM, Ávila CDS, Silva ECF, Pereira SRN, Simvoulidis LFN. Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. J Bras Nefrol. 2021 Jul-Sep;43(3):349-358.
3. Głowacka M, Lipka S, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Acute Kidney Injury in COVID-19. Int J Mol Sci. 2021 Jul 28;22(15):8081.
4. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. Tuberk Toraks 2020;68(4):407-418.
5. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. J Inj Violence Res. 2016 Jan;8(1):58-62.
6. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. Compr Physiol. 2012 Apr;2(2):1303-53.

7. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 15;7(1):52.
8. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Rev Med Virol. 2021 May;31(3):e2176.
9. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment. Adv Clin Exp Med. 2022 Mar;31(3):317-326.
10. Souza, A. C. S. V. et al. Perfil epidemiológico da morbimortalidade e gastos públicos por Insuficiência Renal no Brasil. Research, Society and Development, v. 9, n. 9, p. e510997399–e510997399, 28 ago. 2020.
11. Costa IGM, Gazal BM, dos Santos ELB, Espogei MJ, Portugal LF, Lopes MR, Rodrigues BC, Villar RFF, da Silva CC da PD, Castilho Érica L, Santos SN, Almeida ALPL, Licks JS, Teixeira AVR, Maciel JLS. Investigação Epidemiológica das Internações por Insuficiência Renal no Brasil, entre 2019 e 2023: Estudo Ecológico. Braz. J. Implantol. Health Sci. [Internet]. 28º de outubro de 2024 [citado 18º de novembro de 2024];6(10):3958-69. Disponível em: <https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/4067>.
12. Chang-Panesso M. Acute kidney injury and aging. Pediatr Nephrol. 2021 Oct;36(10):2997-3006.
13. Costa, G. M. A. et al. Qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. Enfermería Global, v. 15, n. 3, p. 59–99, 30 jun. 2016.
14. Barcia-Menéndez, C. R.; Zambrano-Vera, J. A.; Bustamante-Cevallos, K. L. Insuficiencia renal aguda: epidemiologia, pruebas diagnosticas y medidas de prevención a nivel global. MQRInvestigar, v. 8, n. 1, p. 2692–2706, 21 fev. 2024.
15. Souza Júnior, E. V., Costa, E. L., Matos, R. A., Cruz, J. S., Maia, T. F., Nunes, G. A., Boery, R. N. S.O. et al.(2019).Morbidity-mortality epidemiology and public costs of kidney failure. Journal of Nursing UFPE on line, 13(3), 647-54.

16. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, Chor D, Griep RH, Vidigal PG, Ribeiro AL, Lotufo PA, Mill JG. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Apr;70(4):380-9.
17. Demirjian S. Race, class, and AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug;25(8):1615-7.
18. BENICHEL, Cariston Rodrigo; MENEGUIN, Silmara. Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes clínicos intensivos. *Acta Paul Enferm*, v. 33, e-APE20190064, mar. 2020.
19. Moretto MC, Fontaine AM, Garcia CA, Neri AL, Guariento ME. Association between race, obesity and diabetes in elderly community dwellers: data from the FIBRA study. *Cad Saude Publica*. 2016 Nov 3;32(10):e00081315. Portuguese, English.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado: Tireoidite Subaguda Pós Vacinação Com Pfizer/Biontech mRNA: Relato de Caso e Revisão da Literatura, realizado pelo aluno Luca Atroch Barbuti está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Me. Isabel Christina de Oliveira Vieira Torquato



Anais do

Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação

Luca Atroch Barbuti

**TIREOIDITE SUBAGUDA PÓS VACINAÇÃO COM
PFIZER/BIONTECH mRNA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA
LITERATURA**

São Paulo

2024

TIREOIDITE SUBAGUDA PÓS VACINAÇÃO COM PFIZER/BIONTECH mRNA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITARATURA

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título Bacharel em
Medicina**

**Orientadora: Profa. Me. Isabel Christina de Oliveira Vieira
Torquato**

São Paulo

2024

TIREOIDITE SUBAGUDA PÓS VACINAÇÃO COM PFIZER/BIONTECH mRNA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina

Orientador: Profa. Dra. Isabel Christina de Oliveira Vieira Torquato

São Paulo 12, de Dezembro de 2024

Banca Examinadora

.....

Profa. Me. Isabel Christina de Oliveira Vieira Torquato
Orientadora

.....

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho
Avaliador

.....

Prof. Dra. Maria Inês Nunes
Avaliadora

Conceito Final

Luca Atroch Barbuti. *Tireoidite Subaguda Pós Vacinação Com Pfizer/Biontech mRNA: Relato de Caso e Revisão da Literatura*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

Resumo

Introdução: A Tireoidite Subaguda (TSA) é uma doença inflamatória autolimitada e na maioria das vezes, se manifesta em forma de dor na região da tireoide e em forma de tireotoxicose por conta da destruição do tecido folicular tireoidiano e liberação de seus hormônios na circulação. Está relacionada a infecções virais (Epstein-Baar, Citomegalovírus entre outros), e recentemente, vem sendo relatada após a vacina contra o vírus SARS-CoV-2, causador da pandemia da Covid-19. **Métodos:** Utilizamos a base de dados pubmed e nos embasamos nos artigos referentes aos temas tireoidite após vacina contra SARS-Cov-2 e vacinas baseadas em mRNA, publicados entre 2008 e 2024. **Resultado/Discussão:** Apresentamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 35 anos, lactante, sem antecedentes patológicos prévios ou doenças na tireoide, que 30 dias após receber a vacina da Pfizer/Biontech mRNA, desenvolveu sintomas de dor e edema em face anterior do pescoço e febre no fim da tarde cerca de 15 dias depois, associado a sonolência e cansaço. Exames laboratoriais e ultrassom da tireoide mostraram TSH suprimido, elevação dos hormônios tireoidianos, anticorpos anti tireoidianos ausentes e aumento difuso da tireoide com áreas de textura heterogêneas, respectivamente, compatível com quadro de tireoidite subaguda. **Conclusão:** A vacina da Pfizer/Biontech mRNA parece estar relacionada ao desenvolvimento da tireoidite subaguda no caso referido acima, assim como relatado por outros autores, devendo os profissionais da área de saúde ficarem atentos à possibilidade da ocorrência, principalmente em lactantes.

Palavras-chave: tireoidite subaguda, vacina contra covid-19 da Pfizer-BioNtech, aleitamento materno, covid-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: Subacute Thyroiditis (SAT) is a self-limited inflammatory disease and most of the time, it manifests itself in the form of pain in the thyroid region and in the form of thyrotoxicosis due to the destruction of thyroid follicular tissue and the release of its hormones into the circulation. It is related to viral infections (Epstein-Baar, Cytomegalovirus, among others), and has recently been reported after the vaccine against the SARS-CoV-2 virus, which causes the Covid-19 pandemic. **Methods:** We used the pubmed database and based ourselves on articles relating to the topics of thyroiditis after the SARS-Cov-2 vaccine and mRNA-based vaccines, published between 2008 and 2024. **Results/Discussion:** We present the case of a female patient, 35 years old, breastfeeding, with no previous pathological history or thyroid disease, who, 30 days after receiving the Pfizer/Biontech mRNA vaccine, developed symptoms of pain and edema in the anterior aspect of the neck and fever in the late afternoon approximately 15 days later, associated with drowsiness and tiredness. Laboratory tests and thyroid ultrasound showed suppressed TSH, elevated thyroid hormones, absent anti-thyroid antibodies and diffuse enlargement of the thyroid with areas of heterogeneous texture, respectively, compatible with subacute thyroiditis. **Conclusion:** The Pfizer/Biontech mRNA vaccine appears to be related to the development of subacute thyroiditis in the case mentioned above, as reported by other authors, and health professionals should be aware of the possibility of this occurrence, especially in breastfeeding women.

Keywords: thyroiditis, subacute, BNT 162 vaccine, breast feeding, covid-19, SARS-Cov-2.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 MÉTODOS	9
2.1 DESENHO DO ESTUDO.....	9
2.2 APROVAÇÃO ÉTICA.....	9
2.3 APRESENTAÇÃO DO CASO	9
2.4 METODOLOGIA DA ANÁLISE.....	9
3 RESULTADO E DISCUSSÃO.....	10
3.1 RELATO DO CASO	10
3.2 DISCUSSÃO E REVISÃO	13
4 CONCLUSÃO.	19
REFERÊNCIAS	20

1 Introdução

A Tireoidite Subaguda (TSA) é uma doença inflamatória autolimitada e na maioria das vezes, se manifesta sob a forma de dor na região da tireoide e sintomas de tireotoxicose por conta da destruição do tecido folicular tireoidiano e liberação dos seus hormônios na circulação. Outros sintomas como perda de peso, tremores, palpitação e sudorese excessiva também podem aparecer.

1

A TSA é geralmente iniciada após um episódio de infecção viral do trato respiratório superior em indivíduos geneticamente predispostos, entretanto, existem casos comprovados de TSA sendo diagnosticada após uso de vacinas contra o vírus da Influenza, HPV, hepatite B e também, recentemente, em pacientes que receberam imunizantes contra o vírus SARS-CoV-2 como a Corona Vac e Pfizer/BioNTech mRNA.²

De acordo com a literatura a TSA ocorre aproximadamente 6 semanas após o uso da vacina contra o SARS-COV-2, geralmente após a segunda ou de doses subsequentes, sendo resolvida em média em 4 semanas, podendo ter como mais suscetível o período de amamentação.³⁻⁵

Neste relato, apresentamos o caso de uma paciente feminina, 35 anos, que estava no décimo primeiro mês pós-parto e amamentando, quando recebeu a dose da vacina da Pfizer/BioNtech mRNA.

2 Métodos

2.1 Desenho do Estudo

O estudo contempla um relato de caso de tireoidite subaguda pós vacinação com Pfizer/BionTech mRNA, oriundo de clínica privada em 2022. Uma revisão narrativa da literatura sobre tireoidite subaguda após vacinação e sobre as vacinas com base de mRNA.

2.2 Aprovação Comitê de Ética

Este estudo foi aprovado pelo CEP UNISA sob nº5.572.797

2.3 Apresentação do Caso

Paciente do sexo feminino, 35 anos, lactante, sem antecedentes patológicos prévios ou doenças na tireoide, que 30 dias após receber a vacina da Pfizer/Biontech mRNA, desenvolveu sintomas de dor e edema em face anterior do pescoço e febre no fim da tarde cerca de 15 dias depois, associado a sonolência e cansaço. Exames laboratoriais e ultrassom da tireoide mostraram TSH suprimido, elevação dos hormônios tireoidianos, anticorpos anti tireoidianos ausentes e aumento difuso da tireoide com áreas de textura heterogêneas, respectivamente, compatível com quadro de tireoidite subaguda.

2.4 Metodologia da Análise

Utilizamos a base de dados pubmed e nos embasamos nos artigos referentes aos temas tireoidite após vacina contra SARS-Cov-2 e vacinas baseadas em mRNA, publicados entre 2008 e 2024. Utilizamos palavras chave como: tireoidite subaguda, vacina contra covid-19 da Pfizer-BioNtech, aleitamento materno, covid-19, SARS-CoV-2, *mRNA vaccines*.

3. Resultados e Discussão

3.1 Relato de Caso

Paciente procurou atendimento médico (fevereiro de 2022) referindo dor e edema na face anterior do pescoço há um mês, febre ao final da tarde há 15 dias, além de muito sono e astenia. Paciente lactante, atualmente duas vezes ao dia (parto fevereiro de 2021). Paciente era previamente hígida, negava ter tido infecção pelo Sars-Cov-2 anteriormente ou qualquer outra patologia recente. Referia ter sido imunizada contra Sars-Cov-2 com Corona Vac (Junho de 2021) e Pfizer/BioNTech mRNA (dezembro de 2021), um mês antes do aparecimento dos sintomas.

Apresentava ao exame físico PA 110 x 70 mmHg, FC 100 bpm e peso de 58,6 Kg. Tireoide encontrava-se palpável, elástica e dolorosa. Possuía reflexo aquileu normal e sinais de *lid lag* e Moebius negativos. Na ocasião foram solicitados, ultrassom da tireoide com doppler colorido, TSH, T4 livre, T3 livre, TRAb (anticorpo anti receptor do TSH), Anti tireoglobulina (Anti TG) e anti peroxidase (anti TPO), Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), além de sorologias para mononucleose e citomegalovírus (CMV).

Paciente retornou ao consultório após o resultado dos exames (março de 2022) com piora das dores na face anterior do pescoço, apresentando febre ao longo do dia (38°C), tremores nas mãos e fraqueza de MMII, além de dificuldade para dormir. Ao exame físico apresentava-se com peso de 57,3 Kg (perda de 1,3 Kg), FC 100 bpm e PA 120 x 80 mmHg. Os achados dos exames complementares (imagem e laboratoriais) foram, Ultrassom: tireoide com textura difusamente heterogênea com dimensões aumentadas e vascularização habitual.(Figura 1) Volume de 25,5 cm³ (6 - 15). Conclusão - Bócio compatível com tireoidite. TSH: < 0.05 UI/mL (0,45 - 4,5), T4 livre: 2,5 ng/dl (0,9 - 1,7), T3 livre: 0,55 ng/dl (0,24 - 0,37), Anti TPO: negativo, Anti TG: negativo, TRAb < 1.0 U/L (<1,5). Sorologias Epstein Baar: IgM negativo, IgG positivo, CMV IgM negativo e IgG positivo. PCR 4,16 mg/dL (≤ 1), VHS 70 mm/h (2 - 36).

Figura 1 - Tireoide globalmente aumentada: volume : 25,5 cm³ (6-15)



Foi feita a hipótese diagnóstica de tireoidite subaguda e prescrito esquema de tratamento com Prednisolona, conforme: 40 mg por três dias, 30 mg por 30 dias e desmame da dose a seguir, 20 mg por dois dias, 10 mg por dois dias, 5 mg por dois dias, 5 mg em dias alternados e finalmente a suspensão do medicamento. Ademais, a paciente foi orientada a colher novos exames após o final do tratamento: TSH, T3 livre e T4 livre e novo ultrassom da tireoide.

Paciente retornou (junho de 2022), referindo desaparecimento total dos sintomas e portando o resultado dos exames laboratoriais e de imagem, feitos 15 dias após a interrupção do tratamento. Os resultados foram: TSH = 1,2 UI/mL; T4 livre = 0,9 ng/dL; T3 livre = 0,27 ng/dL; Ultrassom: tireoide com áreas hipoeecóicas esparsas, com volume tireoidiano global =12,7 cm³ (6-15).(Figura 2)

Figura 2 - Tireoide com áreas hipoeecóicas esparsas. Volume: 12,7 cm³ (6-15)



Ressaltamos que a paciente tinha feito avaliação da função tireoidiana com dosagens de TSH e T4 livre que eram normais, 2 meses antes de receber a dose da vacina da Pfizer/BioNtech, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 - exames laboratoriais da paciente, feitos antes da vacina, no início do quadro clínico e após tratamento

Exames	Datas			Valores de Referência
	out/21	fev/22	mai/22	
Leucócitos	4150/mm ³	7520/mm ³	5400/mm ³	3.500 a 10.500/mm ³
VHS	-	70 mm/h	5 mm/h	2 - 36 mm/h
TSH	2.3 UI/mL	<0.05 UI/mL	1.2 UI/mL	0,45 - 4,5 UI/mL
T4livre	1.1 ng/dl	2.5 ng/dl	0.9 ng/dl	0,9 - 1,7 ng/dl

3.2 Revisão Narrativa da Literatura

A pandemia de Covid-19 decretada pela OMS em março de 2020 gerou uma demanda urgente por tratamento, assim como pelo desenvolvimento de vacina contra o Sars-Cov-2. Atualmente, cerca de 13.6 bilhões de doses, ao redor do mundo, de algum dos tipos de vacina contra a Covid-19 foram administradas.⁶

A infecção pelo Sars-cov-2, sabidamente pode acometer o tecido tireoidiano, devido a expressão de receptores da enzima de conversão de angiotensina 2 (ACE2) e de protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) neste tecido. São nessas enzimas nas quais o Sars-Cov-2 se liga para infectar o tecido tireoidiano^{3,7}, levando a casos de tireoidite, hipertireoidismo e hipotireoidismo.

Já existem relatos na literatura de TSA sendo observada após vacinas, como contra o HPV^{8,9}, Hepatite B¹⁰ e o vírus da Influenza.^{11,12} Um grupo de pesquisadores indianos, por exemplo, relatou o caso de um paciente feminino, 35 anos, apresentando tremores, palpitações perda de peso, sudorese excessiva por duas semanas e dor na base frontal do pescoço que se irradiava para as orelhas. Os exames laboratoriais mostraram um nível de TSH bem abaixo do normal ($< 0,005 \mu\text{UI/ml}$). A paciente não possuía histórico de infecções virais recentes, nem de sintomas gripais, entretanto, afirmava ter feito uso do imunizante contra o vírus da *Influenza* oito semanas antes do início dos sintomas. Após o uso de Atenolol a paciente relatou melhora dos sintomas. Seu quadro clínico evoluiu para um hipertireoidismo subclínico e a paciente relatou ganho de peso e redução dos tremores. A situação clínica da paciente finalmente se normalizou após 23 semanas¹³.

Já, tratando-se mais especificamente de TSA após vacinação contra o SARS-Cov-2, Jafarzadeh *et al* relata em uma revisão sistemática, que essa patologia é a afecção tireoidiana mais comum após a inoculação da vacina, representando mais de 60% dos casos. Dentre os casos de TSA, 63% ocorreram após vacinação com vacinas baseadas em mRNA.¹⁴

Seguem alguns relatos de caso evidenciando o início de TSA após inoculação de vacinas contra o SARS-Cov-2:

Pipitone *et al* relataram um caso de uma paciente de 49 anos que desenvolveu dor e edema em face anterior do pescoço associado a palpitações, suores noturnos, insônia e febre, 7 dias após receber a primeira dose da (“Comirnaty”—Pfizer). Os exames laboratoriais mostraram uma resposta inflamatória sistêmica com leucocitose e níveis elevados de PCR e VHS, além de alterações compatíveis com hipertireoidismo, com elevação dos hormônios tireoidianos (T3 e T4 livres) e níveis suprimidos do TSH. Apresentava anticorpos anti tireoidianos negativos (anti TPO, anti Tireoglobulina e TRAB). Por fim, foi feito o diagnóstico de tireoidite subaguda e realizado o tratamento com anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais além de beta bloqueadores. Em adição, o mesmo grupo de pesquisadores realizou uma revisão sistemática em fevereiro de 2022, onde foram relatados 10 casos de tireoidite subaguda pós vacina, sendo eles: dois após inoculação de Pfizer, dois após Moderna, quatro após Corona Vac e dois após AstraZeneca. Os sintomas ocorreram de 4 a 21 dias após a inoculação da vacina, sendo acometidos 2 homens e 8 mulheres. Por fim, os pacientes relatados tiveram a normalização de seus respectivos níveis de TSH após 30 dias ou mais ¹⁵.

Em adição, um grupo de pesquisadores coreanos (Min John *et al*) relatou um caso de um paciente de 34 anos que exibia sintomas condizentes com TSA. Os sintomas tiveram início 5 dias após a inoculação da primeira dose de mRNA-1273 (Moderna) e consistiam de: fadiga, cefaleia, fraqueza de MMII, sudorese e perda de peso, além de uma sensação de “caroço” ao engolir. Paciente apresentou-se à uma clínica de infectologia cinco dias após início dos sintomas, após exames foram constatados níveis suprimidos de TSH, níveis elevados de T3 e T4 livre, autoanticorpos tireoidianos negativos, além de uma tireoide difusamente aumentada perante USG, resultados condizentes com um quadro de TSA. Ele foi tratado com anti-inflamatórios esteroidais, obtendo melhora total dos sintomas após 40 dias de tratamento. ¹⁶

Ainda sobre o caso relatado por Min John *et al*, o paciente em questão, ainda sob uso de anti-inflamatórios esteroidais, realizou a inoculação da

segunda dose de mRNA-1273. Nenhum efeito colateral foi reportado pelo paciente.¹⁶

Além disso, tem sido relatado o aparecimento de reações de autoimunidade e inflamação desencadeada pelos adjuvantes, síndrome ASIA, descrita primeiramente em 2011 por Shoenfeld e Agmon-Levin,^{17,18} após o uso de vacinas como da Influenza, Papilomavírus humano e hepatite ¹⁹. Os adjuvantes são determinadas substâncias (como por exemplo, sais de alumínio) adicionadas às vacinas para incrementar as respostas imunes, inata e adquirida, e em pessoas geneticamente susceptíveis, podem desencadear uma ruptura dessa resposta imune com a produção de autoanticorpos e inflamação ¹⁸

No caso relatado por nós, o aparecimento dos sintomas ocorreu um mês após a dose de reforço com a Pfizer, com quadro clínico, laboratorial e de imagem compatível com tireoidite subaguda, inclusive com a ausência dos autoanticorpos anti tireoidianos, como observado anteriormente ¹⁵.

Em outro artigo recente que comparou as diferenças entre as tireoidites subagudas diagnosticadas após as vacinas Corona vac e Pfizer com aquelas não relacionadas às vacinas, os autores encontraram que o intervalo de tempo após aplicação da vacina e sintomas foi de 7 a 90 dias , os níveis de TSH estavam elevados em metade dos pacientes após a resolução do quadro no grupo que teve a tireoidite após vacina e o ultrassom da tireoide mostrava acometimento de ambos os lobos ³, ao contrário do que se verifica nas tireoidites subagudas clássicas ²⁰¹¹.

O uso de mRNA como mecanismo gerador de imunidade não é um advento novo na medicina. Entretanto, um grande obstáculo que impedia seu uso num âmbito terapêutico e em vacinas era sua grande propensão inflamatória.²¹ A reação inflamatória era majoritariamente causada pela identificação da molécula de mRNA por diversos sensores presentes em unidades subcelulares.

Passado algum tempo, em 2015 Karikó *et al.* foram capazes de demonstrar que, através da substituição da Uridina por derivantes naturais dela (como a pseudouridina [Ψ]), a molécula de mRNA era capaz de evitar ou mitigar ativação imunológica inata, gerando muito menos inflamação e facilitando a tradução intracelular do mRNA.^{22–24}

Outro grande entrave para a implementação desse tipo de imunizante, era a entrega citoplasmática ineficiente da molécula de mRNA. A solução se apresentou através do uso de nano partículas lipídicas ionizáveis (iLNP).^{25–29} Os iLNPs contém, geralmente, quatro componentes, um lipídeo conjugado com polietilenoglicol (PEG) para melhorar a estabilidade coloidal, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e um amino lipídeo catiônico “ionizável” com um pKa de aproximadamente 6,0 a 6,8.^{30–32}

Os iLNP não tem uma estrutura lipossomal, na realidade, são formados por um núcleo denso em elétrons portando a molécula de mRNA negativamente carregada ligada ao lipídio ionizável. O lipídio ionizável também é de suma importância para criar uma nanopartícula que possua um pH fisiológico e uma carga neutra de superfície.³³ Após ser captado pela célula, o complexo se torna positivamente carregado por conta do endossoma ácido. Deste modo, facilitando a destruição da membrana endossomal e a liberação da molécula de mRNA no citoplasma.^{30,32,34}

Ambas as vacinas atualmente aprovadas contra o Sars-Cov-2, que têm mRNA como sua base imunogênica (Moderna e Pfizer/BioNTech), fazem uso da tecnologia dos iLNPs. Além disso, os lipídios ionizáveis presentes em ambos os imunizantes possuem cadeias de ésteres em suas caudas lipídicas (SM-102 e ALC-0315, respectivamente), selecionados baseados em biodegradabilidade, tolerabilidade e eficiência na entrega de mRNA.^{30,32–34}

Uma grande vantagem esboçada pelas vacinas mRNA-iLNP é a baixa necessidade de adjuvantes para que uma resposta imune apropriada e robusta seja alcançada.³³ Entende-se que, esse efeito se deve à ação dos iLNPs e/ou do complexo mRNA-iLNP como geradores de adjuvância e reatividade na vacina. Moléculas de iLNP não ligas a mRNA já foram utilizadas com sucesso

como adjuvantes em vacinas contra o vírus da Hepatite B e da Dengue.^{35,36} Já o complexo mRNA-iLNP modificado que codifica luciferase já foi utilizado como adjuvante em vacinas contra o vírus da Influenza contendo proteína HA.³⁷ Além disso, iLNP não ligados a mRNA, misturados com Influenza HA e com domínio de ligação da proteína S do Sars-Cov-2 se provaram mais eficientes como adjuvantes, produzindo resposta imune muito maior em ratos, quando comparados com adjuvantes AddaVax.²¹ Importante ressaltar que o lipídio ionizável é de suma importância no efeito adjuvante do iLNPs, em passo que quando testadas na ausência ele, os mesmos níveis de resposta imunológica não foram mantidos.²¹

Diversos sinais são gerados especificamente pelos iLNPs, como a produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias (Ligante de quimiocina 2 com motivo C-C [CCL2], CCL3, CCL4, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF], ligante de quimiocina 2 com motivo C-X-C [CXCL2], CXCL10, interleucina [IL] -1 β , IL-6, fator de necrose tumoral [TNF] e interferon [IFN]- γ).^{21,38–40} As moléculas de mRNA modificado associado a iLNPs, também induzem a formação complexos similares, como quimiocinas (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL10, CCL3, CCL4) e citocinas (IL-1 β , IL-6, fator de inibição de leucemia (LIF)).²¹ Especula-se que, a produção rápida e em grande quantidade de IL-6, tanto pelos iLNPs sozinhos quanto pelo complexo mRNA-iLNP, seja a principal causa da resposta imune robusta gerada pelos imunizantes contendo estes compostos.⁴¹

No caso das vacinas contendo mRNA-iLNP, após sua inoculação, o início de produção proteica é rápido e atinge seu pico dentro de 4 – 24 horas.^{32,42–44} A resposta imune induzida é composta de uma produção robusta de células Th folicular e de centros germinativos, ambos necessários para uma resposta imunológica duradoura e de alta afinidade.^{37,45} Após a análise de drenado linfonodal de humanos imunizados, verificou-se que a resposta de células Thf e de centros germinativos de células B, persiste por 6 meses após a dose de reforço com 30 μ g de mRNA,^{46–48} gerando células B de memória maturadas por afinidade e células plasmáticas de longa vida residentes na medula óssea.⁴⁹ Em adição, as vacinas baseadas em mRNA contra o Sars-

Cov-2 especificamente, em humanos, geram a produção de células Th1 e de células TCD8 produtoras de IFN- γ , que ficaram detectáveis até 6 meses após a vacina.^{50–54}

Entretanto, apesar de serem menos inflamatórias, elas claramente não são imuno silenciosas, evidenciado por uma ativação ainda grande do sistema imunológico inato^{33,38,39} também por reações locais e sistêmicas após sua inoculação em humanos^{1,4,14,15,55–58}, tendo como um dos principais tecidos afetados o tireoidiano.

Atualmente, acredita-se que a ocorrência de TSA após vacinação contra o SARS-Cov-2 seja imunomediada, entretanto, o exato mecanismo ainda não foi precisamente definido.⁵⁷ Uma possível explicação seria autoimunidade causada por proteínas virais. Caso os antígenos virais presentes nas vacinas, apresentem semelhanças moleculares com autoantígenos presentes na tireoide, uma reação autoimune cruzada, pode vir a acontecer.

Por exemplo, a proteína *Spike* (S) do SARS-Cov-2, alvo das vacinas baseadas em mRNA viral, apresenta estrutura molecular similar a da TPO. Portanto, os anticorpos produzidos contra a proteína viral podem gerar uma resposta autoimune, levando a destruição do tecido da tireoide.⁵⁹ Além da proteína S, foi demonstrado por uso de *BLAST* que diversas outras proteínas do SARS-Cov-2 dividem similaridades com sequências genéticas ligadas a TPO, como sua nucleoproteína e sua proteína de membrana. Portanto, anticorpos contra essas proteínas também podem ser a causa de autoimunidade em pacientes predispostos.¹⁴

É importante ressaltar, que apenas a presença de similaridade molecular não gera autoimunidade obrigatoriamente, outros fatores como tempo de inflamação prolongado, lesão tecidual e predisposição genética devem ser levados em consideração.¹⁴

Em adição, existe a possibilidade de a proteína S viral, se ligar diretamente a células tireoidianas que expressem o antígeno ACE2, levando à

lesão e disfunção do tecido tireoidiano. Esse mecanismo de lesão explicaria o desenvolvimento de TSA em pacientes inoculados com todos os tipos de vacinas, não só aquelas baseadas em mRNA viral. ¹⁴

Devido ao quadro clínico e laboratorial muito sugestivo de tireoidite subaguda, não foi solicitada PAAF (punção por agulha fina) da tireoide para demonstrar o padrão granulomatoso característico da doença, nem foi feita a cintilografia, que demonstraria a baixa captação do marcador, pois a paciente era lactante e a PAAF condenatória é dispensada em casos de tireoidite.

4 Conclusão

O caso clínico relatado da alteração da tireoide em paciente lactante, previamente hígida sem antecedentes de doenças tireoidianas ou outras patologias, que ocorreu 1 mês após a administração da dose de reforço com a vacina da Pfizer/BioNtech, sugere relação entre elas. O caso vem de encontro a outros relatos semelhantes na literatura e serve para ficarmos atentos ao aparecimento de alterações tireoidianas após a vacina contra Sars-Cov-2, principalmente em lactantes.

Referências

1. Yorulmaz G, Sahin Tekin M. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis. J Endocrinol Invest. 19 de julho de 2022;45(7):1341–7.
2. Jeeyavudeen MS, Patrick AW, Gibb FW, Dover AR. COVID-19 vaccine-associated subacute thyroiditis: an unusual suspect for de Quervain's thyroiditis. BMJ Case Rep. novembro de 2021;14(11):e246425.
3. Topaloğlu Ö, Tekin S, Topaloğlu SN, Bayraktaroglu T. Differences in Clinical Aspects Between Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19 Vaccines and Classical Subacute Thyroiditis. Hormone and Metabolic Research. 1º de junho de 2022;54(06):380–8.
4. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 18 de agosto de 2021;106(9):2600–5.
5. Stagnaro-Green A. Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. fevereiro de 2012;97(2):334–42.
6. World Health Organization. COVID-19 vaccination, World data. <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines?n=o>. 2024.

7. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: Emerging Role in the Pathogenesis of Various Thyroid Diseases. *J Inflamm Res.* novembro de 2021;Volume 14:6191–221.
8. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res.* 9 de fevereiro de 2015;61(1–2):90–6.
9. Xie Q, Mu XY, Li SQ. [Subacute Thyroiditis Following HPV Vaccination: A Case Report]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* novembro de 2021;52(6):1047–8.
10. Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination. *Endocr J.* fevereiro de 1998;45(1):135.
11. Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2 de abril de 2016;12(4):1033–4.
12. Girgis CM, Russo RR, Benson K. Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. *J Endocrinol Invest.* 26 de julho de 2010;33(7):506–506.
13. Passah A, Arora S, Damle N, Reddy K, Khandelwal D, Aggarwal S. Occurrence of subacute thyroiditis following influenza vaccination. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):713.
14. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ. Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest.* 26 de março de 2022;45(10):1835–63.
15. Pipitone G, Rindi LV, Petrosillo N, Foti NAM, Caci G, Iaria C, et al. Vaccine-Induced Subacute Thyroiditis (De Quervain's) after mRNA Vaccine against SARS-CoV-2: A Case Report and Systematic Review. *Infect Dis Rep.* 21 de fevereiro de 2022;14(1):142–54.
16. Jhon M, Lee SH, Oh TH, Kang HC. Subacute Thyroiditis After Receiving the mRNA COVID-19 Vaccine (Moderna): The First Case Report and Literature Review in Korea. *J Korean Med Sci.* 2022;37(6).
17. Agmon-Levin N, Hughes GR V, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: “Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants”. *Lupus.* fevereiro de 2012;21(2):118–20.
18. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ‘ASIA’ – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* fevereiro de 2011;36(1):4–8.
19. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* fevereiro de 2017;65(1):8–16.
20. Baker JR, Lukes YG, Smallridge RC, Berger M, Burman KD. Partial characterization and clinical correlation of circulating human immunoglobulins directed against thyrotrophin binding sites in guinea pig fat cell membranes. Development of a direct enzyme immunoassay. *Journal of Clinical Investigation.* 1º de outubro de 1983;72(4):1487–97.
21. Alameh MG, Tombácz I, Bettini E, Lederer K, Ndeupen S, Sittplangkoon C, et al. Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity.* dezembro de 2021;54(12):2877–2892.e7.

22. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*. agosto de 2005;23(2):165–75.
23. Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, Bevilacqua PC, Sansing LH, Weissman D, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res*. setembro de 2010;38(17):5884–92.
24. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of Pseudouridine Into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector With Increased Translational Capacity and Biological Stability. *Molecular Therapy*. novembro de 2008;16(11):1833–40.
25. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychiev A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Molecular Therapy*. junho de 2017;25(6):1316–27.
26. Geall AJ, Verma A, Otten GR, Shaw CA, Hekele A, Banerjee K, et al. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 4 de setembro de 2012;109(36):14604–9.
27. Lutz J, Lazzaro S, Habbedine M, Schmidt KE, Baumhof P, Mui BL, et al. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. *NPJ Vaccines*. 19 de outubro de 2017;2(1):29.
28. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. 2 de março de 2017;543(7644):248–51.
29. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*. março de 2017;168(6):1114–1125.e10.
30. Ansell M. Steven, Du X. Lipids and lipid nanoparticle formulations for delivery of nucleic acids. USA; US10166298B2, 2017.
31. Cullis PR, Hope MJ. Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. *Molecular Therapy*. julho de 2017;25(7):1467–75.
32. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, Lee A, Woods A, Yuzhakov O, et al. Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. *Mol Ther Nucleic Acids*. abril de 2019;15:1–11.
33. Verbeke R, Hogan MJ, Loré K, Pardi N. Innate immune mechanisms of mRNA vaccines. *Immunity*. novembro de 2022;55(11):1993–2005.
34. Maier MA, Jayaraman M, Matsuda S, Liu J, Barros S, Querbes W, et al. Biodegradable Lipids Enabling Rapidly Eliminated Lipid Nanoparticles for Systemic Delivery of RNAi Therapeutics. *Molecular Therapy*. agosto de 2013;21(8):1570–8.
35. Swaminathan G, Thoryk EA, Cox KS, Smith JS, Wolf JJ, Gindy ME, et al. A Tetravalent Sub-unit Dengue Vaccine Formulated with Ionizable Cationic Lipid Nanoparticle induces Significant Immune Responses in Rodents and Non-Human Primates. *Sci Rep*. 5 de outubro de 2016;6(1):34215.

36. Swaminathan G, Thoryk EA, Cox KS, Meschino S, Dubey SA, Vora KA, et al. A novel lipid nanoparticle adjuvant significantly enhances B cell and T cell responses to sub-unit vaccine antigens. *Vaccine*. janeiro de 2016;34(1):110–9.
37. Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS, Parkhouse K, Cain DW, Jones L, et al. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *Journal of Experimental Medicine*. 4 de junho de 2018;215(6):1571–88.
38. Li C, Lee A, Grigoryan L, Arunachalam PS, Scott MKD, Trisal M, et al. Mechanisms of innate and adaptive immunity to the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine. *Nat Immunol*. 14 de abril de 2022;23(4):543–55.
39. Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, Oh J, Paler-Martinez A, Kim L, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines. *Nat Immunol*. 24 de abril de 2022;23(4):532–42.
40. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. dezembro de 2021;24(12):103479.
41. Choi YS, Eto D, Yang JA, Lao C, Crotty S. Cutting Edge: STAT1 Is Required for IL-6–Mediated Bcl6 Induction for Early Follicular Helper Cell Differentiation. *The Journal of Immunology*. 1º de abril de 2013;190(7):3049–53.
42. Elia U, Ramishetti S, Rosenfeld R, Dammes N, Bar-Haim E, Naidu GS, et al. Design of SARS-CoV-2 hFc-Conjugated Receptor-Binding Domain mRNA Vaccine Delivered *via* Lipid Nanoparticles. *ACS Nano*. 22 de junho de 2021;15(6):9627–37.
43. Carrasco MJ, Alishetty S, Alameh MG, Said H, Wright L, Paige M, et al. Ionization and structural properties of mRNA lipid nanoparticles influence expression in intramuscular and intravascular administration. *Commun Biol*. 11 de agosto de 2021;4(1):956.
44. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *Journal of Controlled Release*. novembro de 2015;217:345–51.
45. Lindgren G, Ols S, Liang F, Thompson EA, Lin A, Hellgren F, et al. Induction of Robust B Cell Responses after Influenza mRNA Vaccination Is Accompanied by Circulating Hemagglutinin-Specific ICOS+ PD-1+ CXCR3+ T Follicular Helper Cells. *Front Immunol*. 13 de novembro de 2017;8.
46. Mudd PA, Minervina AA, Pogorelyy M V., Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans. *Cell*. fevereiro de 2022;185(4):603-613.e15.
47. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, Younes SF, Zaslavsky M, Costales C, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell*. março de 2022;185(6):1025-1040.e14.
48. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 5 de agosto de 2021;596(7870):109–13.

49. Kim W, Zhou JQ, Horvath SC, Schmitz AJ, Sturtz AJ, Lei T, et al. Germinal centre-driven maturation of B cell response to mRNA vaccination. *Nature*. 7 de abril de 2022;604(7904):141–5.
50. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science* (1979). 3 de dezembro de 2021;374(6572).
51. Guerrero G, Picozza M, D’Orso S, Placido R, Pirronello M, Verdiani A, et al. BNT162b2 vaccination induces durable SARS-CoV-2–specific T cells with a stem cell memory phenotype. *Sci Immunol*. 24 de dezembro de 2021;6(66).
52. Oberhardt V, Luxenburger H, Kemming J, Schulien I, Ciminski K, Giese S, et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Nature*. 9 de setembro de 2021;597(7875):268–73.
53. Painter MM, Mathew D, Goel RR, Apostolidis SA, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity*. setembro de 2021;54(9):2133–2142.e3.
54. Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Gálvez RI, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell*. julho de 2022;185(14):2434–2451.e17.
55. Rosenblum HG, Gee J, Liu R, Marquez PL, Zhang B, Strid P, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis*. junho de 2022;22(6):802–12.
56. Plaza-Enriquez L, Khatriwada P, Sanchez-Valenzuela M, Sikha A. A Case Report of Subacute Thyroiditis following mRNA COVID-19 Vaccine. *Case Rep Endocrinol*. 11 de novembro de 2021;2021:1–3.
57. Kumar N, Zeki D, Zilbermint M. Subacute thyroiditis due to COVID-19 vaccine. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 10 de janeiro de 2024;14(1).
58. Jhon M, Lee SH, Oh TH, Kang HC. Subacute Thyroiditis After Receiving the mRNA COVID-19 Vaccine (Moderna): The First Case Report and Literature Review in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022;37(6).
59. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clinical Immunology*. agosto de 2020;217:108480.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado TRAUMA HEPÁTICO NOS EXAMES DE
ULTRASSONOGRAFIA E TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA

realizado pelo(s) aluno(s) Eduardo Barcellos Tolentino (RA:
4622839)

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Leonardo de Souza Piber

Assinatura do Orientador do Trabalho



Anais do

Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação

Eduardo Barcellos Tolentino

**TRAUMA HEPÁTICO NOS EXAMES DE ULTRASSONOGRAFIA E
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

São Paulo

2024

TRAUMA HEPÁTICO NOS EXAMES DE ULTRASSONOGRAFIA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Trabalho de Conclusão de curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Leonardo de
Souza Piber

São Paulo

2024

T587t

Tolentino, Eduardo Barcellos

Trauma hepático nos exames de ultrassonografia e tomografia computadorizada / Eduardo Barcellos Tolentino. - São Paulo, 2024.

34 p. : il., color.

Orientador: Prof.Dr. Leonardo de Souza Piber.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Trauma hepático.
 2. Ultrassonografia.
 3. Tomografia computadorizada.
- I. Piber, Leonardo de Souza. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

COD 616.07572

Elaboradora pela Bibliotecária Andrea Carvalho Gomes de Lima CRBB/9304

TRAUMA HEPÁTICO NOS EXAMES DE ULTRASSONOGRAFIA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Leonardo de Souza Piber

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Me. Leonardo de Souza Piber

Orientador

Profa. Ma. Myllene Bossolani Galoro

Avaliador

Profa. Dra Lucia Stella Seiffert de Assis Goulart

Avaliador

Conceito Final

Eduardo Barcellos Tolentino, Leonardo de Souza Piber. *Trauma hepático nos exames de ultrassonografia e tomografia computadorizada* [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O trauma abdominal possui grande importância devido ao risco de vida presente nos casos, podendo ser classificado em dois tipos distintos: penetrante ou contuso. O fígado é um órgão cujo tamanho o torna suscetível a traumas penetrantes e sua posição na cavidade abdominal o expõe a traumas contusos, tanto por lesão direta quanto por desaceleração. O diagnóstico é baseado no exame físico seriado e nos exames como ultrassonografia (USG) e tomografia computadorizada (TC). O uso da TC caracteriza a presença de lesão hepática, extensão e gravidade, além de excluir lesões associadas, evitando cirurgias desnecessárias. Já a USG, com o protocolo FAST (Focused Assessment With Sonography in Trauma) apresenta benefícios por ser rápido e portátil. Esse aspecto é importante, considerando que aproximadamente um terço dos traumatizados hemodinamicamente estáveis podem apresentar lesões intra-abdominais significativas mesmo na ausência de líquido livre no FAST inicial. **OBJETIVOS:** Revisar, identificar e caracterizar os principais achados imagiológicos na ocorrência de trauma hepático pelos exames de ultrassonografia e tomografia computadorizada. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa com enfoque na coletânea de imagens radiológicas para identificação da morfologia anatômica com estudos publicados nos últimos 17 anos (2007-2024). A estratégia de pesquisa inclui busca em bases de dados como Pubmed e Scielo, com os seguintes descritores, ((trauma hepático) AND (ultrassonografia) OR (tomografia computadorizada)). **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Entre os achados de trauma abdominal contuso (fechado) e penetrante (arma branca ou arma de fogo), foram encontrados relatos de caso com hematomas e lacerações hepáticas, além de alguns registros mais raros de biliomas e abscessos. Os graus de lesões mais encontrados foram de lesões graus I, II e III. O trauma hepático ocorre com maior frequência em homens jovens, em concordância com outros estudos e o paradigma de que o homem está mais suscetível aos eventos traumáticos por comportamentos de risco em relação a eventos traumáticos. **CONCLUSÃO:** De acordo com os graus de lesões hepáticas, os estudos demonstraram um predomínio de lesões graus I, II e III. O exame de tomografia computadorizada é extremamente útil para a avaliação de lesões abdominais contusas em pacientes hemodinamicamente estáveis. Com o avanço tecnológico dos exames de imagem e a maior acessibilidade à tomografia computadorizada e à ultrassonografia FAST, o tratamento conservador tornou se possível para os pacientes com trauma hepático contuso estáveis hemodinamicamente, o que contribuiu para a redução de laparotomias desnecessárias. Os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de lesão hepática são essencialmente aqueles com maior gravidade do trauma e de lesões associadas.

Palavras-chave: Trauma hepático. ultrassonografia. tomografia computadorizada.

ABSTRACT

BACKGROUND, Abdominal trauma is of great importance due to the risk to life present in the cases, and can be classified into two different types: penetrating or blunt. The liver is an organ whose size makes it susceptible to penetrating trauma and its position in the abdominal cavity exposes it to blunt trauma, both through direct injury and deceleration. Diagnosis is based on serial physical examination and tests such as ultrasound (USG) and computed tomography (CT). The use of CT characterizes the presence of liver injury, extent and severity, in addition to excluding related injuries, avoiding unnecessary surgeries. USG, with the FAST (Focused Assessment With Sonography in Trauma) protocol, presents benefits for being fast and portable. This aspect is important considering that approximately one third of hemodynamically caused trauma may present with severe intra-abdominal injuries even in the absence of free fluid on initial FAST. **METHODOLOGY,** This is a narrative review focusing on the collection of radiological images to identify anatomical morphology with studies published in the last 17 years (2007-2024). The research strategy includes searching databases such as Pubmed, Scielo and LILACS, with the following descriptors, ((hepatic trauma) AND (ultrasonography) OR (computed tomography)). **RESULTS AND DISCUSSION,** Among the findings of blunt (closed) and penetrating (stabbing or firearm) abdominal trauma, case reports of hematomas and liver lacerations were found, in addition to some rarer records of bilomas and abscesses. The most common degrees of injury were grades I, II and III. Liver trauma occurs more frequently in young men, in agreement with other studies and the paradigm that men are more susceptible to traumatic events due to risk behaviors in relation to traumatic events. **CONCLUSION,** According to the degree of liver injury, studies have shown a predominance of grades I, II and III injuries. Computed tomography examination is extremely useful for the evaluation of blunt abdominal injuries in hemodynamically stable patients. With the technological advances in imaging exams and greater accessibility to computed tomography and FAST ultrasound, conservative treatment has become possible for hemodynamically stable patients with blunt liver trauma, which has contributed to the reduction of unnecessary laparotomies. Patients undergoing surgical treatment of liver injury are essentially those with greater severity of trauma and associated injuries.

Keywords: Liver trauma. ultrasonography. computed tomography.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS.....	30

TRAUMA HEPÁTICO NOS EXAMES DE ULTRASSONOGRAFIA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

TOLENTINO, Eduardo Barcellos¹

PIBER, Leonardo de Souza²

RESUMO

O trauma abdominal possui grande importância devido ao risco de vida presente nos casos, podendo ser classificado em dois tipos distintos: penetrante ou contuso. O fígado é um órgão cujo tamanho o torna suscetível a traumas penetrantes e sua posição na cavidade abdominal o expõe a traumas contusos, tanto por lesão direta quanto por desaceleração. O diagnóstico é baseado no exame físico seriado e nos exames como ultrassonografia (USG) e tomografia computadorizada (TC). O uso da TC caracteriza a presença de lesão hepática, extensão e gravidade, além de excluir lesões associadas, evitando cirurgias desnecessárias. Já a USG, com o protocolo FAST (Focused Assessment With Sonography in Trauma) apresenta benefícios por ser rápido e portátil. Esse aspecto é importante, considerando que aproximadamente um terço dos traumatizados hemodinamicamente estáveis podem apresentar lesões intra-abdominais significativas mesmo na ausência de líquido livre no FAST inicial. Trata-se de uma revisão narrativa com enfoque na coletânea de imagens radiológicas para identificação da morfologia anatômica com estudos publicados nos últimos 17 anos (2007-2024). A estratégia de pesquisa inclui busca em bases de dados como Pubmed e Scielo, com os seguintes descritores, ((trauma hepático) AND (ultrassonografia) OR (tomografia computadorizada)). Entre os achados de trauma abdominal contuso (fechado) e penetrante (arma branca ou arma de fogo), foram encontrados relatos de caso com hematomas e lacerações hepáticas, além de alguns registros mais raros de biliomas e abscessos. Os graus de lesões mais encontrados foram de lesões graus I, II e III. O trauma hepático ocorre com maior frequência em homens jovens, em concordância com outros estudos e o paradigma de que o homem está mais suscetível aos eventos traumáticos por comportamentos de risco em relação a eventos traumáticos. De acordo com os graus de lesões hepáticas, os estudos demonstraram um predomínio de lesões graus I, II e III. O exame de tomografia computadorizada é extremamente útil para a avaliação de lesões abdominais contusas em pacientes hemodinamicamente estáveis. Com o avanço tecnológico dos exames de imagem e a maior acessibilidade à tomografia computadorizada e à ultrassonografia FAST, o tratamento conservador tornou se possível para os pacientes com trauma hepático contuso estáveis hemodinamicamente, o que contribuiu para a redução de laparotomias desnecessárias. Os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. eduardo.barcellos@outlook.com

² Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – lpiber@prof.unisa.br

de lesão hepática são essencialmente aqueles com maior gravidade do trauma e de lesões associadas.

Palavras-chave: Trauma hepático. ultrassonografia. tomografia computadorizada.

ABSTRACT

Abdominal trauma is of great importance due to the risk to life present in the cases, and can be classified into two different types: penetrating or blunt. The liver is an organ whose size makes it susceptible to penetrating trauma and its position in the abdominal cavity exposes it to blunt trauma, both through direct injury and deceleration. Diagnosis is based on serial physical examination and tests such as ultrasound (USG) and computed tomography (CT). The use of CT characterizes the presence of liver injury, extent and severity, in addition to excluding related injuries, avoiding unnecessary surgeries. USG, with the FAST (Focused Assessment With Sonography in Trauma) protocol, presents benefits for being fast and portable. This aspect is important considering that approximately one third of hemodynamically caused trauma may present with severe intra-abdominal injuries even in the absence of free fluid on initial FAST. This is a narrative review focusing on the collection of radiological images to identify anatomical morphology with studies published in the last 17 years (2007-2024). The research strategy includes searching databases such as Pubmed and Scielo, with the following descriptors, ((hepatic trauma) AND (ultrasonography) OR (computed tomography)). Among the findings of blunt (closed) and penetrating (stabbing or firearm) abdominal trauma, case reports of hematomas and liver lacerations were found, in addition to some rarer records of bilomas and abscesses. The most common degrees of injury were grades I, II and III. Liver trauma occurs more frequently in young men, in agreement with other studies and the paradigm that men are more susceptible to traumatic events due to risk behaviors in relation to traumatic events. According to the degree of liver injury, studies have shown a predominance of grades I, II and III injuries. Computed tomography examination is extremely useful for the evaluation of blunt abdominal injuries in hemodynamically stable patients. With the technological advances in imaging exams and greater accessibility to computed tomography and FAST ultrasound, conservative treatment has become possible for hemodynamically stable patients with blunt liver trauma, which has contributed to the reduction of unnecessary laparotomies. Patients undergoing surgical treatment of liver injury are essentially those with greater severity of trauma and associated injuries.

Keywords: Liver trauma. ultrasonography. computed tomography.

1 INTRODUÇÃO

O trauma abdominal possui grande importância devido ao risco de vida presente nos casos, podendo ser classificado em dois tipos distintos: penetrante (aberto) ou contuso (fechado). O trauma contuso normalmente é decorrente de acidentes envolvendo veículos automotores, quedas, explosões e lesões esportivas. Já o trauma penetrante pode ser ocasionado por arma branca ou por projétil de arma de fogo.¹

Entre os órgãos mais acometidos nos traumas abdominais contusos está o fígado, representando entre 35% a 45%, enquanto que nos traumas penetrantes, seu acometimento representa 40%, de acordo com dados epidemiológicos.¹ O fígado é um órgão cujo tamanho o torna suscetível a traumas penetrantes e sua posição na cavidade abdominal o expõe a traumas contusos, por lesão direta e por desaceleração.²

O diagnóstico é baseado no exame físico seriado e nos exames subsidiários, entretanto, devido ao exame físico não ser sensível nem específico, podendo ser positivo, em lesões insignificantes, ou negativo, em lesões importantes, em 43% dos casos, se faz importante a realização de exames como ultrassonografia (USG) e tomografia computadorizada (TC).

Os pacientes com trauma penetrante abdominal (ferida por projétil de arma de fogo ou lesão perfurante) provavelmente serão submetidos diretamente a uma laparotomia exploradora, uma vez que não há uma maneira imediata de saber quais órgãos foram violados até que uma avaliação intra operatória das vísceras seja realizada. É provável que pacientes com trauma contuso, incluindo queda de altura, colisão de veículo motorizado ou ataque, apresentem lesões em um órgão sólido, que pode ou não ser imediatamente evidente.³

O uso da TC em pacientes com trauma abdominal fechado é fundamental por conseguir caracterizar a presença de lesão hepática, sua extensão e gravidade, além de excluir lesões associadas, evitando cirurgias desnecessárias.⁴ Além disso, a tomografia computadorizada (TC) tornou-se um método diagnóstico importante por ser mais acessível aos pacientes.⁵

Já a USG, apesar da necessidade de um bom aparelho e correto manuseio pelo profissional, é uma opção diagnóstica significativa pela praticidade na realização do

exame. O protocolo FAST (Focused Assessment With Sonography in Trauma) do POCUS (Point of Care ultrasonography) apresenta benefícios por ser rápido (até 3 minutos), portátil e pode ser repetido à beira do leito, principalmente em casos de alta suspeita clínica. Esse aspecto é particularmente importante, considerando que aproximadamente um terço dos traumatizados hemodinamicamente estáveis podem apresentar lesões intra-abdominais significativas mesmo na ausência de líquido livre no FAST inicial.⁶

Nos traumas abdominais que acometem baço, fígado, rim e pâncreas, a remoção parcial ou completa desses órgãos pode aumentar muito a morbidade do paciente, e a interpretação precisa do sistema de classificação AAST é crucial para determinar os resultados do paciente.⁷

Em 1989, a Associação Americana de Cirurgia do Trauma (AAST) organizou uma classificação uniforme e objetiva de trauma hepático, permitindo a comparação entre os diversos centros de trauma em relação à eficácia do tratamento e aos resultados. Tal classificação foi revista mais recentemente em 2018, na qual será descrita ao longo do trabalho.

A laceração hepática pode ser superficial (3 cm de profundidade, graus I-II) ou profunda (3 cm de profundidade, graus III-V). Na TC com contraste, as lacerações aparecem como áreas irregularmente lineares ou ramificadas de hipoatenuação. Hematomas parenquimatosos em uma TC com contraste podem aparecer como áreas de baixa atenuação com margens mal definidas no parênquima hepático. Em contraste, o hematoma subcapsular aparece como uma coleção elíptica de sangue de baixa atenuação entre a cápsula hepática e o parênquima hepático. A ruptura parenquimatosa de 25%-75% em 1 lobo define uma lesão de grau IV. A ruptura parenquimatosa de 75% em 1 lobo define uma lesão de grau V. A lesão de grau VI consiste em avulsão hepática, que tem uma taxa de mortalidade de 91,5% e requer laparotomia exploratória urgente.⁷

Uma abordagem não operatória pode produzir uma taxa de sucesso de 90% no tratamento de trauma hepático. Esta abordagem é clinicamente mais favorável porque diminuiu a mortalidade e outras complicações infecciosas frequentemente encontradas após a cirurgia.⁷

A literatura publicada mostrou uma taxa de mortalidade significativa com lesões de graus IV, V e VI (23,9%, 61,7% e 91,5%, respectivamente). Extravasamento ativo é um achado significativo que deve ser procurado e prontamente relatado à equipe de trauma. Semelhante à lesão esplênica, o extravasamento ativo não é contabilizado com base no AAST atual.⁷

O escala da AAST não pode prever a necessidade de tratamento cirúrgico em lesões hepáticas, e o tratamento de lesões hepáticas com extravasamento ativo depende em grande parte da estabilidade hemodinâmica do trauma hepático do paciente.⁷

As tomografias computadorizadas com contraste podem detectar com precisão danos ao parênquima hepático. Lacerações, contusões e hematomas aparecem como áreas sem contraste. Hemorragia ativa pode ser avaliada de acordo com a coleta de material de contraste extravasado.⁸

Os traumas abdominais representam notável importância dentre as causas predominantes de morbi-mortalidade no mundo. Em se tratando de óbitos relacionados a essas lesões, estão na categoria de causas externas, as quais no Brasil representam a segunda causa geral de mortalidade, principalmente na população em idade ativa. Notadamente, traumas estão fortemente relacionados a acidentes automobilísticos, cujas taxas vêm crescendo nos últimos anos. Neles, ocorrem os politraumas, cuja região abdominal é incluída de forma prevalente.

Com relação aos fatores associados aos óbitos associados por trauma abdominal, têm forte destaque os acidentes automobilísticos (59,31%) e o uso de armas (30,09%). Tais resultados decorrem da alta morbimortalidade relacionada aos eventos traumáticos envolvidos. Isto porque, quanto aos acidentes de trânsito, estes ocasionam múltiplos traumas resultantes da alta energia cinética vinculada, causando lesões e fraturas de difícil abordagem clínica. No que tange ao uso de armas, resultam em lesões penetrantes cujo curso tem alto risco letal, dado à possibilidade de hemorragias graves, causando importantes perdas volêmicas, além de possibilitar infecções à vítima.⁹

A pesquisa tem como objetivo revisar, identificar e caracterizar os principais achados imagiológicos na ocorrência de trauma hepático pelos exames de ultrassonografia e tomografia computadorizada.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão literária com enfoque na coletânea de imagens radiológicas para identificação da morfologia anatômica e suas alterações no trauma. Os descritores em saúde usados foram: ultrassonografia; tomografia; Avaliação Sonográfica Focada no Trauma; Trauma; Fígado. A estratégia de busca foi ((trauma hepático) AND (ultrassonografia) OR (tomografia computadorizada)).

As bases de dados foram via PubMed e Scielo. Foram pesquisados estudos publicados nos últimos 17 anos. Nos critérios de inclusão estão estudos de revisões de literatura que abordem o tema, que possuam imagens dos métodos diagnósticos buscados, que estejam de acordo com o objetivo da pesquisa e que estejam disponíveis online em texto integral.

Os critérios de exclusão foram a não disponibilidade dos artigos integral e gratuita, falta de imagens ilustrativas dos achados e métodos diagnósticos pesquisados, ou que não condizem com o objetivo do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ultrassonografia FAST é um exame de alta sensibilidade para o diagnóstico de líquido livre na cavidade abdominal em pacientes hemodinamicamente instáveis, bem como, para a identificação de lesões hepáticas. Uma das grandes vantagens deste exame é que ele pode ser feito à beira leito (Point of Care), sem a necessidade de locomover o paciente da sala de emergência. Por outro lado, quando o paciente está estável hemodinamicamente, a tomografia computadorizada com contrastada é o método de escolha em pacientes com trauma abdominal contuso. A tomografia computadorizada permite determinar a extensão da lesão hepática, documentar a presença de hemorragia ativa e detectar lesões associadas. É muito útil na definição da gravidade da lesão hepática e na decisão do tratamento conservador.

Através dos exames de imagem, as laparotomias desnecessárias conseguem ser evitadas, diminuindo sua morbidade, portanto, o tratamento conservador tem mostrado outras vantagens sobre o tratamento cirúrgico, como menor taxa de complicações, menor necessidade de transfusões de hemoderivados, menor tempo de internação hospitalar, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva, e menor taxa de mortalidade.

O ultrassom abdominal é geralmente usado para pacientes que não toleram a tomografia computadorizada. A TC é o método mais comumente usado para o diagnóstico de lesão intra-abdominal de órgão sólido. Para pequenos danos ocultos no fígado, a tomografia computadorizada aprimorada pode revelar a ferida e avaliar o sangramento. A TC aprimorada combinada com ultrassom é considerada o método mais valioso para avaliar trauma abdominal.¹⁰

O trauma hepático incide mais em homens com idade entre 20 a 40 anos. Mecanismos contusos são mais frequentes do que os penetrantes.¹¹ Tal incidência de trauma em adultos jovens do sexo masculino está associada ao comportamento de risco aumentado, devido à exposição ao álcool e a drogas ilícitas.¹ Entretanto, nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, o mecanismo penetrante é o mais comum (78,5%).

O lobo hepático direito foi acometido em 51,2% dos casos, o esquerdo em 32,6% e ambos em 16,3%. Houve avaliação do grau de lesão hepática em 172 indivíduos, desses a lesão mais comum foi a grau III (31,4%). Houve necessidade de cirurgia de controle de danos em 21,7% dos pacientes e toracotomia com clampeamento de aorta torácica em 5,3%. Durante o mesmo ato cirúrgico, 59 indivíduos necessitaram de outros procedimentos cirúrgicos para tratamento de lesões em demais órgãos.¹⁰ As técnicas cirúrgicas mais utilizadas, são: hepatorrafia (38,5 - 80%), controle de danos (6,54 - 26,9%), eletrocauterização (28% - 8,9%), balão intra-hepático (6,8%) e hepatectomia (0,9 - 3,8%). A indicação de tratamento cirúrgico dos pacientes desta pesquisa foi relacionada com a instabilidade hemodinâmica à admissão ou a necessidade de abordagem de outras lesões associadas, assim como visto em outras séries.¹¹

O trauma hepático corresponde a aproximadamente 5% das admissões nas salas de urgência sendo o abdome mais frequentemente lesado nas vítimas de traumatismos, com uma grande variação de aspectos relacionados às características de cada grupo de vítimas e ainda pelo fato de diferentes países e amostras comportarem aspectos epidemiológicos particulares.²

De acordo com os graus de lesões hepáticas, os estudos demonstraram um predomínio de lesões graus I, II e III. Na qual a literatura evidencia uma preponderância de lesões de baixo grau (graus I, II e III), com uma proporção de 73% em um estudo com 154 pacientes com trauma hepático e em 84% em um estudo com 783 pacientes com trauma de mesma origem.¹²

Com o desenvolvimento do tratamento conservador no campo médico, a terapia não operatória tem sido cada vez mais usada. Asfar et al revelou que cerca de 80% das lesões hepáticas contusas podem ser tratadas por terapia não operatória, especialmente os pacientes hemodinamicamente estáveis. As razões para essa mudança estão nos seguintes aspectos: (1) em cerca de metade dos pacientes com trauma hepático contuso, o sangramento foi interrompido antes da laparotomia exploratória; (2) o fígado tem grande capacidade de auto-hemostasia após a lesão; (3) a TC foi melhorada e a cirurgia minimamente invasiva foi desenvolvida; (4) tratamento médico em unidade de terapia intensiva é fornecido.¹⁰

ESCALA DE TRAUMA HEPÁTICO (REVISÃO DE 2018) THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE SURGERY OF TRAUMA (AAST)		
Grau AAST	Escala abreviada de lesões	Crítérios de imagem (achados de tomografia computadorizada)
I	2	Hematoma subcapsular <10% da área de superfície
		Laceração parenquimatosa <1 cm de profundidade
II	2	Hematoma subcapsular com área de superfície de 10-50%; hematoma intraparenquimatoso com diâmetro <10 cm
		Laceração de 1-3 cm de profundidade e ≤10 cm de comprimento
III	3	Hematoma subcapsular >50% da área de superfície; hematoma subcapsular ou parenquimatoso rompido
		Laceração intraparenquimatosa >10 cm
		Laceração >3 cm de profundidade
		Qualquer lesão na presença de lesão vascular hepática ou sangramento ativo contido no parênquima hepático
IV	4	Ruptura parenquimatosa envolvendo 25-75% de um lobo hepático
		Sangramento ativo que se estende além do parênquima hepático até o peritônio
V	5	Ruptura parenquimatosa >75% do lobo hepático Lesão venosa justa-hepática para incluir veia cava retro-hepática e veias hepáticas centrais principais

Figura 1: Escala traduzida da AAST (Associação americana de cirurgia do trauma), critérios de imagem (Achados de TC) escala de lesão hepática revisão 2018.

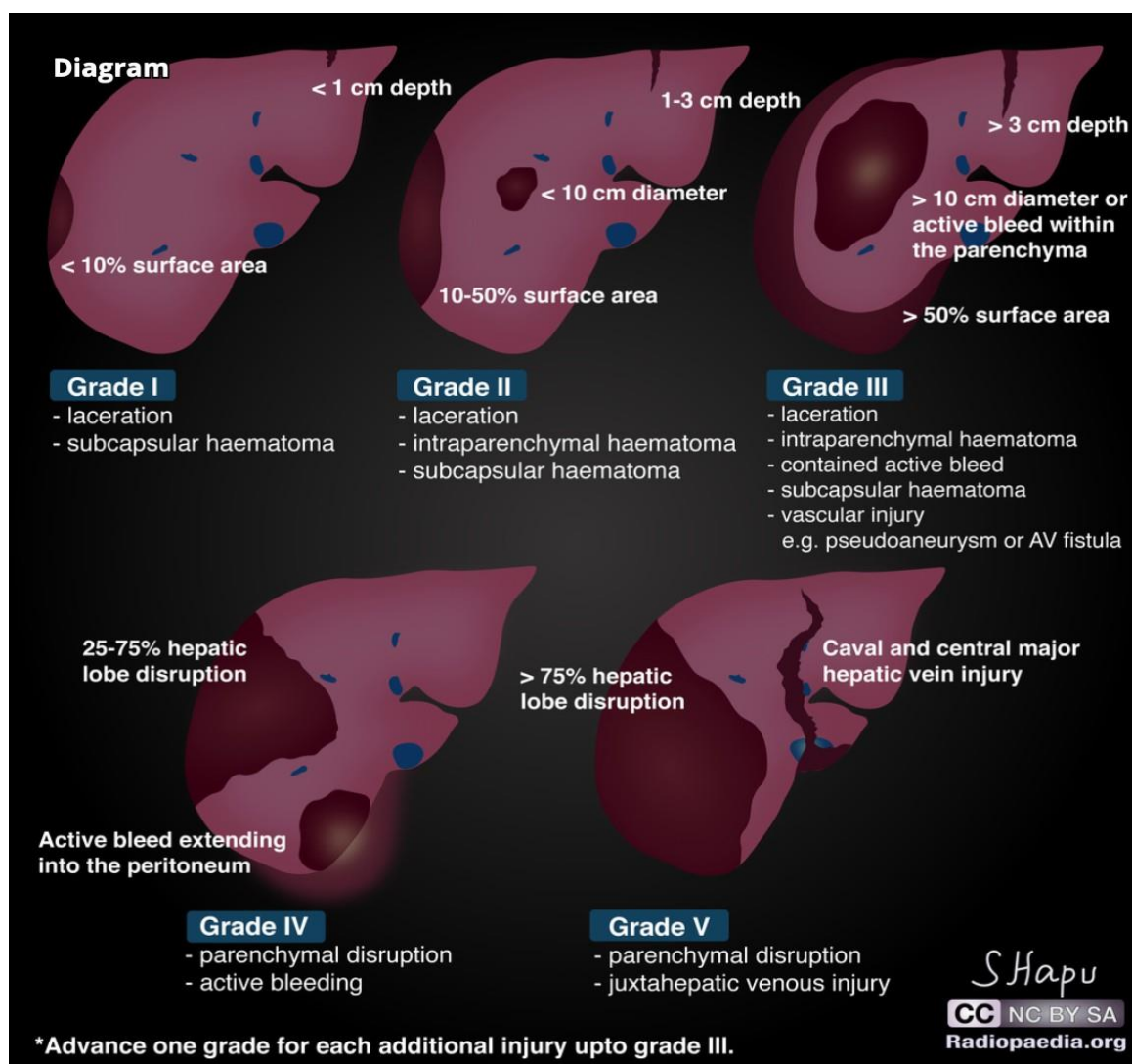


Figura 2: Representação ilustrativa da escala de lesões hepáticas da AAST.²⁵

No estudo de Diório, A. C et al, foi observado uma prevalência dos pacientes vitimados por trauma penetrante (437 casos - 68,4%), sendo que 299 (46,8%) sofreram FPAF (ferimento por projétil de arma de fogo) e 138 (21,6%) FAB (ferimento por arma branca). Duzentos e um pacientes (31,6%) foram vítimas de TF (trauma fechado/contuso), sendo 103 casos de evento automobilístico, 57 de atropelamento, 15 de evento motociclístico e 26 de outros mecanismos de lesão. Segue abaixo gráfico.²

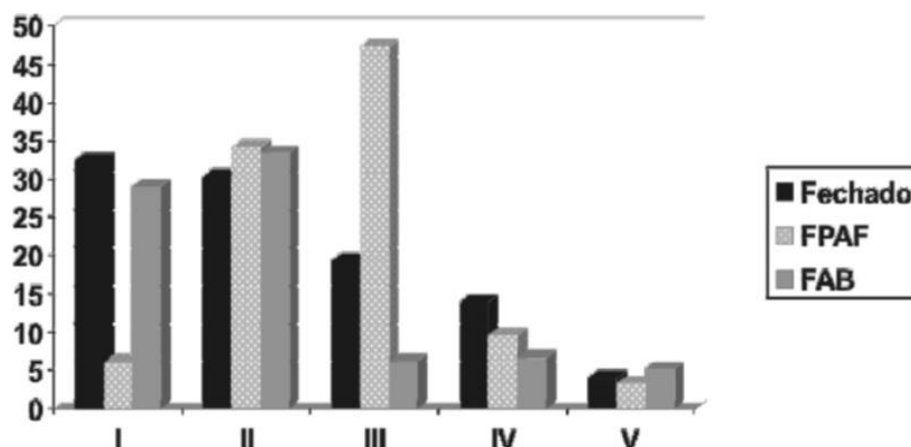


Figura 3: Porcentagem de pacientes conforme a gravidade da lesão hepática e o mecanismo de trauma.²

Nos últimos vinte anos tem existido uma mudança fundamental no manejo cirúrgico do trauma hepático. Primeiramente foi reconhecido que a maioria das lesões hepáticas param de sangrar espontaneamente, ou seja, são autolimitadas. Além disso, a tomografia computadorizada (TC) tornou-se um método diagnóstico mais acessível. Como consequência, tais mudanças promovem uma tendência atual para um manejo não cirúrgico dos pacientes que sofreram trauma hepático fechado mas que permanecem hemodinamicamente estáveis. Esta estratégia também pode ser utilizada em pacientes selecionados, que inicialmente eram instáveis mas que responderam à uma administração de fluidos ou sangue.⁵

O tratamento conservador do trauma hepático contuso apresenta vantagens em relação ao operatório como por exemplo: há a menor necessidade de transfusão sanguínea, menor ocorrência de sepse intra-abdominal e menor mortalidade. Para tanto o paciente precisa ser mantido em unidade de terapia intensiva, não pode exibir sinais de peritonite e deve estar hemodinamicamente estável sem necessidade de volume significativo de transfusão sanguínea.⁴

A seguir, alguns casos e exemplos das lesões e achados com imagens retiradas dos artigos pesquisados:

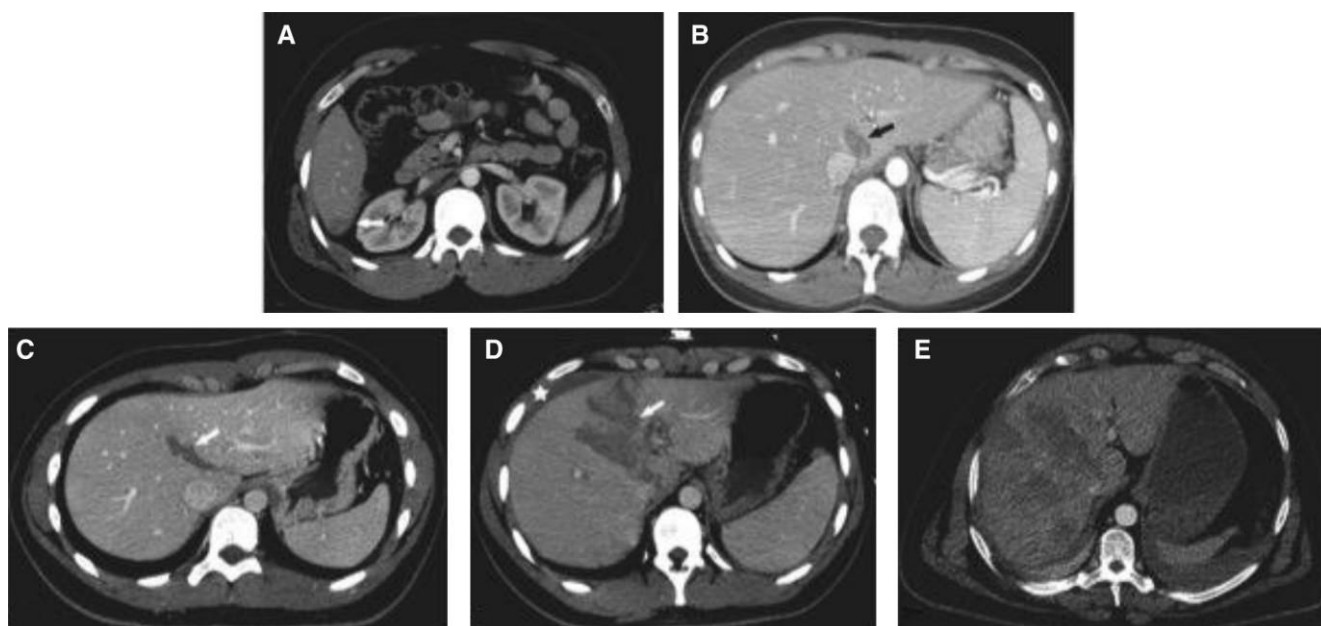


Figura 04: Lesões hepáticas. (A) Grau I, hematoma subescapular <1 cm e <10% da área de superfície (seta branca). (B) Grau II, hematoma intraparenquimatoso <10 cm (seta preta). (C) Grau III, laceração parenquimatosa de 5 cm (seta branca). (D) Grau IV, ruptura parenquimatosa dos segmentos 5 e 8, e aproximadamente 25% do parênquima hepático (seta branca) e pequeno hematoma subcapsular (estrela). (E) Grau V, ruptura parenquimatosa de >75% do lobo hepático direito.⁷

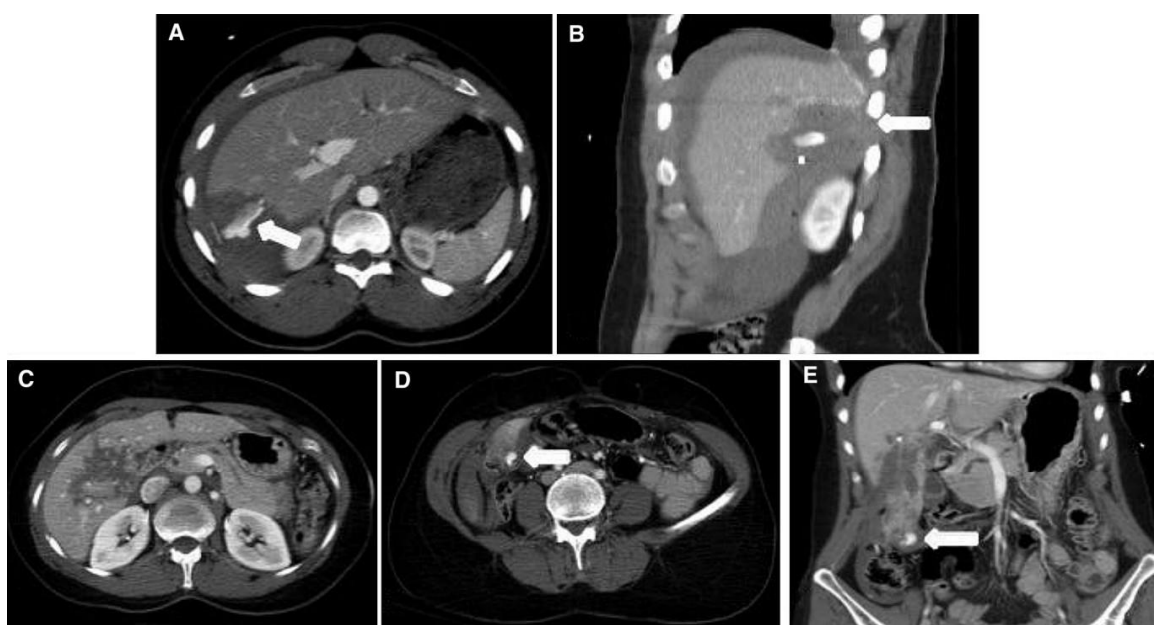


Figura 05: Lesões hepáticas. (A, B) Vistas axiais e sagitais de uma lesão hepática de grau II com extravasamento ativo (setas). (C-E) Duas vistas axiais e 1 coronal de extravasamentos hepáticos de grau II (setas). Ambas as lesões foram tratadas com sucesso com embolização intra-arterial.⁷

Caso 1: Paciente de 16 anos, traumatismo abdominal contuso após acidente de bicicleta.

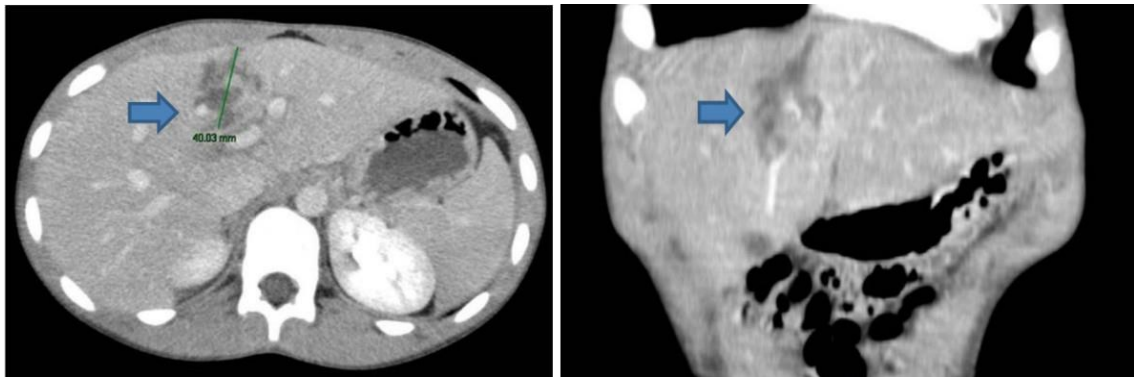


Figura 6; caso 1: À esquerda, Tomografia computadorizada em corte axial onde se evidencia laceração de 4cm no parênquima do segmento IVb, grau III. À direita Tomografia computadorizada em corte coronal onde se mostra laceração de segmentos IVa e Ivb.²⁰



Figura 7: A: Hematoma intraparenquimatoso que predomina nos segmentos V e VIII do lóbulo direito do fígado, de grande extensão, que chega a medir 100 mm em seu eixo maior transversal compatível com lesão hepática grau III segundo classificação AAST (flecha). B: Segmentos V e VIII: observa-se um hematoma organizado que mede 125×64×62 mm. C: Drenagem na coleção que foi evacuada totalmente (flecha). O resto da parênquima é homogêneo.²⁸

Caso 2: Paciente de 34 anos, politraumatizado por acidente de moto.

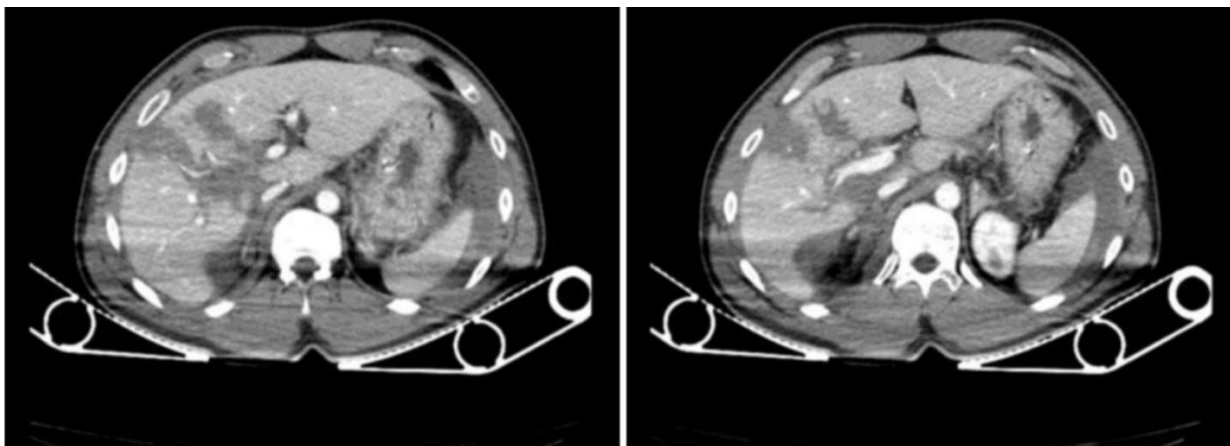


Figura 8; caso 2: Tomografia computadorizada, fígado apresenta lesões hipodensas em lobo hepático direito em relação à lacerações hepáticas de graus III-IV, assim como líquido livre generalidade de quantidade moderada.¹⁶

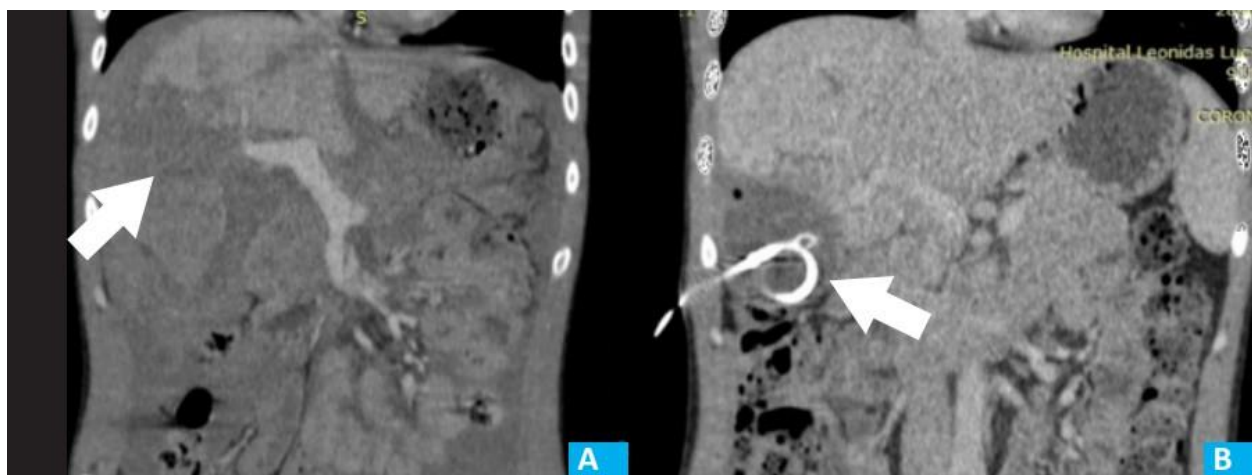


Figura 9: A: Foi observado hematoma e laceração que comprometem a totalidade do lóbulo direito que mede aproximadamente 110 mm, compatível com lesão hepática grau IV segundo classificação AAST (flecha). Quantidade moderada de líquido peri hepático, periesplênico e no fundo de saco de Douglas. B: Coleção com bolha aérea de 50×30 mm em relação ao segmento IV com drenagem percutânea (flecha).²⁸

Caso 3: Paciente de 54 anos, vítima de trauma penetrante por arma branca em região tóraco-abdominal.



Figura 10; caso 3: Tomografia computadorizada abdominal mostrando laceração hepática (seta) de segmentos IV, V e VIII.²¹

Caso 4: Paciente de 22 anos, trauma penetrante por arma de fogo em região tóraco-abdominal. Presença de hemobilia. O paciente foi submetido a arteriografia e cateterismo seletivo da artéria hepática, que evidenciou pseudoaneurisma da artéria hepática com fístula arterio biliar, sendo realizada com sucesso a embolização com quatro micromolas GDC de destacamento controlado.

Sangramentos cessam em aproximadamente metade dos casos apenas com tratamento de suporte. Em casos de perda de sangue mínima, pacientes podem ser observados e monitorados com exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, enzimas hepáticas e bilirrubinas). Em sangramentos maiores, é necessária a realização de angiografia com cateterização seletiva e embolização de vasos sangrantes.

A embolização arterial seletiva constitui, atualmente, o tratamento de escolha e com taxa de cura acima de 90%, estando associado a morbidade e mortalidade menores

em comparação ao tratamento cirúrgico, que deve ser reservado quando há falha da embolização.



Figura 11; caso 4: Ultrassonografia com Doppler colorido evidenciando estrutura dilatada e tortuosa de diâmetro de 2 cm, com presença de fluxo nos segmentos V e VI.¹⁷

Caso 5: Estudo de pacientes com menos de 15 anos que sofreram traumas hepáticos contusos de 2012 a 2020.



Figura 12; caso 5: Trauma hepático, ultrassonografia contrastada demonstrando laceração (área hipoecóica) e pseudoaneurisma.¹⁹

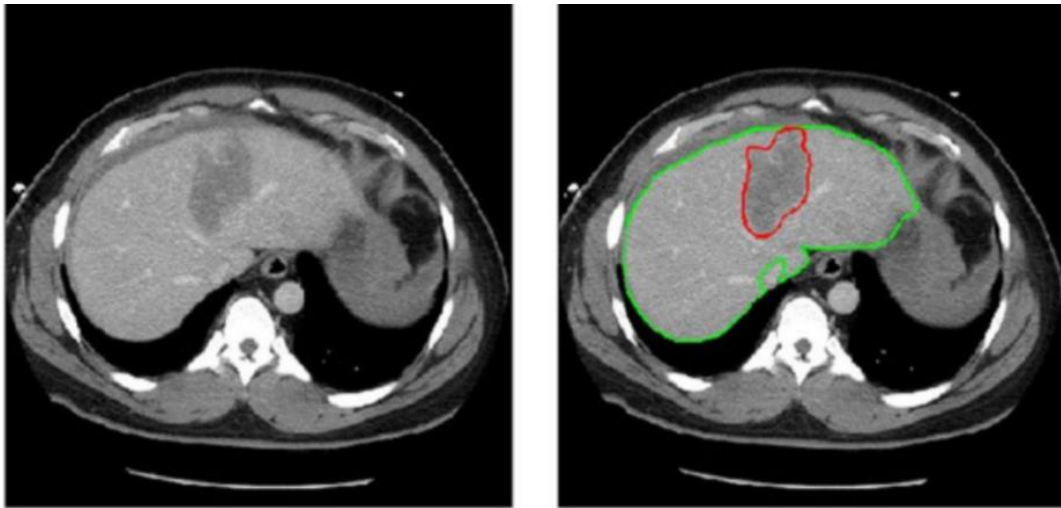


Figura 13: Resultados de trauma hepático e segmentação de órgãos, bem como anotações de verdade básica em pacientes com trauma ou condições preexistentes. (a) Imagem de TC axial com contraste mostra um hematoma intraparenquimatoso no lobo esquerdo do fígado. A linha verde mostra o contorno do fígado enquanto a linha vermelha marca o contorno das regiões de trauma.²³

Caso 6: Paciente de nove anos de idade com trauma abdominal domiciliar.

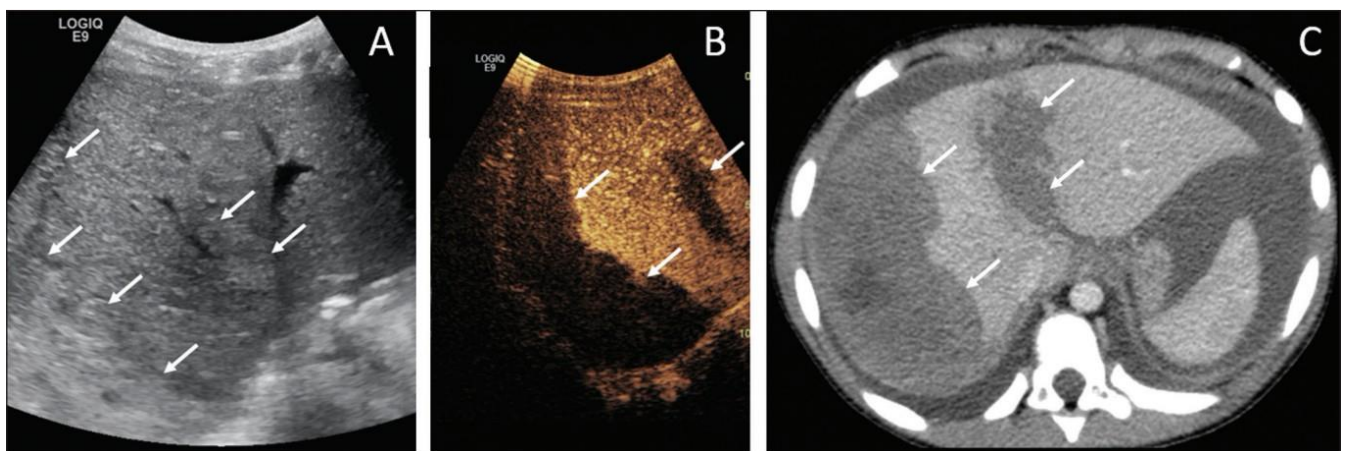


Figura 14; caso 6: A: US convencional mostrando áreas discretamente hiperecogênicas e heterogêneas no lobo direito, de limites imprecisos (setas). B: Após a administração do meio de contraste (US com contraste), nota-se nitidamente laceração no lobo direito (setas). C: Tomografia computadorizada da mesma data demonstrando as lacerações (setas).²⁴

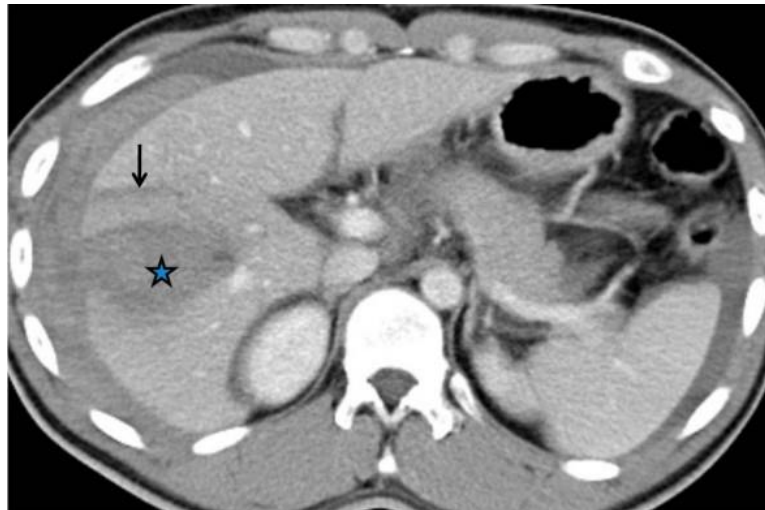


Figura 15: Tomografia computadorizada de lesão hepática em um homem de 23 anos com acidente automobilístico. Laceração hepática é mostrada na TC como uma área de baixa atenuação linear irregular não realçada (seta) com hematoma intraparenquimatoso associado (estrela), que aparece como uma região de diminuição de atenuação em comparação com o resto do parênquima hepático realçado. Ele foi tratado cirurgicamente.¹³



Figura 16: Tomografia computadorizada de lesão hepática em um homem de 48 anos com acidente automobilístico. A TC demonstra um hematoma subcapsular que aparece como uma coleção hipodensa, comprimindo o parênquima hepático subjacente (setas).¹³

Caso 7: Paciente de 31 anos, presença de bilioma secundário a trauma hepático contuso por acidente de trânsito. Tratamento: Abertura de tumoração inflamatória com drenagem de bilioma.

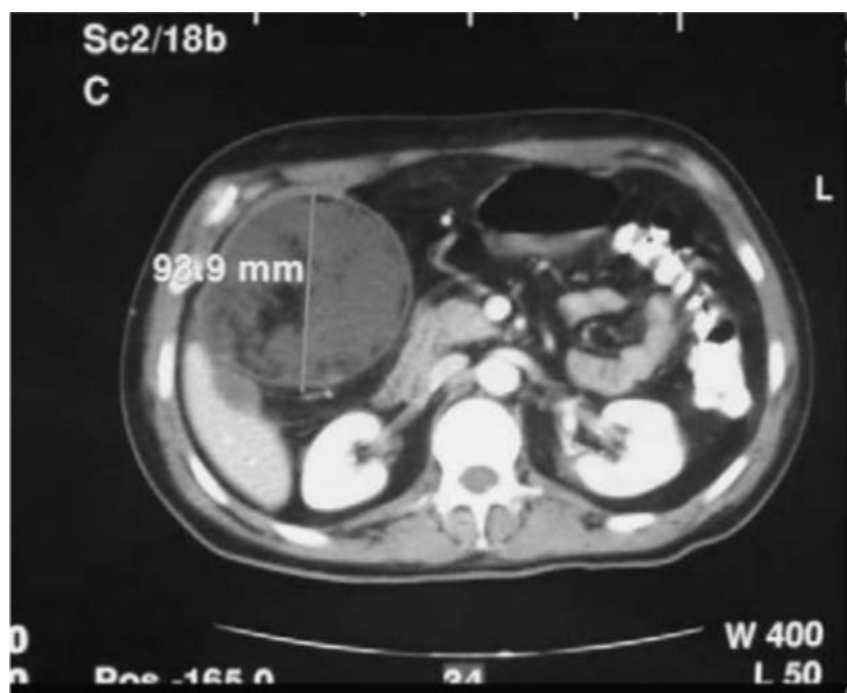


Figura 17; caso 7: Tomografia computadorizada, lesão focal de margem bem definida em parênquima hepático, com dimensões de 9,3x9cm por 8x24cm, de conteúdo fundamentalmente líquido, alternando entre áreas densas com áreas hipodensas de densidade de gordura.¹⁵

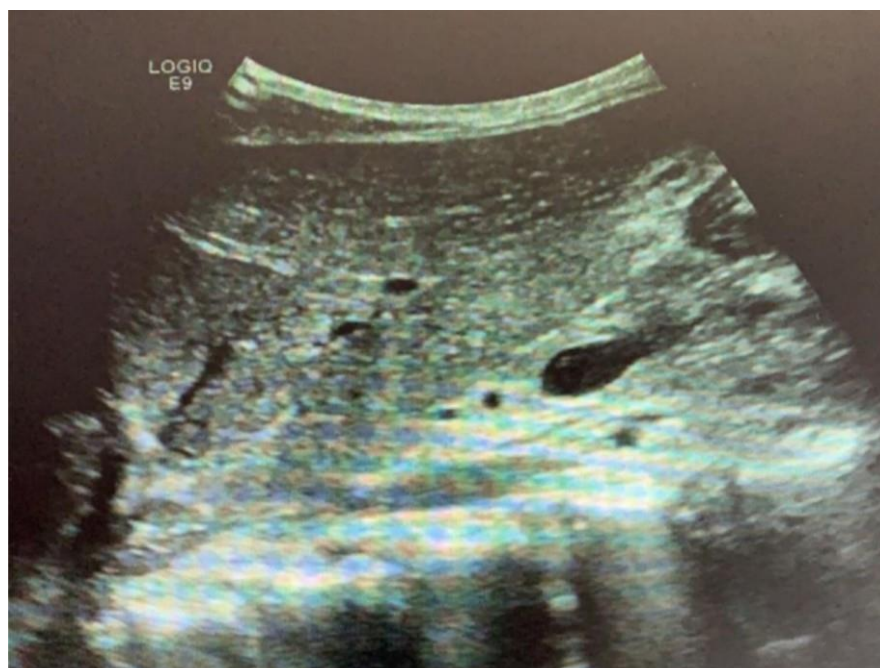


Figura 18: Imagem ultrassonográfica de controle prévio à alta hospitalar.²⁰

Caso 8: Homem de 23 anos que se envolveu em acidente automobilístico.



Figura 19; caso 8: Tomografia computadorizada mostrando hemoperitônio de lesão hepática. O sinal de "coágulo sentinela" é visto como uma coleção de alta atenuação adjacente à superfície do fígado (seta). A lesão hepática foi confirmada cirurgicamente com perda de sangue estimada de 3 litros.¹³

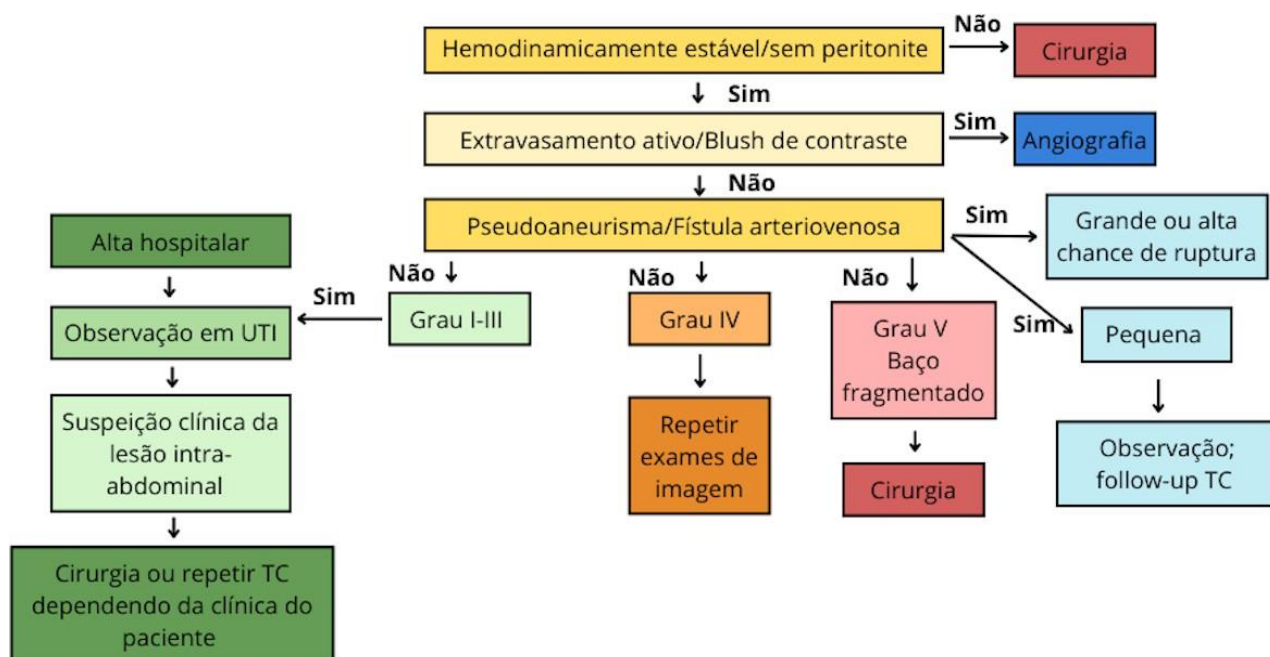


Figura 20: Tradução do fluxograma: Algoritmo de gerenciamento proposto para lesões hepáticas em trauma abdominal contuso.⁷

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trauma hepático ocorre com maior frequência em homens (acima de 80%), em concordância com outros estudos publicados e com o paradigma de que o homem está mais suscetível aos eventos traumáticos. A população jovem foi a mais afetada, com uma média dos pacientes de 29,4 anos, seguindo uma tendência mundial: 35, 32, 31 e 30 anos, respectivamente, na Alemanha, África do Sul, Escócia e Estados Unidos.¹²

O gênero masculino, predominantemente em idade ativa, é a população mais afetada por óbitos associados a traumas abdominais. A causa externa principal decorreu de acidente, cuja principal associação esteve vinculada ao trânsito. O trauma contuso é o mais frequente, e dentre os traumas penetrantes, os ferimentos por uso de armas tiveram a maior relação. A causa da morte de maior presença adveio de politraumas. O fígado é o órgão mais lesado.⁹

De acordo com os graus de lesões hepáticas, os estudos demonstraram um predomínio de lesões graus I, II e III.¹²

Com o avanço tecnológico dos exames de imagem e a maior acessibilidade à tomografia computadorizada e à ultrassonografia FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma) o tratamento conservador tornou se possível para os pacientes com trauma hepático contuso estáveis hemodinamicamente, o que contribuiu para a redução de laparotomias desnecessárias. Desse modo, há uma tendência em se evitar a laparotomia de rotina, em especial para pacientes com trauma hepático contuso hemodinamicamente estáveis e sem sinais de peritonite.¹

O tratamento não operatório tem tido um aumento constante no uso, evitando um procedimento cirúrgico invasivo, bem como muitas das complicações pós-operatórias, assim como a necessidade de medidas preventivas ao longo da vida contra infecções no pós-cirúrgico.¹⁴

Os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de lesão hepática são essencialmente aqueles com maior gravidade do trauma e de lesões associadas. O

aumento de hospitalização está associado com: presença de complicações, mecanismo de trauma penetrante, lesões do lobo hepático direito e presença de lesões associadas. O número de técnicas cirúrgicas empregadas foi preditor de mortalidade. O lactato e déficit de base são diretamente proporcionais ao tempo de hospitalização, enquanto os valores de hemoglobina são inversamente proporcionais.¹¹

REFERÊNCIAS

1. Kalil M, Amaral IMA. Epidemiological evaluation of hepatic trauma victims undergoing surgery. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2016Jan;43(1):22–7. Available from: <https://doi.org/10.1590/0100-69912016001006>
2. Diório AC, Fraga GP, Dutra Júnior I, Joaquim JL de GC, Mantovani M. Fatores preditivos de morbidade e mortalidade no trauma hepático. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2008Nov;35(6):397–405. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912008000600010>
3. Warhadpande S, Lionberg A, Cooper KJ. Radiologia Intervencionista Clínica - Pocketbook: Um Guia Conciso de Radiologia. [Digite o Local da Editora]: Thieme Brazil; 2019.
4. Zago TM, Pereira BM, Calderan TRA, Hirano ES, Rizoli S, Fraga GP. Trauma hepático contuso: comparação entre o tratamento cirúrgico e o não operatório. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2012Jul;39(4):307–13. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912012000400011>
5. Smaniotto B, Bahten LCV, Nogueira Filho DC, Tano AL, Thomaz Junior L, Fayad O. Trauma hepático: análise do tratamento com balão intra-hepático em um hospital universitário de Curitiba. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2009Jul;36(3):217–22. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912009000300007>

6. Flato UAP, Guimarães HP, Lopes RD, Valiatti JL, Flato EMS, Lorenzo RG. Utilização do FAST-Estendido (EFAST-Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma) em terapia intensiva. Rev bras ter intensiva [Internet]. 2010Jul;22(3):291–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000300012>
7. Kokabi N, Shuaib W, Xing M, Harmouche E, Wilson K, Johnson JO, Khosa F. Intra-abdominal solid organ injuries: an enhanced management algorithm. Can Assoc Radiol J. 2014 Nov;65(4):301-9. doi: 10.1016/j.carj.2013.12.003. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24931047.
8. Okumura S, Usui A, Kawasumi Y, Odagiri H, Funayama M, Kaneta T. Diagnostic Accuracy of Liver Damage Based on Postmortem Computed Tomography Findings in High-Energy Trauma. Tohoku J Exp Med. 2022 Jul 22;257(4):327-332. doi: 10.1620/tjem.2022.J046. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35691914.
9. Aliseda MM, Sabec-Pereira DK, Leite J, Pereira KF. PERFIL DE ÓBITOS ASSOCIADOS À TRAUMA ABDOMINAL SUBMETIDOS AO INSTITUTO MÉDICO-LEGAL DO MUNICÍPIO DE TOLEDO – PR. Arq. Ciênc. Saúde Unipar [Internet]. 6º de setembro de 2024 [citado 9º de novembro de 2024];28(2):1-17. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/11028>
10. Yu WY, Li QJ, Gong JP. Treatment strategy for hepatic trauma. Chin J Traumatol. 2016 Jun 1;19(3):168-71. doi: 10.1016/j.cjtee.2015.09.011. PMID: 27321299; PMCID: PMC4908222.

11. TRINTINALHA PDO, CIRINO ERI, MARCANTE RFR, JABUR GR, BUSO PL. Surgical treatment in hepatic trauma: factors associated with hospitalization time. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2021;48:e20202784. Available from: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202874>

12. Zago TM, Pereira BM, Nascimento B, Alves MSC, Calderan TRA, Fraga GP. Trauma hepático: uma experiência de 21 anos. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2013Jul;40(4):318–22. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912013000400011>

13. Hassan R, Abd Aziz A. Computed Tomography (CT) Imaging of Injuries from Blunt Abdominal Trauma: A Pictorial Essay. Malays J Med Sci. 2010 Apr;17(2):29-39. PMID: 22135535; PMCID: PMC3216157.

14. Cartu D, Margaritescu D, Sandulescu S, Bratiloveanu T, Ramboiu S, Bica M, Georgescu E, Dudu C, Patrascu S, Bordu S, Goganau A, Surlin V, Marinescu D. Nonoperative Treatment of Abdominal Trauma Involving Liver and Spleen. Chirurgia (Bucur). 2021 Dec;116(6):689-699. doi: 10.21614/chirurgia.116.6.689. PMID: 34967714.

15. CAÑETE GÓMEZ, Jesús et al. Biloma secundario a traumatismo hepático. Cirugía Española, v. 85, n. 6, p. 379-380, jun. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2008.04.005>. Acesso em: 9 maio 2023.

16. CASADO MAESTRE, María Dolores et al. Complicaciones en el manejo conservador del traumatismo hepático cerrado: fístula biliar, hemobilia y biloma. Cirugía Española, v. 91, n. 8, p. 537-539, out. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.02.023>. Acesso em: 9 maio 2023.

17. Queiroz HMC, Costa F de A, Campos Junior MM de, Aquino RL de, Linhares Filho FA de C, Otoch M. Embolização arterial no tratamento de hemobilia pós-trauma hepático: relato de caso. Radiol Bras [Internet]. 2012Jan;45(1):63–4. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842012000100015>.

18. Fonseca-Neto OCL da, Ehrhardt R, Miranda AL de. Estudo da morbimortalidade em pacientes com trauma hepático. ABCD, arq bras cir dig [Internet]. 2013Apr;26(2):129–32. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202013000200012>

19. BETANCOURTH, J. et al. 59 th Congress of the Spanish Pediatric Surgery Society held on. 2021.

20. PÉREZ-ALONSO, A. et al. Manejo no operatorio en un paciente con traumatismo hepático contuso de grado moderado. Revista de Gastroenterología de México, v. 85, n. 4, p. 486-490, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.10.005>. Acesso em: 9 maio 2023.

21. Mzoughi Z, Djebbi A, Bayar R, Frahat LB, Gharbi L, Khalfallah MT. Open liver trauma causing hepatic caval fistula successfully treated by embolization. Trauma Case Rep. 2017 Jan 18;7:3-6. doi: 10.1016/j.tcr.2017.01.002. PMID: 30014024; PMCID: PMC6024110.

22. Stalhschmidt CMM, Formighieri B, Marcon DM, Takejima AL, Soares LGS. Trauma hepático: epidemiologia de cinco anos em um serviço de

emergência. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2008Jul;35(4):225–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912008000400004>.

23. Farzaneh N, Stein EB, Soroushmehr R, Gryak J, Najarian K. A deep learning framework for automated detection and quantitative assessment of liver trauma. BMC Med Imaging. 2022 Mar 8;22(1):39. doi: 10.1186/s12880-022-00759-9. PMID: 35260105; PMCID: PMC8905785.
24. Takahashi MS, Yamanari MGI, Suzuki L, Pedrosa ÉFNC, Lopes RI, Chammas MC. Use of contrast-enhanced ultrasound in pediatrics. Radiol Bras. 2021 Sep-Oct;54(5):321-328. doi: 10.1590/0100-3984.2020.0167. PMID: 34602668; PMCID: PMC8475167.
25. Hapugoda S, Liver trauma grading (diagrams). Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 28 Oct 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-51390>.
26. Abib SDCV, Perfeito JAJ. Guia de Trauma. Editora Manole; 2012.
27. Velasco IT, Alencar JCGD, Petrini CA. Procedimentos com ultrassom no pronto-socorro. Editora Manole; 2020.
28. Orozco F, Quiroga AN, Bernardo F, Crego N, Insausti A, Stork GM. Minimally invasive management of blunt hepatic trauma complications. Rev Argent Cir [Internet]. 2022 May 31 [cited 2024 Nov. 13];114(2):155-61. Available from: <https://revista.aac.org.ar/index.php/RevArgentCirug/article/view/548>

29. Fretes Dario, Insfran Sergio, Aguilera Panambi. Abdomen agudo quirúrgico hemorrágico por hematoma hepático subcapsular de lóbulo derecho. Reporte de caso clínico. Cir. parag. [Internet]. 2021 Dec [cited 2024 Nov 09] ; 45(3):30-31. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-04202021000300030&lng=en.
<https://doi.org/10.18004/sopaci.2021.diciembre.30>.

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Uso terapêutico do canabidiol em transtornos de ansiedade” realizado pelo(s) aluno(s) Beatriz de Queiroz Zaher Sant’Anna e Flávia Viana Zeli está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. _____

Assinatura do Orientador do Trabalho



Anais do

Simpósio de
MEDICINA
Mostra de Pesquisa da Graduação

Beatriz de Queiroz Zaher Sant'Anna

Flávia Viana Zeli

USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL EM TRANSTORNOS DE
ANSIEDADE

São Paulo

2024

Beatriz de Queiroz Zaher Sant'Anna

Flávia Viana Zeli

**USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL EM TRANSTORNOS DE
ANSIEDADE**

São Paulo

2024

Ficha Catalográfica

(RETIRAR ESSE TEXTO PARA ENTREGA FINAL) Elemento obrigatório para TCC, Dissertação e Tese. Deve ser impressa no verso da folha de rosto, ser confeccionada por um profissional bibliotecário, e atender as normas do AACR – Código de Catalogação Anglo-Americano. Segundo o Conselho Federal de Biblioteconomia (2017) “é obrigatório que conste o número de registro no CRB do bibliotecário abaixo das fichas catalográficas de publicações de quaisquer natureza e trabalhos acadêmicos”.

A ficha deverá ser solicitada através do link: <https://forms.office.com/r/VZ57s9gA9m>. E o prazo de entrega é de até 10 dias úteis.

Beatriz de Queiroz Zaher Sant'Anna

Flávia Viana Zeli

USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL EM TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Marta Ana Jezierski

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Tabach

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Orientador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Prof. Dr. _____

Avaliador

Conceito Final

RESUMO

Os transtornos de ansiedade são uma grande questão de saúde pública devido a sua prevalência em todo o mundo. Os canabinóides foram descobertos na década de 1960 e geraram um grande interesse na comunidade científica sobre o sistema endocanabinóide (SEC) e sobre seu funcionamento. O uso do canabidiol (CBD) como medicamento vem ganhando destaque nas últimas décadas, alguns estudos mostram seu benefício em certos transtornos de ansiedade. **Objetivo:** Reunir evidências atualizadas sobre o uso do canabidiol em transtornos de ansiedade e comparar com métodos convencionais de terapêutica. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão bibliográfica que engloba diferentes tipos de pesquisas e compara seus respectivos resultados, discussão e conclusão. **Resultados:** O CBD tem mostrado uma eficácia promissora na redução da ansiedade social e insônia, além de possuir efeitos antipsicóticos e poucos efeitos colaterais se comparado com benzodiazepínicos e antidepressivos. **Conclusões:** O uso do CBD é uma alternativa atrativa para tratar alguns transtornos de ansiedade, mas ainda faltam estudos que elucidem seu mecanismo de ação e implicância clínica.

Palavras-chave: Canabidiol. Ansiedade. Tratamento. Ansiolíticos.

ABSTRACT

Anxiety disorders are a significant public health concern due to their prevalence worldwide. Cannabinoids were discovered in the 1960s, sparking great interest within the scientific community regarding the endocannabinoid system (ECS) and its functions. The use of cannabidiol (CBD) as a medication has gained prominence in recent decades, with some studies demonstrating its benefits in certain anxiety disorders. **Objective:** To compile updated evidence on the use of cannabidiol in anxiety disorders and compare it with conventional therapeutic methods. **Methodology:** This study is a bibliographic review encompassing various types of research and comparing their respective results, discussions, and conclusions. **Results:** CBD has shown promising efficacy in reducing social anxiety and insomnia, exhibiting antipsychotic effects and fewer side effects compared to benzodiazepines and antidepressants. **Conclusions:** The use of CBD is an attractive alternative for treating some anxiety disorders; however, further studies are needed to elucidate its mechanism of action and clinical implications.

Keywords: Cannabidiol. Anxiety. Treatment. Anxiolytics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 METODOLOGIA	15
3 RESULTADOS	16
4 DISCUSSÃO	19
5 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24

SANT'ANNA, Beatriz Q. Z. [1]

ZELI, Flávia V. [2]

JEZIERSKI, Marta A. [3]

TABACH, Ricardo [4]

RESUMO

Os transtornos de ansiedade são uma grande questão de saúde pública devido a sua prevalência em todo o mundo. Os canabinóides foram descobertos na década de 1960 e geraram um grande interesse na comunidade científica sobre o sistema endocanabinóide (SEC) e sobre seu funcionamento. O uso do canabidiol (CBD) como medicamento vem ganhando destaque nas últimas décadas, alguns estudos mostram seu benefício em certos transtornos de ansiedade. **Objetivo:** Reunir evidências atualizadas sobre o uso do canabidiol em transtornos de ansiedade e comparar com métodos convencionais de terapêutica. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão bibliográfica que engloba diferentes tipos de pesquisas e compara seus respectivos resultados, discussão e conclusão. **Resultados:** O CBD tem mostrado uma eficácia promissora na redução da ansiedade social e insônia, além de possuir efeitos antipsicóticos e poucos efeitos colaterais se comparado com benzodiazepínicos e antidepressivos. **Conclusões:** O uso do CBD é uma alternativa atrativa para tratar alguns transtornos de ansiedade, mas ainda faltam estudos que elucidem seu mecanismo de ação e implicância clínica.

Palavras-chave: Canabidiol. Ansiedade. Tratamento. Ansiolíticos.

ABSTRACT

Anxiety disorders are a significant public health concern due to their prevalence worldwide. Cannabinoids were discovered in the 1960s, sparking great interest within the scientific community regarding the endocannabinoid system (ECS) and its functions. The use of cannabidiol (CBD) as a medication has gained prominence in recent decades, with some studies demonstrating its benefits in certain anxiety disorders. **Objective:** To compile updated evidence on the use of cannabidiol in anxiety disorders and compare it with conventional therapeutic methods. **Methodology:** This study is a bibliographic review encompassing various types of research and comparing their respective results, discussions, and conclusions. **Results:** CBD has shown promising efficacy in reducing social anxiety and insomnia, exhibiting antipsychotic effects and fewer side effects compared to benzodiazepines and antidepressants. **Conclusions:** The use of CBD is an attractive alternative for treating some anxiety disorders; however, further studies are needed to elucidate its mechanism of action and clinical implications.

Keywords: Cannabidiol. Anxiety. Treatment. Anxiolytics.

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade são a condição mental mais prevalente em todo o mundo e tem como pré-requisito uma interferência negativa na vida social, acadêmica e/ou laboral de seu portador, afetando seu desempenho nos mais diversos níveis e sendo uma questão importante de saúde pública. Os tipos de transtornos são caracterizados e diferem entre si em situações e/ou objetos que causam medo, angústia ou comportamento de esquia.¹

A predominância dos transtornos ansiosos no Brasil é alta, sendo o país com o maior índice de quadros com 9,3% da população afetada, tornando um importante fator para a saúde pública, tanto financeiro, quanto social.^{1,2} A etiologia da doença está relacionada com fatores psicossociais e ambientais, podendo também estar

atrelada a disfunções neuropsicológicas e neurobiológicas. Os fenômenos psicossociais são diversos, englobam sentimentos, emoções, atitudes e práticas, no caso específico da ansiedade, acredita-se que os pacientes respondem incorretamente aos perigos que percebem e/ou seus sintomas estão relacionados a conflitos inconscientes não solucionados.² Entre os fatores ambientais destacam-se: estresse, adversidade infantil, traumas e comorbidades. Já as questões genéticas mostram que gêmeos monozigóticos possuem uma taxa de concordância de 50% e de 25% em parentes de primeiro grau.²

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5a edição (DSM - V) classifica os principais transtornos ansiosos como agorafobia, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), fobia social, transtorno do estresse pós traumático (TEPT) e transtorno da ansiedade generalizada (TAG).³ Os sinais e sintomas de ansiedade podem ser psicológicos como tensão; nervosismo; apreensão; mal estar indefinido; insegurança; dificuldade de concentração; sensação de estranheza; despersonalização e desrealização, como também somáticos, sendo eles:

Autonômicos: taquicardia, vasoconstrição, sudorese, taquipnéia, piloereção, midríase, aumento do peristaltismo;

Musculares: dor, contratura, tremor;

Cinestésicos: parestesia, calafrio, adormecimento;

Respiratórios: sensação de afogamento ou sufocação, hiperventilação.³

O diagnóstico correto deve seguir alguns critérios específicos para cada classificação, entretanto alguns sintomas são mais frequentes: *medo* que é caracterizado por ser uma resposta emocional a uma ameaça iminente, real ou percebida; *ansiedade*, que é descrita como a antecipação de uma ameaça futura; e *esquiva*, que é relatada como uma perturbação comportamental que tende a evitar situações que podem vir a causar medo e angústia, muitas vezes acompanhada de excitabilidade autonômica.³

As abordagens convencionais para o tratamento da ansiedade incluem medidas como a terapia cognitivo comportamental (TCC); medicamentos ansiolíticos e, em alguns casos, uma combinação de ambas. A terapia cognitivo comportamental é uma forma de psicoterapia que visa identificar e modificar padrões de pensamento e comportamento disfuncionais que contribuem para a ansiedade.^{3,4} Apesar de ser uma boa indicação de tratamento para alguns casos de ansiedade, muitos pacientes podem sentir dificuldade de implementar técnicas aprendidas na terapia em cenários reais. Além disso, o acesso a TCC pelo sistema de saúde brasileiro pode ser limitado devido a alta demanda, falta de profissionais capacitados e recursos financeiros restritos.^{1,4}

Já o tratamento com medicamentos convencionais é realizado principalmente através da utilização dos benzodiazepínicos e antidepressivos, podendo proporcionar um alívio rápido dos sintomas e contribuir diretamente para uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, muitas dessas medicações apresentam um alto potencial de dependência e abuso, principalmente os benzodiazepínicos, além de efeitos colaterais como sonolência, ganho de peso, tontura, disfunção sexual, entre outros.⁵ A partir disso, a busca por uma alternativa com menos efeitos colaterais, principalmente na área da psiquiatria, começou a ser investigada.⁶

O uso da cannabis medicinal já se estende em nossa sociedade há milhares de anos, em diferentes culturas e locais ao redor do mundo, como na Índia, China, Egito e Grécia Antiga. Há relatos do uso da *C. sativa*, na farmacopeia chinesa (a mais antiga do mundo) onde é descrito o uso da erva no tratamento de várias doenças como dores reumáticas, distúrbios intestinais, malária e problemas no sistema reprodutor feminino.⁷

Entretanto, seu uso terapêutico ganhou força a partir da década de 1960, quando foi descoberto o composto Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC), componente psicotrópico o qual se liga aos receptores canabinóides (CB1 e CB2) no sistema nervoso central.⁷ Além disso, na década de 1990 foram descobertos agonistas endógenos, a anandamida e o glicerol 2 araquidonoil (2-AG) e a partir disso, foram se desenvolvendo estudos que investigassem diretamente o sistema endocanabinóide (SEC), o qual desempenha um papel importante no

desenvolvimento do sistema nervoso central, na plasticidade sináptica e na resposta a danos endógenos e ambientais.⁷ Além do THC, o CBD (canabidiol) também apresenta uma grande importância por ser o principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, sendo assim, esses dois compostos atuam como antagonistas competitivos, onde o THC atua gerando um estado de euforia e o CBD como um inibidor, facilitando para a sinalização dos endocanabinoides por intermédio do bloqueio da hidrólise ou recaptação da anandamida.^{7,8}

O interesse pelo potencial terapêutico do canabidiol foi renovado na década de 2000, quando estudos pré-clínicos e clínicos revelaram suas propriedades antiepiléticas e sua segurança em pacientes pediátricos.⁹ Por meio dessa descoberta, médicos americanos e europeus começaram a utilizar o canabidiol para o tratamento de uma grande variedade de condições médicas como dores crônicas, cólicas menstruais, insônia e até mesmo para o tratamento de convulsões. O uso do canabidiol para o tratamento de transtornos psiquiátricos se destacou mais ainda nas últimas duas décadas, quando estudos começaram a ser realizados sobre o seu uso em diversas patologias como: transtorno de estresse pós traumático (TEPT), ansiedade social e transtorno obsessivo compulsivo (TOC), contribuindo diretamente para um maior entendimento a respeito do mecanismo de ação do CBD.⁹

Dessa forma, com o reconhecimento de que este sistema endocanabinoide pode modular diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos, o interesse pelo uso da planta nestas condições foi renovado.⁷ Apesar de ser proibida em diversos países devido ao seu uso recreativo, o interesse pela sua aplicação clínica continuou a crescer durante o século XX, quando foram realizados estudos a respeito dos canabinoides e seus potenciais efeitos terapêuticos na medicina.¹⁰

Os estudos pré clínicos e clínicos realizados nos últimos anos favorecem a ideia de que o canabidiol tem emergido como uma forma alternativa aos tratamentos convencionais para a ansiedade. Entre os principais pontos, destacam-se sua segurança em relação às medicações ansiolíticas tradicionais,¹⁰ além de sua capacidade de agir como um complemento à terapia cognitivo comportamental.¹¹

2. METODOLOGIA

2.1 Tipo de estudo

O presente estudo é de cunho qualitativo, desenvolvido por meio de uma revisão narrativa de literatura para fundamentar as análises abordadas sobre o uso terapêutico do CBD e sua relação com abordagens convencionais no tratamento de transtornos de ansiedade. A seleção de artigos foi feita considerando-se a fidelidade científica de modo que todos os estudos mencionados são baseados em evidências e compreendem o período de maio de 2010 a outubro de 2024.

2.2 Operacionalização da coleta de dados

A coleta de dados ocorreu a partir de um levantamento bibliográfico de revisões de literatura, revisões sistemáticas, estudo preliminar randomizado duplo-cego, estudo transversal de base populacional e revisão de metanálise. Tais produções foram extraídas na íntegra a partir dos seguintes descritores, em inglês e português, e seus respectivos operadores booleanos: “canabidiol” AND “transtornos de ansiedade” AND “ansiolíticos” AND “tratamento”. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, nos períodos de janeiro de 2023 a outubro de 2024.

A tabela 1 contempla os filtros e palavras-chave utilizados.

Tabela 1: Chaves de busca e filtros utilizados.

Descritores e operadores booleanos	Filtros	Bases de dados

“canabidiol”	Período: maio de 2010 a outubro de 2024	PubMed
AND		SciElo
“transtornos de ansiedade”	Idioma: Inglês e português	Google Scholar
AND		
“ansiolíticos”	Tipos de estudo: Revisão de literatura, revisão sistemática, estudo preliminar randomizado duplo-cego, estudo transversal de base populacional e revisão de metanálise.	
AND		
“tratamento”		

Fonte: Os autores.

2.3 Seleção de artigos

Para a seleção dos artigos foi realizada uma leitura atenta dos títulos e resumos dos mesmos, e caso o conteúdo fosse pertinente ao tema estudado procedia-se a leitura interpretativa integral do estudo para a extração de informações relevantes. Posteriormente, foram excluídos artigos que destacam outros endocanabinoides que não o canabidiol, relatos de caso e estudos que não apresentavam os métodos utilizados.

3. RESULTADOS

Os resultados encontrados a partir da análise de artigos estão descritos na tabela 2:

Tabela 2: descrição dos artigos utilizados na discussão

AUTOR/ANO	OBJETIVOS	RESUMO
Bergamaschi 2011	teve como objetivo avaliar os efeitos do canabidiol (CBD) sobre a ansiedade induzida por um teste simulado em falar em público em pacientes diagnosticados com	A administração do cbd em dose única de 600mg reduziu significativamente a ansiedade, comprometimento cognitivo e desconforto durante o discurso. Apresentando

	transtorno de ansiedade social (TAS).	potencial terapêutico para tratamentos ansiosos.
Crippa et al., 2010	relatar sobre o potencial terapêutico do cbd em transtornos psiquiátricos	canabinoides são uma grande e importante opção terapêutica no futuro do tratamento de transtornos mentais. Devido a ausência de efeitos psicoativos, apresenta uma boa segurança, boa tolerabilidade e amplo espectro de ação farmacológica
Rodrigues et al., 2022	discutir o uso terapêutico do canabidiol (CBD) no tratamento de transtornos de ansiedade e insônia, com base em uma revisão de literatura	O canabidiol é amplamente considerado uma opção terapêutica promissora para a ansiedade e insônia, porém faltam estudos avaliando seus efeitos em pacientes com insônia crônica. Além disso, a maior parte de pesquisas em animais mostraram benefício potencial.
Giachinno et al ., 2019	analisar os efeitos do cbd e thc sobre as respostas frente ansiedade, depressão e esquizofrenia	cbd possui propriedades antipsicóticas, ensaios clínicos em pacientes esquizofrênicos mostram a eficácia e uma boa tolerância com diminuição de efeitos colaterais. além disso, cbd

		diminui os sintomas negativos e melhorou o funcionamento geral dos pacientes; efeito ansiolítico (reduz ansiedade principalmente em casos de ansiedade social, atenua os efeitos indutores de ansiedade e tem potencial de tratamento para transtornos ansiosos.
Peixoto et al ., 2020	Revisão de literatura com o objetivo de determinar o uso da cannabis sativa como terapêutica ao ser comparada com o uso de benzodiazepínicos. Além de abordar questões legais a respeito da cannabis.	O CBD pode servir como alternativa terapêutica para quadros ansiosos devido a sua baixa ocorrência de efeitos colaterais ao ser comparado com os benzodiazepínicos. Entretanto, são necessários mais estudos para avaliar seus efeitos a longo prazo.
Coelho et al ., 2024	Avaliar a eficácia do CBD como tratamento para transtornos ansiosos (TAG e TAS); comparar os efeitos do CBD em relação a placebos e a tratamentos farmacêuticos convencionais; investigar a variação dos efeitos do CBD em seus diferentes tipos de ansiedade.	Análise sistemática de ensaios clínicos randomizados entre 2013 e 2023. A partir do estudo foram observados efeitos contraditórios, entretanto, o CBD mostrou apresentar poucos efeitos colaterais ao ser comparado com o placebo.
Pereira et al ., 2024	Avaliar a eficácia do CBD, resumindo estudos pré existentes; identificar as lacunas na literatura sobre a relação entre a dosagem de CBD e resposta terapêutica além de explorar seu potencial terapêutico.	O CBD tem mostrado efeitos ansiolíticos positivos em diversas condições psiquiátricas, principalmente transtornos ansiosos e TEPT. Além disso, apresenta um bom perfil de segurança para os pacientes. Alguns estudos ainda sugerem que seu

		mecanismo e potencial de ação ainda são incompreendidos e que mais pesquisas são necessárias, mas sua abordagem já se tornou muito eficiente dentro da clínica.

4. DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos apresentados acima, pôde-se destacar um crescente aumento a respeito do uso do canabidiol como alternativa terapêutica em tratamentos psiquiátricos, impulsionado por descobertas científicas que apontam seus benefícios no manejo de diversos transtornos mentais. Apesar de seu histórico milenar, a *Cannabis* se manteve como uma fonte controversa, com inúmeras restrições legais ao seu uso medicinal. Isso se deve por ter sido vinculada à droga vegetal ilícita, causando um embate administrativo-legal bastante significativo.¹² A partir de 2019, foram iniciadas medidas que visassem flexibilizar a prescrição da cannabis para fins medicinais.

Atualmente, o número de transtornos ansiosos vêm aumentando e impactando nossa sociedade de forma progressiva. Acredita-se que a ansiedade é causada por mudanças ou falhas de alguns neurotransmissores, causando respostas psicofisiológicas alterando a atividade do ramo simpático do sistema nervoso autônomo, desencadeando uma série de respostas orgânicas do corpo humano, como taquicardia, dispneia, sudorese e entre outros.^{1,2,12} Como já dito anteriormente, alguns dos transtornos ansiosos mais comuns são: agorafobia, transtorno de pânico, transtorno de estresse pós traumático (TEPT), transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno de ansiedade social (TAS) e transtorno de ansiedade generalizada (TAG), sendo estes, importantes condições que afetam diretamente na qualidade de vida dos pacientes psiquiátricos.³ Além disso, vale-se ressaltar a importância da individualização terapêutica para cada um dos casos citados acima.

Os benzodiazepínicos fazem parte do grupo de psicotrópicos mais utilizados na prática clínica devido a seu efeito ansiolítico e sua alta eficácia na redução de

sintomas como tensão, insônia e agitação, promovendo efeitos sedativos e de relaxamento muscular.^{6,12} Entretanto, apesar de sua eficácia, os BZD podem apresentar efeitos colaterais mesmo após uma única administração, sendo a sonolência e a amnésia anterógrada os principais deles. O uso dessas substâncias, decorrentes de seu uso crônico podem resultar em dependência química, podendo levar a abstinência, apresentando sintomas de irritabilidade, insônia, dor no corpo e entre outros.^{6,12}

Um dos artigos analisados, publicado no ano de 2010 revisa os avanços no uso terapêutico de compostos canabinóides na psiquiatria, focando principalmente no canabidiol (CBD) e Δ 9-tetraidrocanabinol (THC). Estudos realizados em animais e humanos sugerem que o CBD apresenta propriedades ansiolíticas, antipsicóticas e antidepressivas. Em animais, puderam-se observar através de testes como labirinto em cruz elevada em camundongos e ratos e testes de conflito, sugerindo que em animais, a administração de doses baixas do CBD apresentam efeito ansiolítico. A respeito dos efeitos antipsicóticos, foi possível comparar a ação do CBD com a da clozapina (antipsicótico atípico), possuindo padrões semelhantes de ativação do sistema nervoso central, uma vez que os dois compostos induziram a imunorreatividade no córtex pré-frontal e não no estriado dorsal. Já em humanos, foram realizados ensaios clínicos em pacientes, em modelos experimentais de psicose induzidos pela cetamina, através disso, o CBD foi capaz de reduzir os sintomas dissociativos.⁷

Na revisão de literatura realizada por Peixoto, foram apresentados diversos estudos a respeito da utilização terapêutica do canabidiol em diferentes concentrações da planta, os quais não detectaram efeitos colaterais e tóxicos, contrastando com as medicações utilizadas como ansiolíticos.^{12,13} Um dos artigos analisados, detalha estudo realizado com a finalidade de avaliar os efeitos do canabidiol sobre a ansiedade de pacientes com fobia social, através de um teste de simulação de fala em público (SPST). O estudo incluiu 36 pessoas, sendo 24 pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade social e 12 indivíduos saudáveis como grupo controle, além disso, aqueles diagnosticados com o transtorno nunca haviam sido submetidos a nenhum tipo de tratamento farmacológico ou psicoterápico. A partir dos 24 pacientes foram divididos dois

grupos de 12, sendo que um deles recebeu uma dose única de 600 mg de CBD e o outro grupo recebeu placebo, ademais, aqueles que não tivessem nenhum tipo de ansiedade deveriam realizar o teste sem receber nenhuma medicação. O SPST consistiu em uma apresentação de 4 minutos gravada em vídeo, após uma fase de preparação. Durante o experimento, foram realizadas seis medições subjetivas, e medições fisiológicas, como frequência cardíaca, condutância da pele e pressão arterial. Em resumo, pode-se concluir que o grupo em que foi-se administrado 600mg de CBD apresentou redução significativa da ansiedade, além da diminuição do comprometimento cognitivo, o desconforto e a vigilância na fase de antecipação do discurso ao ser comparado com o grupo placebo. Quanto às medidas fisiológicas, não houveram diferenças significativas, entretanto, os sintomas somáticos auto relatados foram consideravelmente menores no grupo que recebeu a medicação. Por fim, os efeitos do CBD foram comparados a pessoas saudáveis, podendo indicar que uma única dose de administração pode auxiliar na redução do medo de falar em público.¹⁰

Além disso, outro artigo revisado ressalta a eficácia do CBD para o manejo da ansiedade e distúrbios do sono ¹⁴. Sabe-se que a insônia, está diretamente ligada a quadros ansiosos, podendo coexistir e contribuir para uma dificuldade de relaxamento em pacientes com tal quadro. O principal objetivo do tratamento farmacológico para a insônia é melhorar o sono (duração e qualidade), além de aliviar deficiências diurnas, de tal forma que, o tratamento farmacológico acaba sendo principalmente através dos benzodiazepínicos e antidepressivos sedativos ^{12,13,14}. Como já dito anteriormente, tais medicações apresentam diversos efeitos colaterais e alto potencial de dependência química, podendo perturbar a arquitetura do sono e a sensação de um sono não restaurador, atrapalhando na execução de atividades diárias ¹⁴. Através de um estudo cruzado comparando o CBD com nitrazepam foi descoberto que altas doses de CBD a 160mg aumentaram a duração e qualidade do sono. Enquanto isso, outro estudo mostrou que os níveis de cortisol plasmático diminuíram mais significativamente quando administrado CBD oral apresentando também efeitos sedativos.¹⁴ Entretanto, vale-se ressaltar que até o momento não houve ensaios clínicos randomizados controlados que empreguem medidas objetivas para avaliar os efeitos do canabidiol na duração e qualidade do sono em uma população com insônia clínica. Contudo, algumas pesquisas já

mostraram crescentes benefícios na qualidade do sono secundário a patologias como o TEPT.¹⁴

Outro estudo publicado no ano de 2024 realizou uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (RCTs) que avaliam o impacto do CBD em indivíduos com transtorno de ansiedade, incluindo principalmente o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de ansiedade social (TAS) e abstinência causada por drogas como heroína e cocaína. Ao analisar os resultados, pode-se perceber que dos 15 estudos incluídos, nove indicaram que a administração do canabidiol em doses únicas não obteve efeitos ansiolíticos, ao ser analisados em situações como abstinências, traumas, agorafobia e entre outros. Já o CBD administrado em doses moderadas (300 mg) foi eficaz na redução da ansiedade em testes de fala pública em três estudos, mostrando um efeito benéfico em situações de estresse agudo. Em doses mais elevadas (600mg) o CBD não cumpriu seu papel ansiolítico e contribuiu, em alguns casos, para o aumento de sintomas paranoicos, principalmente nos casos de estresse social em pessoas com risco de psicose, aumentando ainda mais os sintomas de ansiedade. Entretanto, ao ser administrado em situações de abstinência de heroína, doses de 400mg e 800mg de CBD foram eficazes na redução da ansiedade, ao contrário do que ocorreu nos casos de abstinência de cocaína.¹⁵ Os estudos indicam uma curva de resposta em U invertido, ao qual doses moderadas como 300mg são mais eficazes para aliviar a ansiedade, enquanto doses muito baixas ou muito altas tendem a ser menos eficazes ou até aumentam os sintomas de ansiedade.^{10,15}

Além disso, através desse estudo pode-se concluir que o CBD parece ser mais eficaz em situações de estresse agudo, como avaliado nos testes de fala pública ^{10,15}, do que em situações mais complexas como traumas e abstinências de drogas. A maioria dos estudos, não apresentaram efeitos colaterais significativos, se limitando principalmente em sintomas como tontura e cansaço ¹⁵. Entretanto, a maioria dos estudos avaliados apresentavam um pequeno tamanho de amostra, limitando a generalização dos resultados, além de terem sido pesquisados a partir de uma única dose, podendo não representar seus efeitos em um uso contínuo. Ao analisar outro artigo, destacou-se uma pesquisa realizada com adolescentes japoneses diagnosticados com TAS, em que foram observadas uma melhora

significativa nos sintomas ansiosos após quatro semanas de tratamento com óleo de CBD.¹⁶ Em resumo, estudos sugerem que o CBD apresenta um grande potencial ansiolítico, mas sua eficácia depende da dosagem, do modelo de ansiedade e da sua forma de administração.^{15,16}

5. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do canabidiol no tratamento de transtornos de ansiedade destaca um crescente potencial terapêutico, impulsionado por diversos avanços científicos recentes. A partir das evidências analisadas, o CBD tem demonstrado uma grande eficácia principalmente em situações de estresse agudo, como obtido nos testes de falas em público. Entretanto, seu perfil ansiolítico parece depender da dosagem, sendo as doses moderadas mais eficazes ao serem comparadas com doses muito baixas ou muito altas.

Além disso, é importante ressaltar a ausência de efeitos colaterais significativos, o que torna o CBD uma opção atrativa em comparação com ansiolíticos tradicionais como os benzodiazepínicos que apresentam um grande potencial de dependência e efeitos adversos severos. No entanto, algumas limitações metodológicas dos estudos revisados, como o pequeno tamanho de amostra e a administração de doses únicas, sugerem que os resultados devem ser interpretados com cautela. Portanto, futuros estudos clínicos com amostras maiores e administrações prolongadas são necessários para validar a eficácia do CBD a longo prazo e em diferentes condições de ansiedade. A individualização terapêutica continua sendo primordial no tratamento de ansiedade, visando sempre interpretar o paciente como um todo, respeitando suas condições mentais e suas particularidades.

Em suma, o canabidiol desponta como uma promissora alternativa no manejo de transtornos ansiosos, oferecendo benefícios consideráveis para a saúde mental com menores efeitos adversos e menos riscos de dependência química. Embora

mais pesquisas sejam necessárias para otimizar seu uso e entender suas implicações clínicas, o tratamento com canabidiol está cada vez mais consolidado na prática clínica especialmente para pacientes que não respondem bem aos tratamentos convencionais, como benzodiazepínicos e antidepressivos.

REFERÊNCIAS

1. Costa CO, et al. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. J Brasileiro de Psiquiatria. 2019;68(2):92-100.
2. Fagundes AM, Moura AM, et al. Transtorno de ansiedade generalizada: revisão de literatura. Braz J Health Rev. 2024;7(2):e68388. DOI: 10.34119/bjhrv7n2-211. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68388>. Acesso em: 19 abr. 2024.
3. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. Disponível em: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-ment>
4. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. Cogn Ther Res. 2012;36(5):427-40.
5. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012;16(2):77-84.
6. Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B, et al. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. J Psychopharmacol. 2013;27(11):967-71.

7. Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. Rev Bras Psiquiatr. 2010;32(Suppl 1):S556-66.
8. Gioachinno C, Carmen M, et al. Preclinical and clinical evidence supporting use of cannabidiol in psychiatry. Hindawi; [data não especificada].
9. Devinsky O, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. Epilepsia. 2014;55(6):791-802.
10. Bergamaschi MM, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. Neuropsychopharmacology. 2011;36(6):1219-26.
11. Linares IM, et al. Efeitos ansiolíticos do canabidiol na desordem de ansiedade social induzida por falar em público. Rev Bras Psiquiatr. 2018;40(1):9-14.
12. Peixoto LS. [Internet]. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/13797/11544>
13. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonso RS. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. Rev Virtual Quim [Internet]. 2017;9(2):786-814. Disponível em:
<http://static.sites.sbg.org.br/rvq.sbg.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>
14. Rodrigues BB, Alvarenga LCR, Aguiar C. Uso terapêutico do canabidiol nos transtornos de ansiedade e insônia. Braz J Dev. 2022;8(12). DOI: 10.34117/bjdv8n12-152. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/55385/40788>
15. Coelho CF, Vieira RP, Araújo-Junior OS, Lopes-Martins PSL, dos Santos LG, Dias LD, et al. The impact of cannabidiol treatment on anxiety disorders: A systematic review of randomized controlled clinical trials. Life. 2024;14:1373. DOI: 10.3390/life14111373.

16. Pereira Levada L, Catarina Belizio da Silva K, Railla Barbalho Alves A, Batista de Lima e Silva N, Francelina Soares T, Flávio Pereira Raposo H, et al. Uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de canabidiol no tratamento da ansiedade. Braz J Implantol Health Sci [Internet]. 2024;6(2):2257-66. Disponível em:
<https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1548>

17. Navarro D, Gasparyan A, Navarrete F, Torregrosa AB, Rubio G, Marín-Mayor M, et al. Molecular alterations of the endocannabinoid system in psychiatric disorders. Int J Mol Sci. 2022 Apr 26;23(9):4764. DOI: 10.3390/ijms23094764. PMID: 35563156; PMCID: PMC9104141.

18. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Jurado-Barba R, Rubio G, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, et al. Endocannabinoid system components as potential biomarkers in psychiatry. Front Psychiatry. 2020 Apr 27;11:315. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00315. PMID: 32395111; PMCID: PMC7197485.

19. Vry SC. Evidências científicas da associação de canabidiol e tetraidrocanabinol na ansiedade, na depressão e na esquizofrenia [Internet]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2019. Disponível em:
<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/214413/PFMC-P0027-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>

20. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. Pharmaceuticals (Basel). 2012 May 21;5(5):529-52. DOI: 10.3390/ph5050529. PMID: 24281562; PMCID: PMC3763649.

[1] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. bsantanna355@gmail.com

[2] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. flaviazel12@gmail.com

[3] Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP –
mjezierski@prof.unisa.br

[4] Professor Co-orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP –
rtabach@prof.unisa.br

