

Vol. 2 | N°. 3 | 2019 | e-ISSN: 2595-234X

Beta Wave

13-39 Hz

40 Hz

CADERNOS DE

ME DI CI NA

Theta Wave

CADERNOS DA MEDICINA

UNIFESO

Foco e Escopo

A Revista Cadernos de Medicina foi criada no segundo semestre de 2017 com o objetivo de abrigar a produção científica produzida pelos alunos do curso de graduação em Medicina do Unifeso.

Processo de Avaliação pelos Pares

Os originais serão submetidos à Revista Cadernos de Medicina - Unifeso que se reserva o direito de avaliar, sugerir modificações para aprimorar a estrutura, clareza e redação do texto e recusar artigos. Todas as informações prestadas pelos autores são de sua exclusiva responsabilidade.

Política de Acesso Livre

Esta revista oferece acesso livre imediato ao seu conteúdo, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratização mundial do conhecimento.

Histórico do periódico

Os Cadernos de Medicina foram criados no segundo semestre de 2017 com o objetivo de abrigar a produção científica produzida pelos alunos do curso de graduação em Medicina do Unifeso.

Endereço postal

Rua Av Alberto Torres, 111
Alto, Teresópolis/RJ
Brasil

Contato Principal e Editor

Carlos Pereira Nunes
Professor do Centro Universitário Serra dos Órgãos, Unifeso, Brasil
Rua Av Alberto Torres 111,
Alto, Teresópolis/RJ
Brasil.
E-mail: cadmed@Unifeso.edu.br

Contato para Suporte Técnico

E-mail: supsistemas@Unifeso.edu.br

Diagramação

Jessica Motta da Graça

Capa

Thiago Pereira Dantas (Thierry)

Coordenadora do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - Unifeso

Simone Rodrigues

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| 1. Hipertensão Intracraniana no Tce: Solução Salina Hipertônica Vs. Manitol | 4 |
| 2. Sedação de Pacientes na Unidade de Terapia Intensiva | 12 |
| 3. Aumento da Incidência de Câncer de Pulmão em Mulheres | 24 |
| 4. Síndrome de Mirizzi: Revisão e Abordagem | 30 |
| 5. Diabetes Mellitus Gestacional e Complicações Fetais e Neonatais | 39 |
| 6. Os Riscos do Uso de Álcool Durante a Gestação: Uma Proposta de Intervenção | 47 |
| 7. O Uso de Ocitócicos na Profilaxia da Hemorragia Pós-Parto Primária | 53 |
| 8. Síndrome Fetal Alcoólica, Atualizações e Prevenção | 63 |
| 9. Profilaxia e Tratamento Para Atonia Uterina. Misoprostol x Ocitocina | 72 |
| 10. Vaginose Bacteriana: Fator de Risco no Parto Prematuro | 79 |
| 11. Infecção Urinária Como Fator de Risco Para Amniorrexe Prematura | 85 |
| 12. Hipoglicemia Neonatal Resultante da Hiperglicemia Materna | 94 |
| 13. Revisão dos Protocolos no Tratamento da Sepsé | 101 |
| 14. Utilização de Metilprednisolona no Tratamento do Trauma Raquimedular | 111 |
| 15. Tratamento Farmacológico do Glaucoma Crônico de Ângulo Aberto | 117 |
| 16. Gemelaridade e a Síndrome ea Transfusão Feto-Fetal | 127 |
| 17. Fatores de Risco e Prevenção do Câncer de Mama | 135 |
| 18. Idade Materna Avançada e seus Desfechos | 146 |
| 19. Doença de Steinert: Principais Complicações e Tratamentos | 152 |
| 20. Desafios do Rastreio de Câncer de Colo em Homens Transgêneros | 162 |
| 21. Revisão das Metas Pressóricas no Paciente Idoso | 170 |
| 22. Doppler de Carótidas Após Ataque Isquêmico Transitório | 181 |
| 23. Uso De Sulfato de Magnésio no Tratamento de Pré-Eclampsia | 190 |

EDITORIAL

Há poucos meses recebemos um e-mail da editora-chefe da Revista da Universidade de Fortaleza solicitando que informássemos o nome completo do autor de um trabalho publicado no Cadernos de Medicina e que, infelizmente, estava grafado de forma errada. Prontamente enviamos os dados de forma correta e conforme solicitado.

Em outro momento, estávamos em reunião com o quinto período da Medicina discutindo sobre um trabalho que estava sendo desenvolvido e um dos alunos apresentou um artigo encontrado na internet e que havia sido produzido por alunos do curso de Enfermagem de uma outra Universidade do Estado de São Paulo.

Os dois exemplos acima mostram o que acontece com qualquer artigo ou estudo que seja colocado na internet. Passam a ter vida própria e ninguém consegue prever quantas pessoas e de que lugares estarão acessando o material publicado.

Nossas revistas, Cadernos de Medicina e Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, estão encontrando seus espaços. Estão sendo lidos fora do nosso campus e a qualidade dos artigos considerada boa. No entanto, estamos nos permitindo escrever de forma errada os nomes dos autores ou citar, também de forma equivocada, as referências usadas no trabalho.

A escolha das Normas de Vancouver tem uma razão de ser: são as normas utilizadas nacional e internacionalmente pelas revistas médicas e preconizada pela associação internacional de editores de revistas médicas. Temos que adotá-las. Não é uma escolha aleatória.

Mas não é só em relação às referências que estamos pecando. Os abstracts precisam ser aperfeiçoados. A utilização de softwares de tradução online não é desaconselhada, porém precisam ser revistas por alguém com conhecimento mínimo da língua inglesa. Mais uma vez, não sabemos quem vai ler nossos trabalhos. Se lido por algum pesquisador estrangeiro, provavelmente, colocará em dúvida a qualidade do estudo publicado. Precisaremos ser mais rigorosos com a revisão dos trabalhos apresentados.

Mas terminamos com uma boa notícia: a Editora UNIFESO contratou um revisor para a correção ortográfica e gramatical dos trabalhos submetidos para publicação.

Precisamos agora de um revisor para a língua inglesa. Temos vários alunos do curso de Medicina que tem fluência em inglês. Fica aqui o convite para participarem como revisores dos abstracts das nossas revistas, título que enriquecerá seus currículos.

Abraços a todos.

Carlos Pereira Nunes

Editor Chefe da Revista Cadernos de Medicina

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA NO TCE: SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA VS. MANITOL

INTRACRANIAL HYPERTENSION IN TRAUMATIC BRAIN INJURY: HYPERTONIC SALINE SOLUTION VS. MANNITOL

Lucas M. P. Florido¹
Laura Stella Z. Mello¹
Laura V. R. Hoffman¹
Letícia B. A. Cardoso¹
João Victor V. R. Barros¹
Lucas S. A. Farias¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Carlos P. Nunes²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A hipertensão intracraniana constitui-se na elevação quantitativa de conteúdo intracraniano, seja decorrente de edema ou hemorragia. Está comumente associada aos traumas craniocerebrais, os quais são responsáveis por cerca de 30% das mortes desencadeadas por trauma. É necessário a compreensão da terapêutica mais adequada para o manejo da hipertensão intracraniana que vise menor índice de complicações e, conseqüentemente, melhor prognóstico.

Objetivo: Expor o mais adequado agente hiperosmolar na terapêutica da hipertensão intracraniana decorrente do trauma craniocerebral, bem como comparar individualmente a utilização do manitol e da solução salina hipertônica.

Métodos: No PubMed, base de dados de escolha, foram utilizados os seguintes descritores: craniocerebral trauma AND saline solution, hypertonic AND mannitol, para busca, tendo sido encontrados 26 artigos. Em seguida, os filtros "5 years"; "humans" foram aplicados totalizando 22 artigos dentre os quais apenas 15 se encaixaram na proposta do estudo.

Discussão: Embora exista a concordância de alguns estudos quanto à eficácia similar entre os dois medicamentos, outras fontes mostraram superioridade da SSH. Esta, por sua vez, quando em comparação com o manitol, mostrou maior redução da PIC.

Conclusão: Dos agentes hiperosmolares tratados nesse artigo, o manitol apresenta-se como mais difundido nos serviços de saúde pelo mundo. No entanto, estudos anteriores demonstraram pelo menos similaridade da eficácia da SSH ao manitol, quando não é superior.

Descritores: Traumatismo craniocerebral; Solução salina hipertônica; Manitol; Hipertensão intracraniana.

ABSTRACT

Introduction: Intracranial hypertension is a quantitative increase in intracranial content, whether due to edema or hemorrhage. Is commonly associated with craniocerebral trauma, which is responsible for about 30% of trauma-triggered deaths. It is necessary to understand the most appropriate therapy for the management of intracranial hypertension, which aims at a lower rate of complications and, consequently, a better prognosis.

Objectives: Expose the most appropriate hyperosmolar agent in the treatment of intracranial hypertension due to craniocerebral trauma, as well as to individually compare the use of mannitol and hypertonic saline solution.

Methods: In PubMed, database of choice, the descriptors, craniocerebral trauma AND saline solution, hypertonic AND mannitol, were used for search, and twenty-six articles were found. Then the filters "5 years"; "humans" were applied totaling 22 articles among which only 15 fit the study proposal.

Discussion: Although some studies agree on the similar efficacy between the two drugs, other sources have shown superiority of SSH. This, in turn, when compared to mannitol, showed greater reduction of ICP.

Conclusion: Of the hyperosmolar agents treated in this article, mannitol appears to be more widespread in health services around the world. However, previous studies have demonstrated at least similarity of the efficacy of SSH to mannitol when it is not superior.

Keywords: craniocerebral trauma; saline solution, hypertonic; mannitol; intracranial hypertension.

INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade, contribuindo para aproximadamente 30% das mortes desencadeadas por trauma^{1,2,3}. O TCE grave (que pode ser definido como escore de Glasgow ≤ 8) é responsável por cerca de 5 milhões de mortes anuais em todo o mundo com um terço dos pacientes terminando com um desfecho neurológico ruim, além de resultar em altos gastos hospitalares^{4,5}.

Duas manifestações cardinais do TCE grave são o edema cerebral e o aumento da pressão intracraniana (PIC)⁶. De acordo com a doutrina Monro-Kellie, já que o crânio é uma cavidade fechada com volume fixo, qualquer aumento volumétrico de conteúdo intracraniano de edema ou hemorragia resulta em uma elevação da PIC. Antes de uma elevação na PIC, o organismo possui a capacidade de compensar o volume adicional de uma lesão ao interferir nos volumes intracranianos, deslocando o líquido cefalorraquidiano e diminuindo o volume sanguíneo cerebral, sendo essa a base para a complacência intracraniana⁷. No entanto, uma vez esgotados os mecanismos compensatórios, a PIC começa a subir em resposta a um aumento adicional do volume intracraniano, resultando em hipertensão intracraniana (HIC)^{1,7}. A elevação para valores maiores que 20 mmHg já compromete a perfusão cerebral e valores maiores que 40 mmHg tem letalidade de 55,6%⁸.

A hipertensão intracraniana está associada a piores resultados, pois é a principal causa de lesão cerebral secundária com isquemia, hipóxia, convulsões e herniação cerebral^{2,4,5,7,9}. É a principal causa de morte após TCE, sendo responsável por cerca de 50% dos casos, e sua duração e quantidade de episódios são fatores de risco independentes para piores desfechos neurológicos^{5,10}. Portanto, o controle da PIC e a manutenção da pressão de perfusão cerebral (PPC) são pedras angulares no manejo do TCE grave visando diminuir o dano cerebral secundário e suas consequências, com alvos $< 20\text{mmHG}$ e $> 50\text{mmHG}$, respectivamente^{4,8,11}.

Diversas terapias demonstraram eficácia em diminuir a PIC sendo a drenagem do líquido cefalorraquidiano por dreno ventricular externo, administração de soluções hiperosmolares, sedação, hiperventilação, coma induzido e descompressão cirúrgica através de craniotomia, terapias atualmente recomendadas⁷. Destes, os agentes hiperosmolares, como manitol 20% e solução salina hipertônica 3%, constituem terapias de primeira linha e parecem ter o melhor perfil com menos efeitos adversos, sendo usados extensivamente^{2,7,12,13,14}. Baseando-se na Doutrina de Monro-Kellie, ambos os medicamentos diminuem a PIC predominantemente por criarem um gradiente osmolar que leva ao deslocamento de fluidos do interstício cerebral diretamente para o compartimento intravascular, o que reduz o volume na cavidade intracraniana^{6,8}. Os efeitos benéficos também estão relacionados com efeitos neuroprotetores a nível celular, baseados na prevenção de estresse oxidativo e lesões secundárias inflamatórias, e vias celulares mediadas por citocinas⁸. O manitol é o mais utilizado na prática clínica e é o mais recomendado pelas diretrizes da Brain Trauma Foundation (BTI)^{3,4,15}. Porém, novos estudos vêm demonstrando a melhor eficácia da solução salina hipertônica (SSH) e seu uso tem sido mais difundido^{1,12,13}.

Como justificativa para a confecção desse trabalho, está a grande mortalidade associada à hipertensão intracraniana causada por TCE e a necessidade de terapias cada vez mais eficazes e com menos efeitos adversos para o paciente.

OBJETIVOS

Primário: Revisar o manejo da hipertensão intracraniana no traumatismo cranioencefálico.

Secundário: Comparar o uso de manitol e solução salina hipertônica quanto ao mecanismo de ação e eficácia.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo sobre o uso dos agentes hiperosmolares no tratamento da HIC no TCE grave. Para isso foram selecionadas as palavras chaves: traumatismo cranioencefálico; solução salina hipertônica; manitol. Em seguida, a base de dados BVSMS nos auxiliou a encontrar os descritores em inglês. Na janela “consulta ao DECS”, foi selecionada a opção “consulta por índice permutado” e dessa forma foi possível identificar as palavras-chave em inglês: *craniocerebral trauma; saline solution, hypertonic; mannitol*.

A primeira base de dados escolhida foi o PubMed. Os descritores utilizados para buscar artigos foram *craniocerebral trauma AND saline solution, hypertonic AND mannitol*. Dessa forma, foram encontrados 26 artigos. Os seguintes filtros foram utilizados: “5 years”; “humans”. Após isso, foram sugeridos 22 artigos dos quais apenas 15 foram selecionados.

DISCUSSÃO

Manitol

O manitol é um álcool de açúcar que reduz a PIC por diversos mecanismos, diminui a quantidade de líquido na cavidade craniana, gera aumento no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e modula a reatividade da vasculatura cerebral. Além disso, o manitol também eleva o débito cardíaco e otimiza a perfusão microcirculatória melhorando o fluxo laminar e alterando a viscosidade sanguínea, que constituem efeitos imediatos. Também existe um efeito anti-inflamatório cerebral que é pouco elucidado. Porém, não parece ter um efeito direto na oxigenação cerebral⁷.

É a medicação hiperosmolar mais utilizada no tratamento da HIC no TCE grave tendo recomendação nível II pela Brain Trauma Foundation⁸. É administrado inicialmente como dose única em bolus, que pode ser repetida, para diminuir elevações súbitas da PIC acima do limite e seus efeitos podem ser demonstrados em minutos e durar por horas. A dose de manitol determina a duração do seu efeito em vez de tamanho maior da redução da PIC, com uma dose mais alta causando uma duração mais prolongada de redução da pressão. No entanto, os pacientes podem se tornar refratários ao efeito redutor do medicamento⁷.

O manitol tem algumas características indesejáveis como duração de ação um tanto curta e efeito rebote. Quando administrado em 5 minutos, foi documentado um aumento de rebote na PIC maior que os níveis registrados anteriormente. No entanto, não houve rebote na PIC⁷ quando administrado por período mais longo que 20 minutos. Outra característica é sua eliminação por via renal praticamente intacta que cria diurese osmótica e leva à desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos^{7,10}. Isso acarreta maior risco de lesão dos rins, que pode chegar até insuficiência renal aguda, e contraindica o uso do manitol em pacientes com doença renal prévia^{6,7}. A redução do volume plasmático está relacionada com hipotensão, o que limita sua utilização em pacientes que já estão hipotensos^{2,9}.

Solução Salina Hipertônica (SSH)

Acredita-se que a SSH tenha mecanismos parecidos ao manitol na diminuição da PIC elevada. Consegue minorar o conteúdo líquido do cérebro, causa aumento do volume intravascular, aumenta o débito cardíaco e melhora a perfusão capilar. Também eleva a pressão de perfusão cerebral (PPC), fluxo sanguíneo cerebral e tensão de oxigênio no cérebro, além de otimizar a autorregulação da pressão e hemodinâmica cerebral⁷. Essa medicação também ocasiona desidratação das células endoteliais que aumentaram o diâmetro dos vasos e deformação de eritrócitos, restauram a membrana neuronal e modulam favoravelmente os mecanismos imunes¹⁰.

As SSH estão disponíveis em várias concentrações, de 2% a 28%. Ela pode ser utilizada tanto como monoterapia quanto como terapia combinada com outras medicações hiperosmóticas¹⁰. É eficaz na redução da PIC e não está associada a um aumento de rebote, pois não ultrapassa a barreira hemato-encefálica, sendo dessa forma um agente osmótico ideal^{7,10,15}. Mais recentemente tem aumentado o interesse no seu uso mesmo não existindo recomendações muito formais para isso. A falta de consenso quanto ao uso da SSH fez com que ela fosse utilizada de formas diferentes ao redor do mundo⁸. O modo de administração faz bastante diferença, visto que a terapia contínua mostrou mais benefícios que a aplicação em bolus¹. Tem início de ação rápido, abaixando a PIC em 5 minutos e seus efeitos podem durar até 12 horas em alguns pacientes⁹. Doses repetidas continuam sendo capazes de tratar a HIC mesmo quando recorrente⁷.

A redução da PIC é estabelecida através da manutenção de um estado hipernatrêmico. Isso, no entanto, acarreta o risco de severa hipernatremia e lesão renal, necessitando de cuidadoso monitoramento do sódio, mas não causa lesões cardíacas ou neurológicas significativas^{6,7}. Outros efeitos colaterais envolvem trombocitopenia, neutropenia, trombose das veias periféricas (pode ocorrer se for administrada periféricamente) e síndrome do desconforto respiratório agudo⁷.

Comparativo entre as medicações:

Um grande número de estudos foi feito comparando o manitol e a SSH para tentar determinar qual agente hiperosmolar é mais efetivo, mostrando entre si resultados em parte controversos⁹. Muitos aspectos da diminuição da PIC precisam ser considerados: tempo de início, magnitude e duração do efeito, maior incidência de efeito rebote, menor necessidade de associar outras terapias para alcançar o efeito desejado e eficácia nas elevações recorrentes e refratárias da PIC⁷. Foi colocado que essas terapias hiperosmolares devem ser tentadas quando outros métodos para diminuição da PIC não funcionaram como elevação da

cabeceira, sedação, ventriculostomia com drenagem de líquido¹³. Grande parte mostrou que a SSH é pelo menos tão efetiva quanto o manitol no tratamento dos pacientes que apresentam HIC e que ambos os medicamentos são eficazes na redução adequada da PIC na maioria dos casos^{8,9,13,15}.

Apesar de alguns estudos relatarem eficácia similar entre os dois medicamentos, outros estudos mostraram superioridade da SSH⁷. Foi demonstrado que a SSH, quando comparada ao manitol, causa uma redução maior da PIC com valores menores quando se somava os níveis totais da PIC do paciente durante todo o dia, além de reduzir por um tempo mais prolongado^{3,6,7,12,15}. A SSH aumentou de forma mais aceitável a pressão de perfusão cerebral e mostrou melhor eficácia no manejo de HIC refratária⁷. Adicionalmente, foi demonstrado que a infusão de SSH apresenta menos dias de internação do paciente na unidade de terapia intensiva, apesar de não mostrar diferença quanto à mortalidade a curto prazo. Porém, há uma tendência para acreditar que a mortalidade é menor com o uso de SSH^{3,7,9}. O manitol apresentou maiores falhas quando utilizado como monoterapia e necessitou de maiores associações com outros medicamentos para reduzir adequadamente a PIC. Efeitos diretos no metabolismo cerebral, avaliados comparando-se a taxa metabólica cerebral de oxigênio (CMRO₂) e a diferença arteriovenosa na glicemia (com coleta de sangue venoso jugular), mostraram resultados semelhantes entre os dois⁷.

A SSH é preferível em pacientes que possuem hipovolemia ou hiponatremia pré-tratamento. A SSH mostrou maior eficácia que o manitol em casos de PIC maior que 30 mmHg por ter um pico de ação mais rápido e por manter uma melhor redução sustentada da PIC⁹. Foi relatado que os pacientes em uso de SSH necessitaram de menos drenagens líquóricas durante a internação hospitalar, porém precisaram de uma carga osmolar de SSH quase o dobro da do manitol¹⁰.

Um estudo foi realizado para avaliar o efeito da SSH e do manitol na prevenção de alterações na coagulação de pacientes com lesão cerebral grave que não foram submetidos à craniotomia. TP e TTPa não tiveram alteração com nenhuma das medicações. Os níveis de hemoglobina, hematócrito, fibrinogênio e contagem de plaquetas foram se reduzindo com o tempo, mas em níveis iguais tanto com o SSH quanto com o manitol. Portanto, não foi observada prevenção de problemas de coagulação com nenhum dos dois¹⁴.

Quanto aos efeitos adversos, a SSH mostrou menos alterações hemodinâmicas como hipotensão quando comparada ao manitol. Porém, a SSH causa mais alterações renais pela hipernatremia⁹.

Porém, todos os estudos salientam que ainda são necessárias mais pesquisas comparando o uso de manitol e SSH para confirmar qual é a mais eficaz, e bases de dados mais relevantes precisam publicar recomendações quanto à utilização dessas terapias^{3,6,7,13}.

O COBI (terapia hiperosmolar contínua em pacientes com traumatismo cranioencefálico) é um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e com adjudicação cega que envolve avaliação de dez unidades de terapia intensiva de neurologia na França. Ele tem o objetivo de elucidar se a infusão contínua de SSH por pelo menos 48 horas melhora os desfechos neurológicos em até 6 meses. Este estudo ainda está em andamento, mas futuramente pode demonstrar de uma forma melhor a eficácia da SSH^{1,5}.

CONCLUSÃO

É possível estabelecer que o traumatismo cranioencefálico grave representa uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo, tendo como uma de suas principais complicações a hipertensão intracraniana. Como a HIC aumenta mais ainda o dano cerebral por causar lesão secundária isquêmica, é de suma importância que o profissional de saúde tenha um arsenal terapêutico de grande eficácia para rápida correção da pressão intracraniana e que obviamente cause a menor quantidade de efeitos adversos possíveis para não aumentar mais ainda a mortalidade do paciente.

As medicações tratadas nesse artigo para redução da PIC são os agentes hiperosmolares como o manitol e a solução salina hipertônica, cujo mecanismo de ação envolve a criação de um gradiente osmótico com passagem de líquidos do parênquima cerebral para o ambiente intravascular, o que reduz o conteúdo na cavidade craniana e conseqüentemente a PIC. Dos dois, o que tem seu uso mais difundido nos serviços de saúde mundo afora é o manitol, mas resultados de diversos estudos têm mostrado que a SSH tem eficácia pelo menos similar ao manitol, quando não é superior.

O uso da SSH tem mostrado superioridade em praticamente todos os aspectos avaliados como maior redução total da PIC, redução por tempo mais prolongado, valores menores de somatório da PIC durante o dia inteiro, maior pressão de perfusão cerebral, melhor eficácia no tratamento da HIC refratária, menor permanência na unidade de terapia intensiva, menos falhas quando usada como monoterapia, menor necessidade de associação com outras medidas terapêuticas e de drenagens líquóricas durante a internação hospitalar do paciente. Além disso, o pico de ação desse medicamento é atingido mais rapidamente, causa menos efeito rebote e há evidências de que funciona melhor que o manitol, principalmente quando os níveis da PIC se encontram mais elevados que 30 mmHg.

Quanto aos efeitos adversos, o manitol causa principalmente alterações hemodinâmicas como hipotensão e distúrbios hidroeletrólíticos com desidratação, além de lesão renal. A SSH não causa hipotensão, mas provoca maiores lesões renais pela hipernatremia conseqüente de seu uso. Por conta desses efeitos, o uso de SSH é mais indicado que o manitol em situações de hipovolemia ou hiponatremia pré-tratamento. Outro efeito adverso do manitol inclui efeito rebote da PIC. Outros efeitos adversos da SSH são trombocitopenia, neutropenia, síndrome do desconforto respiratório aguda e também pode ocorrer trombose de veias periféricas quando administrada perifericamente.

Não há evidências de que essas medicações influenciem no surgimento de alterações da coagulação e nem de que produzam níveis diferentes de efeitos diretos no metabolismo celular cerebral.

Portanto, aparentemente a SSH é mais eficaz do que o manitol no manejo da HIC nos pacientes com TCE grave. É necessário que mais estudos comparativos sejam feitos para realmente definir se há superioridade no uso da SSH ou do manitol e que bases de dados de maior peso científico definam diretrizes oficiais para a melhor utilização dessas terapias no tratamento da HIC no TCE grave. Estudos como o COBI estão em andamento em outros países e poderão futuramente elucidar se existe indicação favorável quanto ao uso do SSH.

Dessa forma, a escolha do melhor agente terapêutico pelos médicos nas emergências se dará por outros motivos que não a demonstração de melhor eficácia entre a SSH e o manitol, e sim pela familiaridade do profissional com o fármaco e a disponibilidade do mesmo no serviço de saúde que ele se encontra.

REFERÊNCIAS

1. Mangat HS. Hypertonic saline infusion for treating intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. 2018.
2. Purdy E, et al. SGEM Hot Off the Press: hypertonic saline in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2016. V. 18, nº. 5, p. 379-384.
3. Mangat HS, et al. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2015. V. 122, nº. 1, p. 202-210.
4. Roumeliotis N, et al. Hyperosmolar therapy in pediatric traumatic brain injury: a retrospective study. *Child's Nervous System*. 2016. V. 32, nº. 12, p. 2363-2368.
5. Roquilly A, et al. COBI (COntinuous hyperosmolar therapy for traumatic Brain-Injured patients) trial protocol: a multicentre randomised open-label trial with blinded adjudication of primary outcome. *BMJ open*. 2017. V. 7, nº. 9, p. e018035.
6. Li M, et al. Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015. V. 94, nº. 17.
7. Mangat HS, Hartl R. Hypertonic saline for the management of raised intracranial pressure after severe traumatic brain injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015. V. 1345, nº. 1, p. 83-88.
8. Burgess S, et al. A systematic review of randomized controlled trials comparing hypertonic sodium solutions and mannitol for traumatic brain injury: implications for emergency department management. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016. V. 50, nº. 4, p. 291-300.
9. Alnemari AM, et al. A comparison of pharmacologic therapeutic agents used for the reduction of intracranial pressure after traumatic brain injury. *World neurosurgery*. 2017. V. 106, p. 509-528.
10. Jagannatha AT, et al. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016. V. 27, p. 68-73.
11. Shein SL, et al. Effectiveness of pharmacological therapies for intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury—results from an automated data collection system time-synched to drug administration. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016. V. 17, nº. 3, p. 236.

12. Colton K, et al. Intracranial pressure response after pharmacologic treatment of intracranial hypertension. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014. V. 77, nº. 1, p. 47-53.
13. Pasarikovski CR, et al. Hypertonic saline for increased intracranial pressure after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *World neurosurgery*. 2017. V. 105, p. 1-6.
14. Wang H, et al. The effect of hypertonic saline and mannitol on coagulation in moderate traumatic brain injury patients. *The American journal of emergency medicine*. 2017. V. 35, nº. 10, p. 1404-1407.
15. Rickard AC, et al. Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. *Emerg Med J*. 2014. V. 31, nº. 8, p. 679-683.

SEDAÇÃO DE PACIENTES NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

SEDATION OF PATIENTS IN THE UNIT OF INTENSIVE THERAPY

Ludmila C. Mendes¹

Luís F. S. Mulaski¹

Luiz Antonio F. Figueira¹

Luíza A. P. Vieira¹

Mairon M. da Silva¹

Márdio L. C. D. Alves¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Daniel Negrini²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A prática da sedação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) é de grande prevalência, tendo como objetivo atenuar efeitos negativos associados aos cuidados intensivos, tais como: ventilação mecânica (VM), intubação orotraqueal, sondagem vesical e enteral, punções venosas arteriais; minimizando a ansiedade do paciente, mantendo-o responsivo aos estímulos e confortável sob ventilação mecânica.

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo a compreensão da analgesia e sedação no ambiente de terapia intensiva, bem como demonstrar os benefícios associados à adoção de um protocolo de sedação para os pacientes e profissionais de saúde envolvidos no cuidado.

Metodologia: Através dos Descritores em Saúde foi realizado uma pesquisa nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico, sendo selecionados 16 trabalhos científicos além de um protocolo hospitalar de analgesia e sedação e dois livros de farmacologia.

Resultados: Constata-se a importância de selecionar os medicamentos adequadamente e promover medidas de intervenção que visem a criação de um protocolo de atendimento padronizado, com o intuito de evitar sedações excessivas e reduzir desta forma o tempo de internação dos pacientes na Unidade de Terapia Intensiva.

Descritores: Sedação; Prognóstico; Hipnóticos e sedativos; Intubação intratraqueal; Ventilação mecânica.

ABSTRACT

Introduction: The practice of sedation in Intensive Care Units (ICUs) is highly prevalent, aiming to attenuate negative effects associated with intensive care, such as: mechanical ventilation (MV), orotracheal intubation, bladder and enteral catheterization, venous and arterial punctures; minimizing the patient's anxiety, keeping him responsive to stimuli and comfortable under mechanical ventilation.

Objective: This study aims to understand the analgesia and sedation in the intensive care setting, as well as to demonstrate the benefits associated with the adoption of a sedation protocol for patients and health professionals involved in care.

Methodology: Through the Descriptors in Health a research was carried out in the databases Scielo, PubMed and Google Academic, being selected 16 scientific works besides 1 hospital protocol of analgesia and sedation and 2 books of pharmacology.

Results: It is important to select the medications appropriately and to promote intervention measures aimed at the creation of a protocol of standardized care, in order to avoid excessive sedation and reduce in this way the time of hospitalization of patients in the Intensive Care Unit.

Keywords: Sedation, Prognosis, Hypnotics and Sedatives, Intubation Intratracheal, Mechanical Ventilation.

INTRODUÇÃO

Pacientes podem ser admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) por vários motivos, especialmente quando se trata de unidades especializadas em cuidados pós-operatórios¹. A internação na UTI se associa, na maioria das vezes, a procedimentos invasivos, tais como: ventilação mecânica (VM), intubação orotraqueal, sondagem vesical e enteral, punções venosas e arteriais². Somado a isso, a rotina das UTI é definida por ritmo ininterrupto e atividade constante, estímulos luminosos e sonoros, além do uso de aparelhos desconhecidos, provocando medo e ansiedade³. Auto-extubação, retirada indevida de cateteres venosos e arteriais, não cooperação em atividades terapêuticas, lacerações ou fraturas devido à agitação psicomotora contribuem para o prolongamento da permanência do paciente na UTI e no próprio hospital¹.

A atenuação ou eliminação dos fatores que causam agitação psicomotora como a dor e o desconforto, se associam a uma redução do tempo de internação do paciente, evitando a realização de exames laboratoriais desnecessários e poupando tempo e dedicação de outros profissionais da unidade, reduzindo a oneração do sistema de saúde¹. Por conta disso, admite-se que a sedação é um componente importante no cuidado de pacientes graves, principalmente aqueles com necessidade de ventilação mecânica⁴.

Atualmente, no Brasil, existem cerca de 41.741 leitos de UTI⁵ e 30% a 50% dos pacientes internados nessas unidades recebem alguma forma de sedação³ com o objetivo de diminuir os efeitos negativos associados à agitação psicomotora, citados acima. As principais indicações de sedação são: Redução da ansiedade (23,47%), controle do metabolismo (6,08%), prevenção de lembranças de memórias desagradáveis, melhorar o sincronismo com o ventilador (58,26%), possibilitar realização de procedimentos (12,17%).

A sedação é o ato de sedar, palavra de origem do latim *sedatum*, que significa moderar a ação excessiva, serenar, acalmar uma pessoa que se encontra excitada; também pode ser entendido como remoção ou atenuação de estado de ansiedade por meios farmacológicos³. Atualmente entende-se que sedação é a administração de medicamentos com o objetivo de proporcionar conforto ao paciente através da diminuição do nível de consciência com o uso de drogas. Ela pode ser classificada em leve, ou ansiólise; moderada, ou sedação consciente; e sedação profunda⁶.

Sedação leve: consiste na diminuição do nível de consciência com a manutenção da resposta a comandos verbais, sendo que as funções de coordenação e cognitiva podem estar comprometidas; além disso, é caracterizada por ausência de alterações nas funções respiratórias e cardiovasculares, sendo permitido o uso de benzodiazepínicos (midazolam e diazepam), opioides (fentanil) e propofol, desde que seja feita apenas uma das medicações.

Sedação moderada: é caracterizada pela diminuição do nível de consciência induzida por drogas, permitindo a resposta a estímulos verbais ou táteis; a respiração e ventilação encontram-se adequadas, podendo ser necessária intervenção, e a função cardiovascular está normalmente mantida.

Sedação profunda: é caracterizada pela depressão de consciência por meio farmacológico, no qual só há resposta a estímulos dolorosos repetidos; neste a função respiratória e permeabilidade das vias aéreas

podem ser alteradas, sendo necessária intervenção na via aérea e a função cardiovascular encontra-se preservada.

A sedação feita de forma adequada é fundamental no cuidado de pacientes graves que necessitam de ventilação mecânica. A sedação profunda está associada a diversos desfechos negativos, como aumento do tempo em ventilação mecânica, *delirium*, alterações de memória, e maior mortalidade a curto e longo prazos. Tais efeitos indesejáveis da sedação profunda podem ser atenuados por meio do uso de protocolos de sedação que preconizam níveis mais leves ou superficiais de sedação⁴, minimizando a ansiedade do paciente, mantendo-o responsivo aos estímulos e confortável sob ventilação mecânica⁷.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo a compreensão da analgesia e sedação no ambiente de terapia intensiva, bem como demonstrar os benefícios associados à adoção de um protocolo de sedação para os pacientes e profissionais de saúde envolvidos no cuidado.

OBJETIVOS

Primário: Compreender a analgesia e sedação no ambiente de terapia intensiva.

Secundário: Demonstrar os benefícios associados à adoção de um protocolo de sedação para os pacientes e profissionais de saúde.

MÉTODOS

No intuito de solucionar os objetivos acima, iniciou-se uma pesquisa nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Nestas foram utilizados os Descritores em Ciências e Saúde da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) Sedação, Prognóstico, Hipnóticos e Sedativos, Intubação Intratraqueal e Ventilação Mecânica, em inglês e português. Na base de dados SciELO com uso dos descritores “sedação e ventilação mecânica” se encontrou 40 artigos; no PubMed foi utilizado “Sedation Mechanical Ventilation Hypnotics and Sedatives Intubation Intratracheal” identificando 64 artigos e no Google Acadêmico utilizou-se os descritores “Sedação, Prognóstico, Hipnóticos e Sedativos, Intubação Intratraqueal, Ventilação Mecânica” encontrando 84 documentos. No total foram encontrados 188 documentos e utilizado como critérios de inclusão maior nível de evidência, trabalhos mais novos e aqueles que continham informações úteis para compreensão do questionamento do presente estudo. Além disso, também foram adicionados protocolos de hospitais de referência no Brasil, informações de bases estatísticas e monografia. Por fim, utilizou-se 16 trabalhos científicos, um protocolo hospitalar de analgesia e sedação e dois livros de farmacologia.

DESENVOLVIMENTO

Durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), os pacientes convivem com o medo, a ansiedade e a dor⁸. A rotina das UTIs é definida pelo ritmo ininterrupto e atividade constante, estímulos luminosos e sonoros, além do uso de aparelhos desconhecidos, provocando mais medo e ansiedade³. Além

disso, observou-se que a intensidade da dor sentida pelos pacientes é diretamente proporcional com a taxa de estresse, agitação e mortalidade na UTI.

Sabe-se que com o estresse e a ansiedade, há liberação de catecolaminas e mediadores hormonais, com funções catabólicas, que aumentam a demanda de oxigênio e, conseqüentemente, em organismos debilitados, a morbidade e mortalidade¹. Por isso, a utilização de sedativos e analgésicos é de suma importância, fornecendo conforto, diminuindo o estresse, eludindo o prolongamento da internação e melhorando os desfechos clínicos, como a mais rápida saída da VMI⁸.

A utilização de sedo-analgésicos em pacientes internados na UTI é complexa e delicada uma vez que há inúmeras intercorrências, interações medicamentosas e contraindicações. Outros fatores que contribuem para a inadequada sedação e controle da dor são condutas médicas sem padrão, uso de protocolos sem fundamento, resistência de profissionais para atualizar suas condutas, avaliação errônea do controle da dor e despreparo por parte dos profissionais nesse âmbito⁸.

Há inúmeras indicações para a utilização de sedo-analgésicos na UTI, como o melhor controle da dor, da ansiedade e da agitação; promover amnésia; otimizar e sincronizar com a ventilação mecânica; evitar a perda de cateteres e tubos endotraqueais; reduzir o metabolismo celular, entre outros⁷. Diversos são os procedimentos nos quais essas indicações estão presentes, sendo uma das mais frequentes a necessidade de intubação e da Ventilação Mecânica Invasiva^{1,3}.

Nas últimas três décadas, inúmeras são as classes farmacológicas que vêm sendo utilizadas e aperfeiçoadas em busca da “sedação ideal”, como os benzodiazepínicos, opioides, alfa2-agonistas e hipnóticos endovenosos⁹.

Hipnóticos

Cinco drogas são comumente usadas para indução da anestesia: propofol, cetamina, etomidato, tiopental e midazolam.

Propofol

(1-3mg/kg): Estudos relatam o uso do propofol como hipnótico em 74,5% das ISR (intubações por seqüência rápida). O propofol é um derivado alquil-fenólico que possui propriedades sedativas, antieméticas, anticonvulsivantes e hipnóticas, porém não analgésicas, utilizado em anestésias como indutor, pois devido à sua alta lipossolubilidade, é rapidamente distribuído aos tecidos ricamente vascularizados¹. O propofol demonstra uma série de propriedades adequadas para sedação em UTI, como meia-vida de ação extremamente curta, mesmo em infusões prolongadas, e pode ser melhor opção que o midazolam em uma série de situações. Além disso, o propofol mostrou condições de intubação adequadas, atenuando os reflexos laríngeos de forma mais eficiente que qualquer outra droga, porém com a desvantagem da instabilidade hemodinâmica e elevado custo. Estudos relatam o uso do propofol como hipnótico em 74,5% das ISR (intubações por seqüência rápida) 3,10.

É geralmente usado no cenário de pacientes hemodinamicamente estáveis. Já em pacientes hipovolêmicos ou idosos, a dose é reduzida drasticamente¹¹. É um fármaco hipnótico sedativo usado principalmente na indução e manutenção de anestesia, capaz de potencializar o fluxo de cloreto de GABA (ácido gama-aminobutírico) ao se conectar ao receptor GABA na subunidade beta, dessa forma, é inibida a liberação de ACh (acetilcolina) no córtex pré-frontal e hipocampo gerando efeitos significativos na sedação¹².

Midazolam

(0,1-0,2mg/kg): O midazolam é o benzodiazepínico mais comumente utilizado como adjuvante anestésico e/ou para indução e manutenção de anestesia, e é também o benzodiazepínico mais utilizado na sedação em Unidades de Terapia Intensiva. Os benzodiazepínicos são mais comumente utilizados para sedação e não na anestesia, sendo considerados na maioria das vezes como adjuvantes anestésicos, visto que, em doses anestésicas resultam em amnésia prolongada e sedação excessiva.

Os benzodiazepínicos atuam na ocupação do receptor, que controla a ação do ácido g-aminobutírico (GABA), o mais prevalente e essencial neurotransmissor inibitório do SNC. Esse fármaco age alostericamente, sobre o receptor para posteriormente interagir com o GABA. As consequências dos benzodiazepínicos incluem redução da ansiedade, amnésia anterógrada sedação, relaxamento muscular, atividade anti-convulsivante e hipnose.

Nesse contexto, é importante mencionar que o mecanismo de ação benzodiazepínicos sobre o organismo envolve a redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), além da taxa metabólica cerebral. Assim, torna-se um fármaco eficaz para a diminuição da pressão intracraniana, prevenindo a hipotensão de tal forma que mantenha em níveis adequados a pressão de perfusão cerebral^{12,13}.

Dexmedetomidina (Precedex):

Classificada como ansiolítico, sedativo e hipnótico. Seu nome comercial é Precedex e se trata de um agonista seletivo do receptor alfa-2 adrenérgico com propriedades sedativas. Este fármaco é rapidamente distribuído pelo organismo e se liga às proteínas plasmáticas em uma taxa de aproximadamente 94%. Possui meia-vida de eliminação de aproximadamente duas horas e meia-vida de distribuição de cerca de seis minutos.

A dexmedetomidina não deve ser infundida por período superior a 24 horas e deve ser administrada por infusão intravenosa.

A sedação realizada com dexmedetomidina, em pacientes adultos internados em UTI e submetidos à ventilação mecânica está associada a uma menor prevalência de *delirium* em comparação com infusão de benzodiazepínico. Pacientes sedados com dexmedetomidina interagem mais e são despertados com maior facilidade apresentando mínima depressão respiratória sendo o único sedativo aprovado nos Estados Unidos para pacientes não intubados¹².

Cetamina

(1-2mg/kg): Apesar de ser uma droga não indicada na sedação ou analgesia de rotina em Unidades de Terapia Intensiva, a cetamina pode ser eficiente nos procedimentos de analgesia e de curta duração, como por exemplo nas trocas de curativos em pacientes queimados. Um dos mais importantes efeitos colaterais é a intensa estimulação adrenérgica, gerando elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca. Esses estímulos são deletérios aos pacientes¹⁰.

Tiopental

(3-5mg/kg): tem o efeito mais rápido e previsível, com menos instabilidade hemodinâmica que o propofol. No entanto, pode haver problemas com a disponibilidade e sequelas prejudiciais, caso haja extravasamento ou injeção intra-arterial. O tiopental sódico é utilizado na terapia intensiva principalmente no controle da pressão intracraniana e não é recomendado como sedativo por conta dos efeitos amnésicos e também das suas atividades miocárdio-depressoras e vasodilatadoras, que consequentemente gera a taquicardia e hipotensão arterial¹⁰.

Etomidato

(0,3mg/kg): O etomidato é o agente de indução mais utilizado na emergência para a realização de procedimentos de curta duração, possivelmente pela estabilidade hemodinâmica associada a sua administração, no entanto, a supressão adrenocortical é relatada, mesmo depois de dose única, como mais pronunciada e indesejada em pacientes sépticos. Por conta disso, não é recomendado para utilização contínua^{10,13}.

Bloqueadores neuromusculares

Suxametônio (succinilcolina): Droga preferencial (68,6% dos casos de ISR) como bloqueador neuromuscular¹⁰. Geralmente ele é facilmente disponível e confiável. Utilizando a dose completa (1-2mg/kg) produz fasciculações, paralisia e excelentes condições de intubação no tempo de uma circulação (15-45 segundos).

Efeitos adversos são bem reconhecidos, embora incomuns. Mialgia é o mais comum, mas podem ocorrer bradicardia, parada cardíaca induzida por hipercalemia, anafilaxia e desencadeamento de hipertermia maligna^{11,13}.

Rocurônio

É um agente alternativo. Em altas doses, o relaxamento profundo é obtido em 45-60 segundos. Uma desvantagem é a ausência de fasciculações, assim outros métodos para assegurar paralisia laríngea adequada devem ser utilizados. Anafilaxia continua sendo uma possibilidade, mas o risco de mialgia, hipercalemia e hipertermia maligna é evitado.

Um benefício adicional do rocurônio é a existência de um agente de reversão específico. Sugammadex se liga avidamente ao rocurônio, deixando-o indisponível para se ligar à junção neuromuscular e revertendo seu efeito. Isso é útil para reversão eletiva antes da extubação e também para restaurar a função neuromuscular rapidamente se exigido pelo plano de via aérea difícil¹¹.

Adjuvantes farmacológicos

Opioides são comumente usados: **fentanil** (1-2mcg/kg), **alfentanil** (10-15mcg/kg) ou remifentanil (0,5-1 mcg/kg). Todos de ação rápida suficiente para ISR.

Fentanil:

Opioide de escolha dos anestesistas (83%) na ISR¹⁰. Trata-se de um opióide sintético, agonista de receptor opioide, cuja potência analgésica é de 80-100 vezes superior à morfina e dez vezes mais potente que a meperidina¹².

Em doses anestésicas raramente produz depressão cardiovascular. Em doses elevadas pode causar rigidez muscular. Com administração de doses repetidamente, o fármaco pode acumular no organismo, podendo causar depressão respiratória. É metabolizado principalmente pelo fígado e sua excreção se dá pela urina e fezes¹².

Lidocaína:

A lidocaína deve ser avaliada atentamente quando utilizada em combinação com fármacos que atingem as isoenzimas CYP. Como a lidocaína é um medicamento de elevada extração, os fármacos que reduzem o fluxo sanguíneo hepático (β -bloqueadores) podem necessitar de monitorização e mudanças na dose de lidocaína.

O mecanismo de ação no sistema nervoso central (SNC) se expressa em sedação, nistagmo, fala enrolada, confusão, agitação, convulsões e parestesia, que na maioria das vezes restringe o tempo de infusão¹⁴.

Além da classe e da combinação de drogas empregadas, outros pontos acerca da sedação empregada nesses doentes têm sido foco de discussões, como o grau de sedação, o tempo de permanência nesse estado (ininterrupto ou não) e o emprego de protocolos padronizados^{4, 15, 16 e 17}.

Pacientes que precisaram ser intubados e encontravam-se em ventilação mecânica invasiva (VMI) eram mantidos, antigamente, em sedação profunda. Contudo, atualmente, tal sedação é mantida preferentemente de forma superficial, pois, junto a outros novos métodos de sedação, foi possível melhorar a interação paciente e ambiente, melhorando a adesão a tipos de VMI mais fisiológicas, junto à melhora da incidência de complicações, como pneumonia, e da mortalidade, e a antecipação da saída do doente da VMI¹⁵.

A sedação é um método de extrema importância no tratamento de pacientes graves, e, principalmente aos que necessitam de ventilação mecânica. Mas um nível alto de sedação pode ocasionar complicações no estado de saúde do paciente, podendo haver alterações na memória, *delirium* e até mesmo aumentar seu nível de mortalidade. A sedação é indicada para a redução do consumo de oxigênio, diminuição das taxas de ansiedade e principalmente como uma forma de cuidado para que o paciente não tenha memórias desagradáveis dos procedimentos realizados⁴.

O uso de estratégias de protocolo de sedação é essencial para que os efeitos prejudiciais à saúde sejam amenizados, fazendo com que o nível de sedação seja diminuído, assim como a interrupção diária

passa a ser utilizada. Os protocolos de sedação incluem um aumento nos dias livres de ventilação mecânica, assim alinhando também a um menor índice de internação hospitalar. O uso de protocolo por sua vez, permite com que o nível de sedação do paciente seja mais leve, fazendo com que os riscos à saúde sejam diminuídos. Mas precisamos estar cientes de que o uso dessas estratégias não é universal, assim não havendo o conhecimento de qual estratégia seria mais eficaz quando comparada a outra⁴.

A interrupção diária da sedação (IDS), faz com que haja a diminuição de estresse, ansiedade, além de fazer com que tenha uma sincronia entre o paciente e o ventilador. Outro principal objetivo da IDS é fazer com que diminua o tempo de internação do paciente na UTI, e também diminui o acúmulo de sedativos no metabolismo do paciente⁴.

A minimização da sedação é imperativa, levando-se em conta os efeitos deletérios da sedação excessiva. Protocolos de sedação e interrupção diária da sedação têm sido estudados há mais de 15 anos, mostrando benefícios em desfechos importantes e segurança quanto a eventos adversos, como extubação acidental, falha de extubação e desfechos psicológicos a longo prazo⁴.

Um estudo recente avaliou os principais impactos dessas estratégias, e foram divididos em dois grupos nos quais o primeiro foi composto por pacientes que receberam “cuidados usuais” e o segundo foi composto por pacientes submetidos à ventilação mecânica. Esse estudo teria por objetivo comparar os dois métodos propostos, além de avaliar os possíveis desfechos dos casos⁴.

Como conclusão inicial, os dados observacionais desses estudos, mostraram uma redução no tempo de ventilação mecânica, bem como a diminuição da taxa de mortalidade e o tempo de internação. Como resultados seguintes, a revisão sistemática indicou uma redução no tempo de UTI, internação hospitalar, bem com o uso das ambas estratégias de redução de sedação⁴.

Os protocolos de sedação associaram-se a um aumento do número de dias livres de ventilação mecânica (diferença média = 6,70 dias; IC95% 1,09 - 12,31 dias; $P^2 = 87,2\%$). Os protocolos de sedação associaram-se a uma menor duração da internação hospitalar (diferença média = -5,05 dias; IC 95% - 9,98 - -0,11 dias; $P^2 = 69\%$)⁴.

Contudo, podemos concluir que tanto a utilização de protocolos quanto a interrupção diária de sedativos necessitam ser adotados com o objetivo de restringir os efeitos mórbidos da sedação excessiva. No entanto, como podemos observar, os usos dessas mesmas estratégias não são universais, logo fazendo com que não haja um estudo completo comprovando a melhor eficácia em um dos métodos. Além do mais, os primeiros estudos mostraram uma preferência do seguimento do protocolo, pois o mesmo tem influência quanto à carga de trabalho das enfermeiras, fazendo com que haja a necessidade de um profissional a mais por paciente⁴.

Enquanto a aprovação do protocolo de sedação foi semelhante em médicos e enfermeiros, os enfermeiros aprovaram muito menos que os médicos a interrupção diária da sedação. Os enfermeiros consideraram que o protocolo de sedação era mais fácil de ser usado e permitia maior conforto para os pacientes⁴.

Sedação profunda vs Sedação leve

A sedação profunda é um meio utilizado principalmente em pacientes com um estado mais crítico, mas esse tipo de sedação ainda faz com que possa haver complicações no estado do paciente. A sedação leve é um procedimento que vem sendo cada vez mais utilizado nos tratamentos hospitalares, o mesmo demonstra maiores benefícios para a recuperação dos pacientes, tais como a diminuição no tempo VMI, a prevenção de complicações no tratamento, além da diminuição na taxa de mortalidade.

Um dos maiores benefícios na utilização da sedação seria o conforto que a mesma passa, fazendo com que o paciente não sinta dor. Um estudo foi realizado em 240 pacientes, dados quanto à idade, tempo de internação na UTI, presença de dor comportamental e/ou por autorrelato e escore RASS foram analisados. Foi notado que nenhum paciente declarou dor comportamental intensa, mas 161 dos 240 pacientes avaliados apresentaram: 93 (57,8%) sem dor; 59 (36,6%), dor leve; e 9 (5,6%), dor moderada¹⁷.

“Dos pacientes com sedação leve – 66 pacientes: 63,6% homens e 36,4% mulheres; 21,2% casos clínicos e 78,8% cirúrgicos; 80% tiveram alta, 12,1% óbito na UTI e 7,6% óbito no hospital. Idade média de 48,9 anos; tempo de internação médio 12,2 dias; dor comportamental média 3,5¹⁷.”

Dos pacientes com sedação moderada – 54 pacientes: 63% homens e 37% mulheres; 27,8% casos clínicos e 72,2% cirúrgicos; 40,7% tiveram alta, 42,6% óbito na UTI e 16,7% óbito no hospital. Idade média de 56,1 anos; tempo de internação médio 16,2 dias; dor comportamental média 3,3; dor autorrelato 0,9¹⁷.”

Dos pacientes com sedação profunda – 78 pacientes: 66,7% homens e 33,3% mulheres; 32% casos clínicos e 68% cirúrgicos; 10,3% tiveram alta, 84,3% óbito na UTI e 15,7% óbito no hospital. Idade média de 62,9 anos; tempo de internação médio 8,4 dias; dor comportamental média 3,1; dor autorrelato 0,5¹⁷.”

Levando em consideração os dados acima, referentes à pesquisa realizada, é notório que quanto maior for a intensidade de dor no paciente, maior será a tendência a óbito. Com isso, é patente que a sedação seja eficiente para o controle da dor, mas a mesma pode não ser o suficiente para trazer conforto aos pacientes. Outro dado que podemos levar também em consideração é a dificuldade de percepção da dor, tendo em vista que apenas 50% dos profissionais de saúde avaliam a dor do paciente. Assim, podemos concluir que o uso da sedação serve como um meio para aliviar a dor do paciente, mas a mesma pode não ser suficiente para trazer comodidade ao paciente.

Com o passar dos anos, houve mudanças no tratamento de pacientes que se encontravam em ventilação mecânica invasiva (VMI), nesse caso, a sedação profunda era utilizada como um dos meios de tratamento, mas atualmente a sedação é realizada de maneira superficial, fazendo assim com que aja uma melhora na incidência de complicações tais como a pneumonia e a mortalidade.

É evidente que em casos mais críticos seja utilizada a sedação profunda, mas foi notório nos últimos estudos acerca desse mesmo tipo de sedação, que o grau de sedação acaba influenciando diretamente no

tempo de VMI e de internação do paciente. Com isso, a interrupção diária foi vista como um meio positivo para que diminua as complicações que poderiam ser ocasionadas nos pacientes¹⁵.

É notório que em casos mais críticos a sedação profunda seja um meio viável para auxílio no tratamento do paciente, mas o uso de uma dosagem excessiva de sedativos faz com que haja desfechos negativos na situação do paciente, tais como: aumento do tempo em ventilação mecânica, *delirium*, alterações de memória, e maior mortalidade a curto e longo prazos⁴.

Um outro estudo foi realizado com 204 pacientes, sendo 168 submetidos à sedação profunda e 36 à leve. Contudo ocorreram 28 eventos adversos naqueles que se encontravam com sedação profunda, e 13 em leve, das quais foram evidenciadas lesão por pressão. Dos que estavam em sedação profunda, 91 (54,2%) não foi realizado a IDS, e em sedação leve, 16 (44,5%), ou seja, em aproximadamente metade dos pacientes a administração de sedo-analgésicos não foi interrompida diariamente¹⁶.

Como resultado, a lesão por pressão LP foi o evento que mais ocorreu durante o estudo, principalmente nos pacientes que se encontravam em sedação leve, porém, a LP foi um evento que estava associado à assistência da enfermagem, e não em relação ao nível de sedação no qual o paciente se encontrava.

Contudo, podemos concluir que a sedação leve vem trazendo maiores benefícios aos pacientes, além de diminuir os riscos de mortalidade que poderiam ser ocasionados. A sedação profunda, apesar de ser útil no tratamento de pacientes com um estado mais crítico, ainda faz com que a recuperação e os níveis de mortalidade sejam maiores, assim dificultando a recuperação do paciente além de mantê-lo por mais tempo hospitalizado.

CONCLUSÃO

Verificou-se os benefícios quanto ao tipo de sedação que o paciente é submetido. Dessa forma foi notória que a duração no tempo de permanência na UTI em pacientes com sedação moderada foi maior em relação aos pacientes com sedação leve. Quanto à dor do paciente sedado, constatou-se que foi possível controlar a intensidade, mas não de suprimi-la.

Nesse contexto, observou-se que em pacientes com sedação leve houve um número maior de eventos adversos após a interrupção diária da sedação. A consequência mais importante é a lesão por pressão, que apesar de ser a mais notificada não está relacionada ao desligamento da sedação, mas sim aos cuidados da enfermagem. Logo, constatou-se que não houve relação entre o tipo de sedação e o evento adverso nos internados da UTI.

No que diz respeito aos protocolos de sedação e formas de interrupção diária de sedação, ambos almejam níveis mais leves de sedação. Notou-se que o uso de protocolos e escalas de avaliação como um padrão de atendimento, são necessários para esquivar-se do uso excessivo de sedativos, o que gera um acréscimo no tempo de uso do suporte ventilatório mecânico, além de menor incidência de *delirium* e abstinência, bem a extubação traqueal acidental. Observou-se que o uso do protocolo, além de seguro e viável, possibilita redução do tempo de sedação profunda, não comprometendo o estado de agitação do paciente.

Quanto aos fármacos utilizados no processo de sedação, verificou-se que o Midazolam e o Propofol são utilizados para tratamentos de curta duração para a ansiedade, e que apesar de um custo elevado apresenta um despertar mais rápido. Enquanto nos tratamentos longos o fármaco mais recomendado é o Lorazepam.

Dentre as contraindicações na sedação, o Etomidato é um indutor anestésico de baixa eficiência depressora sobre o sistema cardiovascular além de efeito supressor no córtex adrenal. A Cetamina pode gerar aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e da pressão intracraniana. Os barbitúricos, não são indicados por não apresentarem efeitos amnésicos e deprimir a atividade miocárdica e promover vasodilatação, resultando em taquicardia e hipotensão.

Notou-se que o uso de Dexmedetomidina, apesar de seu alto custo, propicia uma diminuição do tempo de internação e intubação, além de menor a depressão respiratória, logo, um menor custo a longo prazo. A associação de Clonidina com Benzodiazepínicos torna mais eficientes os efeitos de sedação e promove uma melhor estabilidade cardiovascular. A Dexmedetomidina e a Clonidina expressaram uma maior efetividade e segurança na sedação.

Em virtude do que foi descrito é de suma importância selecionar os medicamentos adequadamente e promover medidas de intervenção que visem a criação de um protocolo de atendimento padronizado, com o intuito de evitar sedações excessivas e reduzir desta forma o tempo de internação dos pacientes na UTI.

REFERÊNCIAS

1. Benseñor, FEM; Cicarelli, DD. Sedação e analgesia em terapia intensiva. Rev Bras Anesthesiol. Outubro 2003. v.53 n.5: 680-693.
2. Santos KD, Martins IC, Gonçalves FAF. Caracterização da sedação e analgesia em Unidade de Terapia Intensiva: estudo observacional. Online braz j nurs. Jun 2016; 15 (2):157-166, 1676-4285.
3. Rodrigues JGR, Amaral JLG. Experiência clínica com o uso de sedativos em terapia intensiva: estudo retrospectivo. Rev. Bras. Anesthesiol. 2002 Nov; 52(6): 747-755.
4. Nassar JAP, Park M. Protocolos de sedação versus interrupção diária de sedação: uma revisão sistemática e metanálise. Rev. bras. ter. intensiva. 2016 Dec; 28(4): 444-451.
5. Censo Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), 2016. Acesso em 17 maio 2019. Disponível em: http://www.amib.com.br/pdf/Analise_de_Dados_v4_1.20.1095_AMIB_Atualizado_by_AM_24Fev17_TemplateAMIB.pdf.
6. Políticas Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Anestesia e Sedação, 2015. Acesso em 17 maio 2019. Disponível em: <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Pol%C3%ADtica%20de%20Anestesia%20e%20Seda%C3%A7%C3%A3o%20e%20anexo.pdf>
7. Motta ELM, Delgado Artur Figueiredo, CWB. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. Rev. Assoc. Med. Bras. 2016 Sep; 62(6): 602-609

8. Sakata RK. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. Rev. Bras. Anesthesiol. 2010 Dec; 60(6): 653-658.
9. Bezerra LGM. Intubação acordado no paciente com via aérea difícil prevista. 2018. 29 f. Trabalho de Conclusão de Residência Médica (Residência Médica em Anestesiologia) – Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, 2018.
10. Guirro UBP, Martins CR, Munechika M. Avaliação da técnica de indução em sequência rápida dos anesthesiologistas de um hospital universitário. Rev. Bras. Anesthesiol. 2012 Junho; 62(3): 340-345.
11. Will R, Louise E. Indução em Sequência Rápida, tutorial 331. Maio, 2016. Acesso em 20 maio 2019. Disponível em: <http://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2016/07/331-Indu%C3%A7%C3%A3o-de-Sequ%C3%Aancia-R%C3%A1pida.pdf>.
12. Carmo TG. Vantagens e Desvantagens do uso de Dexmedetomidina na sedação em Unidade de Terapia Intensiva. Revista Saúde e Desenvolvimento. Jan/mar 2017. Vol. 11 n.6. 2316-2864.
13. FALCÃO, Luiz Fernando dos Reis. Farmacologia aplicada em medicina intensiva, Cap. 7 p. 80-81.
14. WHALEN, Karen. Farmacologia ilustrada 6ª ed. Porto Alegre ArtMed 2016. P. 274
15. Barbosa, TP. Sedação em unidade de terapia intensiva: associação entre interrupção diária, eventos adversos e mortalidade. 69 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2017.
16. Barbosa TP, Beccaria LM, Silva DC, Bastos Alessandra Soler. Association between sedation and adverse events in intensive care patients. Acta paul. enferm. 2018 Mar; 31(2): 194-200.
17. Silva DC, Barbosa TP, Bastos AS, Beccaria LM. Associação entre intensidades de dor e sedação em pacientes de terapia intensiva. Acta paul. enferm. May 2017; 30(3): 240-246.

AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO EM MULHERES

INCREASE IN THE INCIDENCE OF LUNG CANCER IN WOMEN

Maria Carolina B. Mendonça¹

Maria Clara A. Marques¹

Mariana F. dos Santos¹

Mariana B. Hespanhol¹

Mariana Martha C. de Oliveira¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Carlos P. Nunes²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é, atualmente, o tumor maligno com a maior taxa de mortalidade mundial no homem e o segundo na mulher. Apesar da maior ocorrência no sexo masculino, a incidência nessa população se estabilizou ou diminuiu, enquanto nas mulheres vem aumentando significativamente nos últimos anos.

Objetivo: O presente relatório de pesquisa tem como finalidade, por meio de revisão literária sobre o assunto, relatar o aumento significativo da incidência de câncer de pulmão no sexo feminino.

Métodos: Foram pesquisados os artigos nas plataformas PubMed, SciELO e BVS, sendo encontrados, ao todo, 44 artigos. Foram escolhidos para este trabalho, os artigos dos últimos cinco anos, que relatavam o atual aumento na incidência do câncer de pulmão nas mulheres, totalizando dez artigos selecionados.

Conclusão: o câncer de pulmão ainda é o segundo mais frequente no sexo feminino, ficando atrás somente do câncer de mama, enquanto é o primeiro no sexo masculino, mas essa epidemiologia tem variado nas últimas décadas, o que pode acarretar em transformação nas medidas preventivas e terapêuticas.

Descritores: Câncer; Pulmão; Mulheres; Epidemiologia; Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is currently the malignant tumor with the highest worldwide mortality rate in men and the second in women. Despite the greater occurrence in males, the incidence in this population has stabilized or decreased, while in women it has been increasing significantly in recent years.

Objective: This research report aims, through a literature review on the subject, to report the significant increase in the incidence of female lung cancer.

Methods: The articles on the Pubmed, Scielo and VHL platforms were searched, and 44 articles were found. The articles of the last 5 years, which reported the current increase in the incidence of lung cancer in women, totaling 10 selected articles were selected for this study.

Conclusion: lung cancer is still the second most frequent in females, being behind only breast cancer, while it is the first in males, but this epidemiology has varied in the last decades, which can lead to a transformation in preventive measures and therapeutic.

Keywords: Cancer; Lungs; Women; Epidemiology; Brazil.

INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial e o de pulmão é a causa mais comum de mortes relacionadas a neoplasias. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência de câncer de pulmão está em crescimento no Brasil, sendo a principal causa de morte entre homens e a segunda entre as mulheres.

Estudos revelam que a epidemiologia do câncer de pulmão sofreu mudanças significativas nos últimos anos, revelando o aumento na população feminina e declínio nos homens¹. Essa neoplasia tem como principal fator de risco o tabagismo², já que possui substâncias cancerígenas. Dessa forma, ele se torna fator de risco para câncer em outras regiões como a traqueia e os brônquios, aumentando, também o risco para doenças cardiovasculares³.

No entanto, o surgimento do câncer depende da intensidade e da duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer⁴. Além do cigarro, existem outros fatores que influenciam no processo de carcinogênese pulmonar nas mulheres, como as alterações genéticas, hormonais e fisiológicas, bem como a interação desses⁵.

Como justificativa para a confecção desse trabalho, está o aumento do câncer de pulmão em mulheres e, por isso, a busca por condições que possam reduzir os riscos relacionados à patologia em questão.

OBJETIVOS

Primário: Evidenciar o aumento da incidência de câncer de pulmão no sexo feminino.

Secundário: Verificar se a mudança epidemiológica contribuirá para a aplicação das medidas preventivas e terapêuticas.

MÉTODOS

Foram pesquisados artigos nas plataformas PubMed, SciELO e BVS, sendo encontrados ao todo 44 artigos. Foram escolhidos para este trabalho, os artigos dos últimos cinco anos, que relatavam o atual aumento na incidência do câncer de pulmão nas mulheres, totalizando dez artigos selecionados.

DESENVOLVIMENTO

O câncer é um problema de saúde pública mundial e ocupa o segundo lugar em mortalidade⁵, sendo o câncer de pulmão a causa mais comum de mortes relacionadas a neoplasias⁶. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência de câncer de pulmão está em crescimento no Brasil⁷, numa taxa de cerca de 2,0% ao ano, diferindo dos países desenvolvidos, que vêm diminuindo sua incidência⁵ desde 1990². No Brasil, o câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer entre homens e o segundo entre as mulheres e, apesar disso⁵, há incremento da variação relativa da mortalidade nas mulheres⁷.

As previsões de mortalidade de câncer para o ano de 2017 na América Latina, exceto na Colômbia e no México, estão aumentando em todos os outros países. Além disso, o câncer de pulmão tem apresentado

tendência ao aumento em mulheres, enquanto os homens obtiveram declínio¹. Ou seja, pode-se observar que houve mudanças significativas na epidemiologia do câncer de pulmão, além do fato da população feminina ter apresentado queda nas taxas de câncer de estômago (-38,9%), colo do útero (-33,9%), em contrapartida com o aumento para câncer de pulmão (+20,7%)³.

A principal causa do câncer de pulmão é o tabagismo², e estima-se que o tabaco esteja relacionado à 71% das mortes por câncer de pulmão, logo a incidência de mortalidade está altamente ligada à prevalência de fumantes⁷. O risco atribuível de fumar como agente causador de câncer de pulmão é maior que 90,0%.⁵ O tabaco, além de possuir substâncias cancerígenas, predispondo a diferentes tipos de câncer como de pulmão, traqueia e brônquios, também leva ao aumento de doenças cardiovasculares, tendo o risco relação direta com o tempo de duração do tabagismo e o número de cigarros fumados por dia⁷.

A maior parte dos tabagistas apresenta o antígeno carcinoembrionário elevado no sangue, permitindo que esses e outros marcadores tumorais sejam detectados antes do desenvolvimento do tumor, com o objetivo de garantir intervenção precoce e, com isso, evitar invasão tumoral e metástase, pois esses marcadores têm aplicação tanto diagnóstica quanto terapêutica, tendo como alvo o comportamento biológico do tumor e a interrupção do seu ciclo celular⁴.

Os tipos histológicos diferem quanto ao gênero, sendo o carcinoma espinocelular mais comum em homens que em mulheres, enquanto o oposto foi encontrado para o adenocarcinoma⁶. Além disso, também há diferenças quanto ao grau de invasão tumoral, classificação linfonodal e estadiamento⁶. Também é importante ressaltar que as taxas de mortalidade por câncer de pulmão aumentam de acordo com a idade⁵.

Após implementação de programas governamentais com ações educativas, preventivas e regulatórias de controle ao fumo, houve declínio da prevalência de fumantes, projetada para 11% até o ano de 2020. A preocupação está a cerca das mulheres, visto que em alguns locais do Brasil, as mulheres têm fumado mais que os homens².

Apesar das evidências de que a prevalência do tabagismo vem diminuindo desde implementação de legislações mais rígidas e de campanhas antifumo, essa queda é mais lenta em mulheres. Logo, a população feminina é a que mais necessita de atenção em ações promovidas pelo governo⁷.

A diminuição na incidência de câncer de pulmão de células escamosas no Brasil também é decorrente do aumento de cigarros com baixo teor de alcatrão e filtro⁶. Isso se deve à impossibilidade dos filtros de expelir partículas pequenas e ao fato de que o fumante tende a aumentar o tempo de inspiração para compensar a menor quantidade de fumaça que passa pelo filtro⁶. A consequência imediata é a maior deposição dos carcinógenos menores na periferia, o local mais comum para o adenocarcinoma⁶. Além disso, é importante ressaltar que fumantes de cigarros com filtro têm menor risco de desenvolver carcinoma de células escamosas do que os fumantes de cigarros não filtrados, embora o risco de adenocarcinoma não tenha sido diferente entre os dois grupos⁶.

O surgimento do câncer depende da intensidade e da duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer⁴. Além do tabagismo, outros fatores influenciam no processo de carcinogênese pulmonar nas mulheres, como alterações genéticas, hormonais e fisiológicas e a interação desses⁵. Ademais, até a poluição ambiental participa da etiologia da doença, mas com risco substancialmente menor⁵.

O fator limitante entre diretrizes internacionais e os recursos públicos nacionais disponíveis impossibilitam a realização de medidas diagnósticas e preventivas importantes que poderiam contribuir com a diminuição da incidência de câncer de pulmão, tanto nos homens, como nas mulheres². Isso se dá pela diferença de tecnologia para métodos diagnósticos e de estadiamento, fármacos disponíveis e instalações de suporte clínico entre os centros oncológicos do Brasil². Contrastando com esse cenário diverso, grandes instituições privadas e hospitais universitários dispõem de tecnologia maciça e opções de tratamento de nova geração². Isso ressalta a relevância de medidas de saúde pública na proteção da vida e na redução de mortes evitáveis, como no caso de câncer de pulmão⁵.

RESULTADOS

O câncer é considerado a segunda maior causa de óbitos relacionados a doenças não transmissíveis no país⁶. As taxas de letalidade das diversas formas de câncer existentes são variáveis, porém o câncer de pulmão é o principal responsável pela morte de pacientes com câncer em todo o mundo, seja em regiões desenvolvidas ou em desenvolvimento⁸. É atribuída a 1,6 milhões de mortes por ano de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁶.

Diferente do que acontece com outros tipos de câncer, sabe-se que o câncer de pulmão tem uma de suas causas conhecida, o tabagismo⁹. Apesar de mulheres serem 20% dos fumantes no mundo, a queda do número de tabagistas no sexo feminino é menos acentuada comparada ao sexo masculino desde 1980, fato que pode ser associado a fatores físicos, nicotina e hormônios femininos, e fatores emocionais⁹. Assim, o aumento do tabagismo entre mulheres pode explicar o aumento de mortalidade nessa população decorrente desse tipo de câncer¹⁰.

As taxas de câncer de pulmão continuam a crescer no Brasil, contrastando com a redução de países desenvolvidos a partir de 1990². Para população feminina a tendência da taxa de mortalidade aumentou de 3,0/100.000 para 5,4/100.000 de 1979 a 2004². A mortalidade do câncer de pulmão entre homens ainda é maior, todavia há incremento da variação relativa da mortalidade nas mulheres².

O Hospital São Lucas, Porto Alegre, realizou estudo retrospectivo com 1.030 pacientes câncer de pulmão de células não pequenas entre os anos de 1986 e 2015, realizado em três períodos (1986-1995, 1996-2005 e 2006-2015)⁶. Constatou-se que a maioria eram homens (64,5%), e carcinoma de células escamosas (40,6%) e adenocarcinoma (44,5%) foram as principais classes histológicas⁶. Observou-se que a proporção de mulheres aumentou de 26,6% no primeiro período para 44,1% no terceiro⁶. E, a proporção de pacientes com carcinoma de células escamosas diminuiu de 49,6% para 34,8% no total do primeiro ao terceiro período⁶. Entre os pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas deste estudo, mulheres com adenocarcinoma representaram 11,9% no primeiro período e 24,0% no terceiro período⁶.

Ademais, em São Paulo entre os anos 2000 e 2012, um hospital terciário de referência realizou uma coorte retrospectiva em 790 pacientes (62,4% homens) com câncer de pulmão de células não pequenas, com seguinte divisão etária: 165 (com < 55 anos), 423 (≥ 55 e < 72 anos) e 202 (≥ 72 anos)¹⁰. Sendo o adenocarcinoma o tipo mais comum em < 72 anos¹⁰. Apesar de o câncer de pulmão de células não pequenas prevalecer como sendo mais comum entre homens, houve acréscimo de sua proporção em mulheres < 55 anos¹⁰.

Um estudo epidemiológico transversal com 35.018 pacientes de registros do Instituto Nacional de Câncer e Fundação de Câncer de São Paulo, entre 2000 e 2011, demonstrou um desvio epidemiológico com aumento do número de câncer de pulmão em mulheres e do tipo histológico de câncer de pulmão de células não pequenas a partir de 2003⁸. Aumentou-se o percentual de adenocarcinoma (43,3%) sobre o carcinoma de células escamosas (36,5%), fato atribuído ao uso de filtro nos cigarros⁸.

CONCLUSÃO

É possível estabelecer que o câncer de pulmão é patologia que possui grande incidência e prevalência no país, independente do gênero. No entanto, é de suma importância que sejam tomadas medidas preventivas e diagnósticas visando o sexo feminino que apresenta uma curva crescente em relação à doença.

Ainda que os cigarros tenham sido modificados com o tempo, acrescentando filtro e diminuindo o teor de alcatrão, ele continua sendo o principal fator de risco para esse tipo de câncer, como já é de conhecimento de grande parte da sociedade, tendo relação direta com o número de mortes. Apenas o tabaco aumenta as chances de desenvolver a doença em 90%, porém para uma avaliação mais precisa é levado em consideração o número de cigarros fumados por dia pelo paciente e o período em que se tornou fumante.

Embora o governo tenha implementado ações educativas, preventivas e regulatórias e tenha obtido um sucesso considerável na redução no número de fumantes, o sexo feminino continua preocupando as autoridades por apresentarem uma queda mais lenta e, em algumas regiões do Brasil, as mulheres fumarem mais que os homens. A preocupação aumenta, pois, a influência hormonal, as alterações genéticas e as fisiológicas influenciam diretamente no processo de carcinogênese.

O que de fato impressiona a situação da saúde pública no Brasil é a falta de recursos disponíveis para campanhas antifumo, pois, desta maneira, o Estado não teria os imensos gastos com internação e tratamento. Além disso, a promoção de medidas diagnósticas precoces para a realização do estadiamento diminuiria o alto número de mortes pelo câncer de pulmão, em ambos os sexos, mas, principalmente, nas mulheres.

REFERÊNCIAS

1. Carioli G, Vecchia CL, Bertuccio P, Rodriguez T. et al. Cancer mortality predictions for 2017 in Latin America, *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 9, September 2017, Pages 2286–2297.

2. de Sá VK, Coelho JC, Capelozzi VL, de Azevedo SJ. Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *LungCancer* (Auckl). 2016;7:141–148. Published 2016 Nov 14.
3. Ribeiro MG, Bustamante T, Teixeira MT, Corrêa CSL, Abreu DMX. et al. Magnitude and variation of the burden of cancer mortality in Brazil and Federation Units, 1990 and 2015. *Rev. bras. epidemiol.* [Internet]. 2017 May [cited 2019 May 17]; 20(Suppl 1): 102-115.
4. Pacheco FA, Paschoal MEM, Carvalho MGC. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica. *J Pneumol* 28(3) – mai-jun de 2002.
5. Malta DC, Abreu DM, Moura Ld, Lana GC, Azevedo G, França E. Trends in corrected lung cancer mortality rates in Brazil and regions. *Rev. Saúde Pública.*; 50:33. 2016.
6. Tsukazan MTR, Vigo Á, Silva VDD, Barrios CH, José Rios, Pinto JAF. Câncer de pulmão: mudanças na histologia, gênero e idade nos últimos 30 anos no Brasil. *J Bras. Pneumol.* 2017; 43 (5): 363–367.
7. Piassi JBS, Corrêa RA, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA et al. Mortality and disability from tobacco-related diseases in Brazil, 1990 to 2015. *Rev. bras. epidemiol.* 2017 May; 20(Suppl 1): 75-89.
8. Costa G. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. *Lung Cancer*, Volume 97, 66 - 72
9. Fitzmaurice C, Dicker D, et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013 [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2015 Aug;1(5):690. Jonas, Jost [corrected to Jonas, Jost B]; Tillman, Taavi [corrected to Tillmann, Taavi]. *JAMA Oncol.* 2015.
10. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. *J BrasPneumol.* 2017;43(6):431–436.

SÍNDROME DE MIRIZZI: REVISÃO E ABORDAGEM

MIRIZZI'S SYNDROME: REVIEW AND APPROACH

Matheus Haine¹

Matheus Napoleão¹

Maxwell Vieira¹

Nayara Martins¹

Nayara Timóteo¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Carlos P. Nunes²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A temática abordada busca revisar as atualidades referentes à Síndrome de Mirizzi, visto que esta é uma das possíveis consequências da colelitíase, o que justifica a crescente preocupação sobre esse tema.

Objetivo: Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é revisar a fisiopatologia da Síndrome de Mirizzi, conhecer sua definição, diagnóstico e o tratamento.

Métodos: Foram consultados artigos científicos selecionados através da busca do banco de dados PubMed, Scielo e DeCS.

Desenvolvimento: A Síndrome de Mirizzi é uma das possíveis complicações da fisiopatologia da colelitíase; nesse processo estão envolvidos mecanismos biomecânicos e processos biomoleculares, nos quais resultam em compressão extrínseca do ducto biliar, caracterizando então a síndrome.

Conclusão: É de suma importância que os profissionais de saúde reconheçam os sintomas e façam o diagnóstico precoce da Síndrome de Mirizzi para evitar possíveis complicações ou tratá-las para melhorar a qualidade do paciente.

Descritores: Mirizzi; CPRE; Síndrome de Mirizzi; Conduta Mirizzi.

ABSTRACT

Introduction: The topic addressed sought to review the presentations regarding Mirizzi Syndrome, since this is one of the possible consequences of cholelithiasis, which justifies the growing concern about this issue.

Objective: In this context, the objective of this study is to review the pathophysiology of Mirizzi Syndrome, to know its definition, diagnosis and treatment.

Methods: We consulted selected scientific articles through the search of the database PubMed, Scielo and DeCS.

Development: Mirizzi syndrome is one of the possible complications of the pathophysiology of cholelithiasis; in this process are involved biomechanical mechanisms and biomolecular processes, in which they result in extrinsic compression of the bile duct, characterizing the syndrome.

Conclusion: It is of utmost importance that healthcare professionals recognize the symptoms and make the early diagnosis of the Mirizzi Syndrome to avoid complications to improve the patient's quality of life.

Keywords: Mirizzi; ERCP; Mirizzi Syndrome; Mirizzi Conduct.

INTRODUÇÃO

Síndrome de Mirizzi, conhecida como síndrome de compressão biliar extrínseca, é uma complicação rara de colecistite e colelitíase crônica secundária à obliteração do infundíbulo da vesícula biliar (bolsa de Hartmann), ou ducto cístico, causada pelo impacto de um ou mais cálculos nessas estruturas anatômicas. Causa compressão do ducto biliar adjacente, resultando em obstrução parcial ou completa do ducto hepático comum e, finalmente, desencadeando disfunção hepática. É acompanhada por inflamação da vesícula biliar e, em alguns casos, fístula colecisto-coledociana pode estar presente.¹⁵

Ocorre aproximadamente em 0,05 a 4% dos pacientes portadores de colelitíase. Possui prevalência em mulheres com idade entre 21 e 90 anos, provavelmente um reflexo da preponderância de litíase biliar neste grupo, e é complicação de colecistolitíase de longa data.³

A critério diagnóstico, a ultrassonografia evidencia cálculo biliar fora do ducto hepático. A radiografia simples é importante como forma de demonstrar níveis hidroaéreos consistentes com uma pequena obstrução do intestino, embora o cálculo possa não ser identificado. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) permite a visualização dos ductos biliares extra-hepáticos, ou a colangiografia transsepática percutânea (CTP), ou a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) demonstram habitualmente a compressão extrínseca característica do colédoco. A cirurgia consiste em remover o ducto cístico, a vesícula biliar enferma e o cálculo impactado. O tratamento endoscópico é eficaz e também pode ser usado como uma medida temporária ou tratamento definitivo em candidatos com risco cirúrgico inadequado.^{4,6,9}

Representa uma doença desafiadora para o cirurgião biliar, além de seu difícil diagnóstico, a síndrome é muitas vezes confundida com câncer de vesícula biliar, pois quando o processo inflamatório associado é predominante, este mimetiza uma estenose neoplásica na RM-colangiografia, além de já ser considerada uma condição pré-cancerosa; também é de difícil tratamento, e risco aumentado de lesão do ducto biliar durante a colecistectomia devido às dificuldades anatômicas durante a dissecação do triângulo de Calot.⁷

OBJETIVOS

Primário: Revisar as atualizações sobre a Síndrome de Mirizzi.

Secundários: Buscar nas bases de dados eletrônicas a definição, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da Síndrome de Mirizzi.

MÉTODOS

A fim de compreendermos a questão fizemos buscas em duas bases de dados, PubMed e SciELO, com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BVS. Os descritores encontrados foram: Síndrome de Mirizzi, Conduta e Abordagem Cirúrgica na Síndrome de Mirizzi, CPRE, tanto na língua inglesa, como na portuguesa. No total foram encontrados 103 artigos, sendo 92 na base de dados PubMed e 11 na SciELO.

Assim, foi necessário adotar alguns critérios de exclusão e inclusão de artigos no estudo: idade do estudo menor que 15 anos, uma vez que existem poucas fontes atuais, maior especificidade quanto ao assunto e maior nível de evidência científica, sendo excluídos aqueles que não contemplavam as hipóteses construídas. Dessa maneira, ao todo selecionamos 15 artigos científicos, sendo estes analisados a fim de facilitar a compreensão e apreensão dos conteúdos importantes, com o intuito de demonstrar as atualizações na Síndrome de Mirizzi.

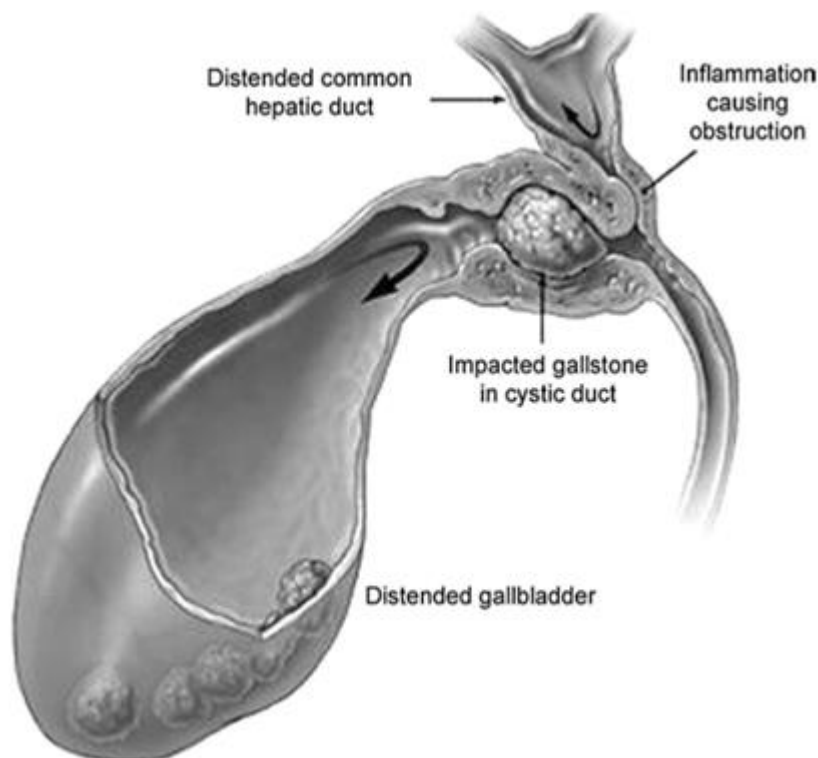
DESENVOLVIMENTO

Esta síndrome é uma complicação incomum da doença crônica do cálculo biliar.¹⁶

Os cálculos biliares são geralmente formados a partir de bile em estase, podem precipitar como lamelas e posteriormente se transformar em pedras. A causa mais comum de colelitíase é a partir da precipitação de colesterol que forma subsequentemente em pedras de colesterol. A segunda forma de cálculos biliares são os cálculos biliares pigmentados, resultado do aumento da destruição de células vermelhas do sangue no sistema intravascular causando o aumento das concentrações de bilirrubina, que, subsequentemente, se armazenados na biliar, normalmente pretos. O terceiro tipo de cálculos biliares são as pedras pigmentadas mistas, combinação de substratos de cálcio, tais como carbonato de cálcio ou fosfato de cálcio, colesterol e biliar. O quarto tipo é composto principalmente de cálcio e normalmente encontrados em pacientes com hipercalcemia.²

A maioria dos cálculos biliares são assintomáticos, a prevalência aumenta à medida que uma pessoa envelhece. A obesidade aumenta a probabilidade de cálculos biliares, especialmente em mulheres devido ao aumento da secreção biliar do colesterol. Por outro lado, os pacientes com perda de peso drástica ou jejum tem uma chance maior de cálculos biliares secundários à estase biliar. Além disso, há também uma associação hormonal com cálculos biliares, o estrogênio tem sido mostrado para resultar em um aumento do colesterol biliar, bem como uma diminuição da contratilidade da vesícula biliar. As pessoas com doenças crônicas tais como diabetes também tem um aumento na formação de cálculos biliares, bem como a redução da contratilidade da parede da vesícula biliar devido à neuropatia.²

Fisiopatologicamente, essa condição envolve a compressão extrínseca do ducto biliar por pressão aplicada indiretamente por um cálculo impactado no infundíbulo ou colo da vesícula biliar. O processo inflamatório favorece a formação de aderências, fundindo suas paredes com tecido inflamatório edematoso que eventualmente se tornará fibrótico para as estruturas vizinhas; mais frequentemente o ducto biliar comum, duodeno e cólon.^{2, 15, 16}

Figura 1 – Cálculo biliar impactado no ducto cístico

Fonte: Pablo Luis Mirizzi: O Homem Atrás Da Síndrome, N. L Eopardi E G Uy J. M Addern, Departamento De Cirurgia Da Universidade De Adelaide, The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, Austrália Do Sul, Austrália. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2007.04325.x ¹

A classificação e caracterização da síndrome de Mirizzi permaneceu inalterada até 1982 quando McSherry et al., com base em seus resultados e dados de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, descobriram que a pressão constante de dentro (do ducto) poderia criar uma comunicação fistulosa entre a vesícula biliar e o ducto biliar. Eles, portanto, dividiram a Síndrome de Mirizzi em dois grupos: do Tipo I foi caracterizado por simples compressão do canal hepático comum, enquanto que o Tipo II foi definido pela presença de uma fístula colecistocoleodociana. Em 1989, Csendes et al. expandiram esta classificação em quatro classes ou graus da síndrome. Tipo I: obstrução extrínseca do ducto hepático comum, cálculos geralmente impactados no ducto cístico ou no infundíbulo da vesícula; Tipo II: Presença de fístula colecistobiliar com 1/3 do diâmetro da circunferência do ducto hepático comum; Tipo III: Presença de fístula colecistobiliar com mais de 2/3 do diâmetro da circunferência do ducto hepático comum; Tipo IV: Presença de fístula colecistobiliar que envolve toda a circunferência do ducto hepático comum. Atualmente, está sendo incluída a fístula colecistoentérica como complicação (Tipo V).^{1,3,10}

Em 2018, foi publicado um artigo de revisão onde foram reexaminados os prontuários clínicos, a análise laboratorial e cirúrgica, bem como o pós-operatório imediato e tardio, e achados no exame patológico de 18 pacientes com síndrome de Mirizzi, tratados nos anos de 2012 a 2016, foram constatados que a sintomatologia mais presente foi de dor em cólica, geralmente em quadrante superior direito que irradia a ponta da escápula direita, associada com a ingestão de alimentos gordurosos. Podem se associar também náuseas, vômitos, colúria, prurido, hepatomegalia e, menos frequentemente, pancreatite aguda, perfuração

da vesícula biliar e perda ponderal. O exame físico clássico irá demonstrar dor abdominal superior direito com palpação profunda (sinal de Murphy).^{2,3,7}

A compressão constante do cálculo, associado à inflamação das estruturas envolvidas, pode resultar em fístula entre o infundíbulo da vesícula ou o ducto cístico e a via biliar extra-hepática. Na fístula colecistobiliar, o cálculo pode migrar para a via biliar principal, enquanto que na fístula colecistoentérica o paciente pode apresentar obstrução intestinal denominada íleo biliar. Ademais, existe um risco aumentado de desenvolver câncer de vesícula biliar com síndrome de Mirizzi, devido à irritação persistente e recorrente da área e estase biliar crônica. De 5% a 28% dos pacientes com a síndrome foram encontrados câncer de vesícula biliar pós-colecistectomia.^{2,3}

Conduta diagnóstica e manejo da Síndrome de Mirizzi

A síndrome de Mirizzi tem sido um desafio diagnóstico e terapêutico para cirurgiões nas últimas décadas. A doença é bem conhecida por ser difícil de obter um diagnóstico pré-operatório preciso, uma vez que a colecistectomia laparoscópica convencional para SM é extremamente difícil e está propensa a lesões nas vias biliares. Mesmo se um diagnóstico pré-operatório desta síndrome é feito com sucesso, a operação ainda pode ser difícil se uma abordagem laparoscópica for adotada.¹⁴

No artigo Manejo cirúrgico da síndrome de Mirizzi, de 2008, exames da função hepática estavam alterados em 50% dos pacientes, em que a FA e GGT chamaram atenção, com valores flutuando 3 e 5x os normais.¹⁰

Em outro artigo, do ano de 2012, foi apresentada uma análise sobre a abordagem diagnóstica e terapêutica da Síndrome de Mirizzi, baseada na classificação de McSherry. De 21.450 colecistectomias realizadas entre os anos de 1987 e 2009, 36 pacientes foram diagnosticados com a síndrome. Os exames realizados no pré-operatório foram USG, TC e CPRE.⁸

Logo, o melhor teste para diagnosticar cálculos biliares e posterior colecistite aguda, apresentando uma taxa de especificidade de 90%, na Síndrome de Mirizzi, o exame de ultra-som observa-se, além do cálculo impactado, um colédoco distal com calibre normal, sinais inflamatórios peribiliares e o espessamento da parede da vesícula. Além desses, observa-se líquido pericolecístico e um sinal ecográfico de Murphy positivo.^{2,12}

A ressonância magnética (RM) e a colangio-RM são bastante úteis nestes casos, principalmente para afastar um tumor da cabeça pancreática ou uma colangite esclerosante primária. Se há uma pedra suspeita no ducto biliar comum com base nos resultados de ultra-som, colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é o próximo passo. Se uma pedra no ducto comum é identificada no MRCP, em seguida, o teste padrão ouro, colangiopancreatografia retrógrado endoscópico (CPRE) deve ser realizada por um gastro. Esta técnica tem a vantagem adicional de permitir a implantação de um stent para drenar o canal biliar antes da cirurgia. Uma colangiografia trans-hepática percutânea (PTHC) também é útil no diagnóstico de cálculos biliares se um CPRE não é possível.^{2,12,13}

Além desse padrão, no diagnóstico do Ileo Biliar (IB) o quadro radiológico clássico consiste na tríade de Rigler: obstrução de alças de delgado, pneumobilia e cálculo biliar ectópico, o que pode ser visualizado tanto no raio-x quanto na tomografia computadorizada contrastada, sendo a TC fundamental no diagnóstico e crucial na definição da indicação e momento do manejo cirúrgico, quando indicado.⁶

Apesar dos achados, o seu diagnóstico é feito no pré-operatório em apenas 5% dos casos, devendo ser suspeitada na colelitíase crônica e prontamente identificada no intra-operatório para evitar lesões biliares inadvertidas.^{10,11}

Tratamento

O manejo bem-sucedido da SM depende não apenas do tratamento cirúrgico adequado, mas também, mais importante, do diagnóstico pré-operatório correto. Um diagnóstico pré-operatório preciso pode tornar a operação bem preparada, mesmo na abordagem minimamente invasiva planejada. A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética são importantes para excluir o carcinoma de vesícula biliar, mas a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é importante para o delineamento preciso da anatomia biliar, remoção de qualquer ducto comum concomitante e colocação de stent biliar.¹⁴

No intra-operatório, o achado de aderências firmes perivisceral, vesícula biliar na maioria dos casos escleroatrófica, com ou sem fístula colecistoentérica, triângulo de Calot fibrosado deve despertar a suspeita desta entidade. Para pacientes com colangite aguda o tratamento em caráter de urgência deve proceder com drenagem biliar por CPRE, sendo submetidos à colecistectomia e hepaticojejunostomia dois meses depois.^{3,7}

A dificuldade no tratamento cirúrgico da doença geralmente se deve à presença de intenso processo fibrótico e eventual comunicação entre a vesícula biliar e o ducto hepático comum. Alguns autores não consideram a laparoscopia como primeira escolha devido ao intenso processo inflamatório causado pela doença, sendo até mesmo considerada contraindicação ao tratamento minimamente invasivo, mas pode ser realizada de forma segura por cirurgiões experientes em alguns casos. A abordagem laparoscópica da Síndrome de Mirizzi é controversa e tem sido recomendada para ser restrita a pacientes do Tipo 1 com seleção cuidadosa do paciente.^{3,4,10}

De acordo com a classificação de Mirizzi existe um protocolo bem definido de tratamento cirúrgico que se mostrou eficaz, onde os procedimentos recomendados para diferentes tipos são: Tipo I: colecistectomia parcial; Tipo II: fechamento da fístula com sutura ou coledocoplastia; Tipo III: coledocoplastia; Tipo IV: anastomose biliodigestiva colédocejeuno ou hepaticojeuno em Y-de-Roux.³

O principal fator para o sucesso do tratamento da síndrome de Mirizzi é o seu reconhecimento precoce, mesmo no intra-operatório, e na modificação do manejo, de acordo com as características de cada caso.¹¹

No caso do IB, são duas as modalidades principais do ato cirúrgico no IB: primeiro, a que somente corrige a causa da obstrução, a partir de enterotomia com extração do cálculo e eventual ressecção de seg-

mento intestinal desvitalizado pela impactação do cálculo; segundo, além da correção da causa da obstrução, realiza-se a correção e fechamento do local de origem da fístula e, no mesmo tempo, realiza-se a colecistectomia. Quando se realiza somente o procedimento desobstrutivo, identifica-se a região do cálculo impactado e efetua-se uma incisão alguns centímetros próxima à região acometida através da borda anti-mesentérica intestinal, ordenhando-se o cálculo até a região da enterotomia. Avalia-se a viabilidade da região de onde foi retirado o cálculo com vistas à avaliação sobre a necessidade de ressecção do segmento intestinal. Após, deve-se realizar o inventário intestinal à procura de possíveis cálculos residuais, sendo que aproximadamente 10% dos pacientes apresentam múltiplos cálculos por passagem através da fístula.⁶

Terapias intervencionistas, não cirúrgicas, são também uma opção e têm sido realizadas com êxito por alguns profissionais. A retirada do cálculo impactado por visualização endoscópica ou litotripsia são procedimentos importantes no tratamento do IB, sendo relatados como bem-sucedidos em regiões de cólon e duodeno. Ambos procedimentos possuem as suas limitações: a endoscopia tem sua restrição técnica pela região de alcance do duodenoscópio ou colonoscópio; a litotripsia encontra dificuldade também pela distância da impactação quando se tem a interposição de alças intestinais, dificultando a visualização da região obstruída pelo ultrassom, inviabilizando a litotripsia extracorpórea.⁶

Complicações são encontradas em 0-60% variando desde infecção do sítio cirúrgico a fístulas e estenoses biliares. A mortalidades hospitalar é reportada entre 0-25%.⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao término dessa revisão, verificou-se que é de extrema importância o reconhecimento da Síndrome de Mirizzi de maneira precoce nos pacientes com colelitíase e sintomas colestáticos, uma vez que essa cursa com compressão do ducto biliar adjacente desencadeando obstrução parcial ou completa do ducto hepático comum e, finalmente, resultando em disfunção hepática, e, em alguns casos, complicando com colangite, fístula colecistobiliar e fístula colecistoentérica, implicando em piora do prognóstico. Dessa forma é importante a realização de uma abordagem multifacetada para diagnóstico e gerenciamento desse quadro.

A diminuição da qualidade de vida e o aumento da taxa de mortalidade estão relacionados com as complicações descritas acima, sendo assim, é fundamental conhecer a síndrome bem como sua conduta diagnóstica e terapêutica adequada, podendo assim, evitar que o paciente desenvolva alguma das complicações e melhorando o prognóstico.

Os investimentos nas pesquisas auxiliam na compreensão da fisiopatologia, clínica, complicações e fatores ambientais que podem influenciar na Síndrome de Mirizzi. Além disso, estudos futuros devem se concentrar no conhecimento sobre novas ferramentas que auxiliam na investigação, para auxiliar no diagnóstico precoce e até mesmo no prognóstico.

Ademais, percebemos a suma importância de se atentar para a doença no caso de colecistite e colelitíase crônica na ausência de colecolitiase comprovada, através de exames de imagem poucos invasivos, como: USG de vias biliares ou colangioprosonancia, identificando assim a síndrome possibilitando o tratamento de maneira precoce, implicando em considerável melhora do prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Eopardi NL, Addern MG, PABLO LUIS Mirizzi: O homem atrás da SÍNDROME Departamento de Cirurgia da Universidade de Adelaide, The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, Austrália do Sul, Austrália.
2. Jones MW, Ferguson T. Mirizzi Syndrome, Last Update: February 22, 2019. StatPearls Publishing; 2019 Jan- The National Center for Biotechnology Information, Treasure Island (FL)
3. Lacerda PS, Ruiz MR, Melo A, Guimarães LS, Junior SR. Nakajima GS. Síndrome de Mirizzi: Um Grande Desafio Cirúrgico, Mirizzi Syndrome: A Surgical Challenge, Trabalho Realizado Na Clínica Cirúrgica, Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal Do Amazonas, Manaus, AM, Brasil
4. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G. et al. Gallstone ileus treated by electrohydraulic lithotripsy. Sendai city medical center, department of gastroenterology and surgery. *Gastrointest Endosc.* 1992, 38(5):617-9.
5. Chih YY, Chang CL. Value of ct in the diagnosis and management of gallstone ileus. *World j Gastroenterology.* 2005; 11(14):2142-7.
6. Clemente G, Tringali A, De Rose AM, Panettieri E, Murazio M, Nuzzo G, Giuliani F. Mirizzi Syndrome: Diagnosis and Management of a Challenging Biliary Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 12;2018:6962090. doi: 10.1155/2018/6962090. PubMed PMID: 30159303; PubMed Central PMCID: PMC6109484.
7. Espinoza GR. Diagnóstico y tratamiento del S. de Mirizzi: experiencia de la Clínica Mayo en 23 años. *Rev Chil Cir [Internet].* 2012 Abr [citado 2019 Mayo 17]; 64(2): 215-216. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262012000200018&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262012000200018>.
8. Longo DL, Fauci AS. *Gastrenterologia e Hepatologia de Harrison*, 2.ed. Editora AMGH, 2014, Sessão IV, Pág. 360-2
9. Neto OCL da F, Pedrosa MGLP, Miranda AL. Manejo cirúrgico da síndrome de Mirizzi. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, junho 2008. ISSN 0102-6720. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202008000200002>
10. De Abreu RAA, Dos Santos MAG, Silva JL, Ojea AR, Vaz FAA, Speranzini MB. Síndrome De Mirizzi: Estudo De 11 Casos. *Serviço De Cirurgia Geral E Do Aparelho Digestivo Do Conjunto Hospitalar Do Mandaqui – São Paulo – Sp*, 2011.
11. Barbosa ABR, De Souza LRMF, Pereira RS, D'Ippolito G. Espessamento parietal da vesícula biliar no exame ultrassonográfico: como interpretar? *Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Radiol Bras.* 2011 Nov/Dez;44(6):381–387. Disponível em: http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2246&idioma=Portugues

12. Gómez MA, Meneses JC. Utilidade da endoscopia para diagnosticar a síndrome Mirizzi, relato de caso, Gastroenterology Unidade, Departamento de Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia. Hospital El Tunal. Bogotá, Colômbia, 07-04-10
13. Lee KF. Mirizzi syndrome: a new approach to an old problem. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2018;7(1):56-57. doi: 10.21037/hbsn.2017.12.09
14. Treviño AIV, Romero JJG, Espejel MD, Chernitzky JC, Mera BB, Mata AGE, Villalva J CC, Acuña JC, Argüero RS. Updates in Mirizzi syndrome. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2017;6(3):170-178. doi: 10.21037/hbsn.2016.11.01
15. Chen H, Siwo EA, Khu M, Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi Syndrome. *Medicine* (2018) 97:4

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL E COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS, FETAL AND NEONATAL COMPLICATIONS

Anna Julia¹

Diego Souza¹

Erika da Rocha¹

Felipe Morelli¹

Lucas Lyrio¹

Mariana Jardim¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Gleyce Padrão²

² Professora do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como uma intolerância à glicose que se inicia ou é detectada pela primeira vez durante a gestação. A macrosomia fetal é uma das complicações fetais mais comuns de mães com diabetes, podendo ser caracterizada como peso ao nascimento superior a 4.000g, ou como peso de nascimento igual ou superior ao percentil 90.

Objetivos: O objetivo primário é entender a relação entre a DMG e a macrosomia fetal, assim como principais fatores de risco para tal complicação e suas possíveis consequências para o feto e/ou recém-nascido. E o secundário, analisar possíveis recursos para o controle glicêmico.

Métodos: A busca foi realizada através da plataforma SciELO e foram selecionados 15 artigos publicados entre 1998 e 2019, nas línguas: português e inglês.

Resultados: Foi possível correlacionar a macrosomia fetal e diabetes e verificou-se que a probabilidade de RN macrosômicos serem filhos de mães multíparas é superior à dos normossômicos; e que um macrosômicos tem maior probabilidade de nascer de uma mãe de RN macrosômicos prévio, comparativamente aos normossômicos. Foi constatada também a ligação entre a diabetes na gestação e as seguintes complicações fetais ou neonatais: hipoglicemia, prematuridade e icterícia.

Conclusões: A macrosomia é potencialmente perigosa para a mãe e para o recém-nascido, sendo importante um controle satisfatório da glicemia materna e reconhecer a suspeita de macrosomia fetal com finalidade de melhorar condições durante a gravidez e para o parto de forma a prevenir e a reduzir as complicações maternas e neonatais.

Descritores: Macrosomia; Diabetes gestacional; Diabetes.

ABSTRACT

Introduction: Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as a glucose intolerance that begins or is first detected during gestation. Fetal macrosomia is one of the most common fetal complications in mothers with diabetes. It can be characterized as a birth weight of more than 4,000 g or as a birth weight equal to or greater than the 90th percentile.

Objectives: The primary objective is to understand the relationship between DMG and fetal macrosomia, as well as the main risk factors for this complication and its possible consequences for the fetus and / or newborn. And the secondary, analyze possible resources for glycemic control.

Methods: The search was carried out through the SciELO platform and 15 articles published between 1998 and 2019 were selected, in Portuguese and English.

Results: It was possible to correlate fetal macrosomia and diabetes. And it was verified that the probability of macrosomic RNs being children of multiparous mothers is higher than the normosomic ones; and that a macrosomic is more likely to be born of a prior macrosomic RN mother than norms. The link between diabetes in pregnancy and the following fetal or neonatal complications: hypoglycemia, prematurity and jaundice were also observed.

Conclusions: Macrosomia is potentially dangerous for the mother and the newborn, and a satisfactory control of maternal glycemia is important and the suspicion of fetal macrosomia is important in order to improve conditions during pregnancy and childbirth in order to prevent and reduce maternal and neonatal complications.

Keywords: Macrosomia; Diabetes gestacional; Diabetes.

INTRODUÇÃO

A macrosomia fetal pode ser caracterizada como peso ao nascimento superior a determinado limite, podendo ser também definida como peso de nascimento igual ou superior ao percentil 90 para a idade gestacional. Estudos prévios têm usado como definição de macrosomia neonatal peso ao nascimento superior a 4000g, independentemente da idade gestacional. A diabetes materna, gestacional ou pré-gestacional, está associada a maior risco de macrosomia neonatal. De forma independente, a obesidade pré-concepcional, assim como aumento ponderal excessivo durante a gravidez, aumenta o risco. O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como uma intolerância à glicose que se inicia ou é detectada pela primeira vez durante a gestação. Como outras formas de hiperglicemia, o DMG é caracterizado pela insuficiência das células beta-pancreáticas ao suprir a demanda corporal de insulina. As evidências disponíveis sugerem que essa hipofunção das células beta-pancreáticas resulta de diversos fatores, como doença autoimune, causas monogênicas e resistência à insulina¹³. A macrosomia fetal continua sendo a complicação fetal mais comum de mães com diabetes, incluindo o DMG. Para essas pacientes, a macrosomia fetal leva a um aumento do risco de lacerações perineais e complicações no parto (parto distócico), sendo necessária, muitas vezes, a realização de cesariana. Já para os RN de mães diabéticas, os riscos de complicação imediata são altos, incluindo hemorragia intracraniana, distócia de ombro, hipoglicemia neonatal, icterícia e desconforto respiratório. O objetivo desse estudo é assimilar o vínculo entre o diabetes melitus gestacional (DMG) e a macrosomia fetal visando enaltecer fatores de riscos maternos e fetais e suas respectivas precauções e condutas.

OBJETIVOS

Primário: Compreender a relação entre a diabetes melitus gestacional e a macrosomia fetal, os principais fatores de risco para tal complicação e suas possíveis consequências para o feto e/ou recém-nascido.

Secundário: Buscar possíveis tratamentos os quais possam oferecer auxílio no controle metabólico da gestante e, conseqüentemente, influenciar positivamente na gestação e no controle à macrosomia.

MÉTODOS

Utilizando a base de dados da SciELO foram selecionados 15 artigos publicados entre 1998 e 2019, nas línguas: português e inglês. As palavras-chaves que foram utilizadas para essa seleção foram: “macrosomia”, “diabetes gestacional”, “diabetes”, sendo encontrados 1119 artigos. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos não pertinentes ao tema, artigos não disponibilizados na íntegra e em outras línguas que não as utilizadas no critério de inclusão nas plataformas de buscas escolhidas para a pesquisa.

RESULTADOS

Foram encontradas avaliações de 803 pares de mães e recém-nascidos, distribuídos em dois grupos, de acordo com a classificação de peso ao nascimento: macrossômicos e não macrossômicos¹. Comparadas aos controles, maior proporção de mães de recém-nascidos macrossômicos (casos) tinham índice de massa corporal (IMC) pré-gravídico mínimo de 25 kg/m² e apresentou GP maior que 16 kg. Além disso, o percentual de mães com antecedentes pessoais e obstétricos foi significativamente maior no grupo dos recém-nascidos macrossômicos, respectivamente 28,5% e 51,6%. Avaliada de forma isolada, a macrossomia fetal em gestações anteriores também foi mais frequente no grupo de casos (30,2%) que nos controles (15,2%)¹.

O resultado normal ou alterado da cardiocografia (CTG) anteparto distribuiu-se homogeneamente nas faixas de idade materna. Os traçados normais foram característicos das múltiparas (87,1%) e os alterados foram mais frequentes em nulíparas (77,8%).²

A prevalência de recém-nascidos (RN) grandes para idade gestacional (GIG) na população estudada foi de 13,4% (IC 95%: 8,1-18,7%). Dois RN pesaram mais de 4.000 g, resultando em 1,3% de macrossomia³.

Já em outro artigo encontrado, 60 recém-nascidos (7,8%) desenvolveram hipoglicemia, 58 (7,5%) desenvolveram hiperbilirrubinemia e 13 (1,7%) desenvolveram ambos.⁴

Diante do estudo na coorte, 89,2% dos indivíduos tinham a idade de 50 anos ou mais. A tabela de contingência mostrou que 81,3% das mulheres com GDM tinham T2DM e 18,8% não sofriam dessa condição. Já as mulheres diagnosticadas com PCOS, 38,9% delas tinham T2DM e 61,1% não. A respeito de mulheres que deram luz a recém-nascidos com macrossomia, 66% foram posteriormente diagnosticadas com T2DM e 34% não foram afetadas⁵.

Verificou-se que a probabilidade de RN macrossômicos serem filhos de mães múltiparas é 2,34 vezes superior à dos normossômicos⁶. De forma semelhante, a análise mostra que um macrossômico tem 10,26 vezes maior probabilidade de nascer de uma mãe de RN macrossômicos prévio, comparativamente aos normossômicos. O estudo revelou que as mães dos RN macrossômicos pesavam antes de engravidar, em mediana, mais 6 kg do que as mães dos normossômicos (68 kg vs 62 kg). Relativamente ao ganho de peso durante a gestação, as primeiras ganharam, em mediana, mais 3,5 kg do que as segundas. No CHCB, a diabetes materna e o peso prévio à gravidez mostraram ser fatores de risco para macrossomia neonatal⁶.

Diante de uma nova pesquisa percebeu-se o desfecho gestacional em relação ao ganho de peso na gestação, e pôde-se observar que tanto o desenvolvimento de hipertensão como o do diabetes não apresentaram associação significativa com ganho ponderal. No entanto, o risco de trabalho de parto prematuro foi maior no grupo de mulheres que apresentavam um ganho de peso ≤ 8 kg ($p < 0,05$).⁷

O risco de macrossomia foi maior em mulheres com sobrepeso/obesidade pré-gestacional, ganho ponderal excessivo, sobrepeso/obesidade na última consulta, hipertensão, diabetes clínico ou gestacional e diabetes gestacional. Desses casos, os que persistiram significativamente associados à macrossomia depois

de realizada a análise de regressão logística múltipla, foram qualquer forma de diabetes e ganho ponderal excessivo⁸.

Dentre as possíveis causas da macrossomia que foram analisadas e estudadas, a diabetes apresentou prevalência quatro vezes superior no grupo de fetos macrossômicos. Ainda, dentre os 161 casos diagnosticados e observados dessa doença metabólica, 29 pertenciam ao grupo o qual os recém-nascidos apresentavam peso superior a 4kg. Desses 29, 6 eram de diabetes gestacional. Por fim, o estudo demonstrou os importantes e graves riscos aos quais estão submetidos os recém-nascidos macrossômicos através da taxa de mortalidade neonatal inferior a sete dias (neomortalidade precoce) que compara os grupos macrossômicos e normossômicos, 1,5% e 0,5%, respectivamente.⁹

Foi realizado um estudo no qual, a partir de alguns critérios, foram selecionados 157 casos de diabetes melitus gestacional. Tais casos foram acompanhados até o parto, quando se avaliou os recém-nascidos e seus respectivos pesos ao nascer. Cerca de 13,4% dos bebês analisados eram considerados grandes para idade gestacional, ou seja, tinham peso acima do percentil 90 em curvas de crescimento. Desses, apenas dois dos recém-nascidos apresentavam macrossomia, aproximadamente 1,3% do total da população analisada. Para tais alterações observadas no estudo, constatou-se tratamento em idade gestacional mais avançada e menor número de consultas para acompanhamento, demonstrando a importância prática do pré-natal iniciado desde cedo para evitar possíveis consequências durante a gestação¹⁰.

Através de um estudo com 115 gestantes as quais iniciaram o pré-natal no PSF. Elas foram acompanhadas durante a gestação e observadas em alguns critérios como estado nutricional, ganho ponderal função placentária, número de consultas realizadas e alguns outros hábitos. Após o parto, os recém-nascidos foram analisados quanto ao peso e tais dados foram correlacionados com as informações coletadas durante o pré-natal a fim de entender a influência que possuem sobre o crescimento fetal. Daqueles observados, 9% dos bebês encontraram-se macrossômicos.¹

Ocorreu um estudo com 103 gestantes com diabetes gestacional ou pré-concepcional as quais foram tratadas com insulino terapia. A partir daí, observou-se a influência de tal tratamento em alguns critérios. Dentre os critérios perinatais, um importante foi a ocorrência da macrossomia fetal. Estatisticamente, foi o único resultado diferente entre os grupos ($p=0,037$), sendo mais observada no diabetes gestacional, 16%, do que na pré-concepcional, 3,8%.¹²

Foram avaliados 803 pares de mães e recém-nascidos, distribuídos em dois grupos, de acordo com a classificação de peso ao nascimento: macrossômicos (casos, $n=242$) e não macrossômicos (controles, $n=561$) e idade materna de 29 anos. Comparadas aos controles, maior proporção de mães de recém-nascidos macrossômicos (casos) tinha IMC pré-gravídico mínimo de 25 kg/m² e apresentou GP maior que 16 kg. Além disso, o percentual de mães com antecedentes pessoais e obstétricos foi significativamente maior no grupo dos recém-nascidos macrossômicos, respectivamente 28,5% e 51,6%. Avaliada de forma isolada, a macrossomia fetal em gestações anteriores também foi mais frequente no grupo de casos (30,2%) que nos

controles (15,2%). O tipo de diabetes materno não interferiu na ocorrência de recém-nascidos macrosômicos¹³.

Ainda assim encontramos em outra fonte um estudo que sugeria 261 gestantes estudadas, 44 (16,3%) tinham DM1, 82 (30,5%) DM2 e 143 (53,2%) DMG. Hipoglicemia, prematuridade, icterícia e macrosomia foram as complicações fetais de maior incidência nos três grupos. Foram complicações significativamente mais frequentes nos filhos de diabéticas do Tipo 1 prematuridade ($p < 0,0001$), na imortalidade ($p < 0,0001$) e SDRRN ($p = 0,003$)¹⁴.

Foram reunidos retrospectivamente 60 casos de diabetes e gravidez, a amostra estudada foi dividida em dois grupos.¹⁵ No grupo A (pacientes acompanhadas durante o pré-natal pelo serviço deles) e no grupo B (pacientes encaminhadas ao serviço para resolução imediata da gestação com ou sem diagnóstico prévio de diabetes, pacientes com menos de três controles durante o pré-natal no Serviço ou pacientes que iniciaram o controle pré-natal no Serviço após a 32ª semana de gestação) as patologias observadas nos recém-nascidos estão descritas nas tabelas a seguir, respectivamente¹⁵:

Tabela 1: pacientes acompanhadas durante o pré-natal pelo serviço deles.

| Patologias Neonatais | Classificação do Diabetes | | |
|---|---------------------------|---------------|--------------------|
| | Tipo I (n=5) | Tipo II (N=8) | Gestacional (N=33) |
| Prematuridade | 2 | 1 | 5 |
| Malformações múltiplas | - | - | 1 |
| Membrana hialina grau I e prematuridade | - | 1 | - |
| Membrana hialina grau III, prematuridade, Hipoglicemia assintomática e persistência Do canal atrial | 1 | - | - |
| Persistência do canal atrial | 1 | - | - |
| Hipoglicemia | - | - | 2 |
| Hipoglicemia e prematuridade | - | 1 | - |
| Poliglobulia | 1 | - | - |
| Macrossomia | - | - | 1 |
| Macrossomia e Hipoglicemia | - | - | 1 |
| Intolerância ao leite humano | - | 1 | - |

Fonte: Diabetes e Gravidez: Aspectos Clínicos e Perinatais, SciELO; 1998.

Tabela 2: pacientes encaminhadas ao serviço para resolução imediata da gestação com ou sem diagnóstico prévio de diabetes, pacientes com menos de três controles durante o pré-natal no Serviço ou pacientes que iniciaram o controle pré-natal no Serviço após a 32^a semana.

| Intercorrências Neo natais | Classificação do Diabetes | | |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| | <i>Tipo II</i> (n=5) | Gestacio- nal (N=8) | Associado (N=1) |
| Malformação múltipla (trissomia 18) e prematuridade | - | 1 | - |
| Anóxia grave, malformação múltipla, Prematuridade e óbito neonatal | - | 1 | - |
| Hipoglicemia grave, anóxia moderada, Poliglobulia, policitemia e prematuridade | 1 | - | - |
| Prematuridade e retardo do crescimento | - | - | 1 |
| Prematuridade, macrossomia e hipoglicemia | - | 1 | - |
| Poliglobulia | - | 1 | - |

Fonte: Diabetes e Gravidez: Aspectos Clínicos e Perinatais, SciELO; 1998.

CONCLUSÕES

Em conclusão, verifica-se que este é um tema a ser aprofundado, não só pela importância que a diabetes está se apresentando a nível mundial, como pelo fato de a macrossomia atingir um número significativo de gestações complicadas de DG. Existem muitos pontos de vista, relacionados com fatores de riscos maternos fetais controversos e outros por explicar.

Este estudo abrangeu múltiplas complicações fetais e neonatais a curto prazo como, hipoxemia fetal, distócia de ombros, lesão do plexo braquial, fratura clavicular, dificuldade respiratória, distúrbios eletrolíticos e metabólicos ou mesmo morte fetal. Quanto às complicações maternas a curto prazo, são conhecidas o trabalho de parto prolongado, as lacerações perineais, a atonia uterina e a hemorragia grave. Existem ainda complicações a longo prazo: para o recém-nascido, como risco aumentado de vir a desenvolver DM tipo 2, excesso de peso e lesões persistentes do plexo braquial; no nível materno ocorrem defeitos perineais persistentes, disfunção anal e aumento da prevalência de obesidade. Evidenciou, além disso, a predominância da macrossomia relacionado ao DMG e aos fatores sobrepeso, obesidade e alterações glicêmicas, sendo estes relatados na maioria dos estudos como os principais fatores preditores de macrossomia, no entanto ainda há destaque para o DMG de forma isolada, a macrossomia fetal permanece sendo problema obstétrico de difícil solução, associado a importantes consequências maternas e perinatais, haja vista as significantes taxas de morbiletalidade observadas em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Portanto, conclui-se que a macrossomia é potencialmente perigosa para a mãe e para o recém-nascido. Um controle satisfatório da glicemia materna, logo nas primeiras semanas de gestação é fundamental. É de

extrema importância reconhecer a suspeita de macrosomia fetal para evitar os fatores de risco e complicações, e ainda para proporcionar as melhores condições para o parto de forma a prevenir e a reduzir as complicações maternas e neonatais da macrosomia.

REFERENCIAS

1. Kerche LTRL, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou por hiperglicemia diária. Vol. 27, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2005. p. 580–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005001000003&lng=en.
2. Mascaro MS, Calderon IMP, Costa RAA, Maestá I, Bossolan G, Rudge MVC. Cardiotocografia Anteparto e Prognóstico Perinatal em Gestações Complicadas pelo Diabetes: Influência do Controle Metabólico Materno. Vol. 24, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2002. p. 593–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032002000900005&lng=en.
3. Silva JC, Bertini AM, Ribeiro TE, Carvalho LS de, Melo MM, Barreto Neto L. Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. Vol. 31, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2009. p. 5–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000100002&lng=en.
4. Thevarajah A, Simmons D. Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review. Diabet Med [Internet]. 0(0). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13962>
5. Ghassibe-Sabbagh M, Mehanna Z, Farraj LA, Salloum AK, Zalloua PA. Gestational diabetes mellitus and macrosomia predispose to diabetes in the Lebanese population. J Clin Transl Endocrinol [Internet]. 2019 Feb 20; 16:100185. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406007/>
6. Ribeiro SP, Costa RB, Dias CP. Macrosomia Neonatal: Fatores de Risco e Complicações Pós-parto. Vol. 26, Nascer e Crescer. scielopt; 2017. p. 21–30. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542017000100003&lng=pt.
7. Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Castro NB, Bortolomedi AP. Índice de massa corporal e ganho de peso gestacional como fatores preditores de complicações e do desfecho da gravidez. Vol. 34, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2012. p. 304–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032012000700003&lng=en.
8. Amorim MMR, Leite DFB, Gadelha TGN, Muniz AGV, Melo ASO, Rocha AM. Fatores de risco para macrosomia em recém-nascidos de uma maternidade-escola no nordeste do Brasil. Vol. 31, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2009. p. 241–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000500007&lng=en

9. Madi JM, Rombaldi RL, Oliveira Filho PF, Araújo BF, Zatti H, Madi SRC. Fatores maternos e perinatais relacionados à macrosomia fetal. Vol. 28, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2006. p. 232–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032006000400005&lng=en.
10. Silva JC, Bertini AM, Ribeiro TE, Carvalho LS de, Melo MM, Barreto Neto L. Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com diabetes mellitus gestacional. Vol. 31, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2009. p. 5–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000100002&lng=en.
11. Melo ASO, Assunção PL, Gondim SSR, Carvalho DF, Amorim MMR, Benicio MHD, et al. Estado nutricional materno, ganho de peso gestacional e peso ao nascer. Vol. 10, Revista Brasileira de Epidemiologia. SciELO; 2007. p. 249–57. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2007000200012&lng=en.
12. Basso NAS, Costa RAA, Magalhães CG, Rudge MVC, Calderon IMP. Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal: diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. Vol. 29, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2007. p. 253–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007000500006&lng=en.
13. Kerche LTRL, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou por hiperglicemia diária. Vol. 27, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 2005. p. 580–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005001000003&lng=en.
14. Montenegro Jr RM, Paccola GMFG, Faria CM, Sales APM, Montenegro APDR, Jorge SM, et al. Evolução materno-fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP-USP no período de 1992-1999. Vol. 45, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. SciELO; 2001. p. 467–74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000500010&lng=en.
15. Mauad Filho F, Dias CC, Meirelles RS, Cunha SP, Nogueira A, Duarte G. Diabetes e gravidez: aspectos clínicos e perinatais. Vol. 20, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. SciELO; 1998. p. 193–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72031998000400004&lng=en.

OS RISCOS DO USO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO: UMA PRO- POSTA DE INTERVEN- ÇÃO

*THE RISKS OF ALCOHOL ABUSE DURING
GESTATION: AN INTERVENTION PROPOSAL*

Ana Luiza S. P. Fontaine¹

Clara N. Oliveira¹

Fernando G. Silva¹

Gustavo Q. Mello¹

Nathalia B. Oliveira¹

Vitor R. A. Ganem¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Ana Paula V.S. Esteves²

² Professora do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: Visto que a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) é uma síndrome irreversível que afeta múltiplos setores da sociedade como saúde, educação, sistemas legais e implicações socioeconômicas, sendo consequência do uso de álcool durante a gravidez. Essa exposição ao álcool pode causar efeitos de curto prazo durante a fisiologia normal da gestação e a longo prazo, causando prejuízos na vida futura dos fetos. Essas repercussões variam de acordo com a idade gestacional em que a ingestão de álcool ocorreu, podendo levar desde aborto espontâneos até malformações congênitas.

Objetivos: Identificar os desfechos das gestações com consumo de álcool e intervir através da divulgação de informações sobre o assunto buscando a conscientização das mulheres e prevenção das desordens do espectro alcoólico fetal.

Métodos: Este trabalho é uma revisão integrativa de literatura. As buscas foram realizadas através de bases de dados bibliográficos, como EBSCO, PubMed, LILACS e Cochrane Library, no intervalo de 2006 a 2019.

Resultados: Os problemas mais encontrados nas crianças atingidas foram relativos à memória, fala, audição, aprendizagem e malformações.

Conclusão: É necessário que os serviços de atendimento as gestantes, estejam preparados para abordar sobre o assunto, orientando as mulheres sobre as consequências do uso de álcool e outras substâncias, tanto para gravidez quanto para o feto e apoiá-la nesse momento.

Descritores: Gestante; Transtornos do espectro alcoólico fetal; Riscos; Álcool.

ABSTRACT

Background: Since Fetal Alcohol Syndrome (FAS) is an irreversible syndrome that affects multiple sectors of society such as health, education, legal systems and socioeconomic implications, and is a consequence of alcohol use during pregnancy. This exposure to alcohol can cause short-term effects during the normal physiology of gestation and in the long term, causing damage in the future life of the fetus. These repercussions vary according to the gestational age in which the alcohol intake occurred, which can lead from spontaneous abortion to congenital malformations.

Aims: Identify the outcomes of gestations with alcohol consumption and intervene through the dissemination of information on the subject seeking to raise awareness of women and prevention of fetal alcohol spectrum disorders.

Methods: This work is an integrative review of literature. The searches were carried out through bibliographic databases, such as EBSCO, PubMed, LILACS and Cochrane Library, between 2006 and 2019.

Results: The most frequent problems in affected children were related to memory, speech, hearing, learning, and malformations.

Conclusions: Care services for pregnant women need to be prepared to address the issue, guiding women about the consequences of and use of alcohol and other substances for both pregnancy and the fetus.

Keywords: Pregnant woman; Fetal Alcohol Spectrum Disorders; Risks; Alcohol; alcoholism

INTRODUÇÃO

Em 1968, Paul Lemoine, um pediatra francês, publicou o primeiro trabalho elucidando as consequências para o concepto oriundas do consumo de álcool durante a gestação. Ele observou alterações comportamentais, cognitivas e anormalidades faciais em filhos de mães alcoólatras.¹

No entanto, essas colocações não foram reconhecidas até cinco anos depois, quando Jones, Smith e colegas publicaram trabalho relatando a deficiência de crescimento, déficits cognitivos e um dismorfismo facial semelhante ao que Lemoine havia descrito anteriormente, apresentando o termo Síndrome Alcoólica Fetal (SAF).² A partir disso, diversos estudos clínicos confirmaram e aprimoraram essa descoberta, demonstrando diversos distúrbios clínicos, confirmando, inclusive, o efeito teratogênico do álcool além dos mecanismos subjacentes envolvidos nos efeitos de alterações comportamentais, funcionais e neurobiológicas do consumo desta substância.³

O desafio encontrado pela comunidade pesquisadora e médicos ao longo de décadas está em uma grande variante fenotípica e na intensidade do acometimento desses pacientes, o que leva a dificuldades de diagnóstico e, conseqüentemente, do controle de incidência dessa síndrome. Frente a isso foram feitas diretrizes, divisões em subgrupos de gravidade, atualizações de conceitos e definições com a intenção de resolver alguns desses problemas. Em 1996, foi descrito primeiramente quatro categorias diagnósticas clínicas, sendo a primeira a SAF com evidência dismórfica crânio-facial característico, restrição do crescimento pré-natal e pós-natal, além do déficit no desenvolvimento do sistema nervoso central. A pSAF (síndrome alcoólica fetal parcial) possui algumas das características da SAF, porém necessita da confirmação de consumo do álcool pela mãe durante a gestação. Há ainda ARND (transtorno do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool) que ocorre quando há evidências de comprometimento no neurodesenvolvimento e/ou padrão de anormalidades comportamentais complexas e/ou cognitivas, com confirmação do consumo materno de álcool. Por fim, ARBD (defeitos congênitos relacionados ao álcool), quando uma ou mais anomalias congênitas são expressas e há certeza do uso de álcool durante a gravidez. Sendo as duas últimas não excluídas na presença mútua da outra.⁴

Com o tempo, os pediatras foram se familiarizando com as diversas apresentações dos pacientes expostos ao álcool durante a vida intra-útero. A partir disso, foi proposto um termo tentando abranger o amplo espectro de consequências, que foi o FASD (Transtorno do espectro alcoólico fetal) sendo descrito que esse termo “inclui as deficiências mentais, físicas, comportamentais e/ou de aprendizagem, com possíveis implicações para toda a vida”. Ou seja, esse termo abrange todos os utilizados anteriormente, mas não com intenção diagnóstica.^{3,4}

A diretriz americana publicada em 2016 indica o diagnóstico de DESAF (Desordem do espectro alcoólico fetal), que requer uma equipe multidisciplinar e envolve avaliação física e do neurodesenvolvimento de forma complexa. Desenvolveram uma esquematização dos critérios necessários para fechar o complexo diagnóstico com a intenção de auxiliar e minimizar as dificuldades frente às amplas formas de apresentação.⁴

Visto que a SAF é uma síndrome irreversível que afeta múltiplos setores da sociedade como saúde, educação, sistemas legais e implicações socioeconômicas⁴ e, segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, “as crianças atingidas podem ter problemas relativos à memória, fala, audição, aprendizagem – principalmente em matemática e na resolução de problemas – e dificuldades no relacionamento com outras pessoas. No caso dos adultos, há relatos de problemas de saúde mental em 95% dos casos e ainda outros como de caráter social e comportamental, como desrespeito às leis (60%); atitude sexual inadequada (52%); dependência física e emocional (82%); dificuldades com o emprego (70%); e consumo de álcool e outras drogas (em mais de 50% dos indivíduos do sexo masculino e 70% dos indivíduos do sexo feminino)”⁵. Somada à vivência dos alunos nos cenários de obstetrícia, os quais são inseridos durante o quinto período, podemos afirmar a importância e relevância do tema como um problema de saúde pública, que motivou o estudo sobre o assunto para poder contribuir através de um plano de intervenção social no Ambulatório Escola do Unifeso, visando a conscientização das gestantes através da divulgação de informações sobre as consequências para o conceito decorrente do seu consumo de álcool.

OBJETIVOS

1. Identificar os desfechos das gestações com consumo de álcool;
2. Intervir através da divulgação de informações sobre o assunto buscando a conscientização das mulheres e prevenção das desordens do espectro alcoólico fetal.

MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão integrativa de literatura. As buscas foram realizadas através de bases de dados bibliográficos, como EBSCO, PubMed, LILACS e Cochrane Library, pesquisando através destas plataformas por descritores (DeCS) como: Gestante; Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal; Riscos; álcool e os sinônimos em inglês como: Pregnant woman; Fetal Alcohol Spectrum Disorders; Risks; Alcohol; alcoholism. Foram selecionados artigos em inglês e português, no intervalo de 2006 a 2019.

Como proposta inicial, a pesquisa seria realizada com fontes mais atuais dos últimos cinco anos, mas devido a escassez de bibliografia que respondesse ao objetivo do trabalho, tal filtro foi removido.

Como critério de inclusão, foram selecionados os artigos originais com texto completo, com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não) ou observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos antes e depois), e revisões bibliográficas realizados em humanos que abordavam sobre fisiopatologia, prevenção e desfecho. Como critério de exclusão, os artigos que não abordavam sobre desfecho não foram utilizados. Além disso, estudos em línguas que não sejam em inglês e português, também foram excluídos desta revisão.

DISCUSSÃO

A partir da ingestão de álcool pela gestante, o mesmo ganha a corrente sanguínea e ultrapassa a barreira hemato-placentária, uma vez que o etanol e o acetaldeído são substâncias pequenas e solúveis,

alcançando a circulação fetal. A metabolização dessa substância é deficitária pois o fígado ainda em desenvolvimento não possui a ADH, enzima responsável por metabolizar o álcool em adultos. Então a concentração do álcool no sangue fetal irá se manter elevada durante um tempo maior, até que a concentração do etanol no sangue da mãe seja inferior, quando este ganhará o sentido inverso, ou seja, da circulação fetal para a circulação materna. A sustentação de altos níveis de etanol e seus metabolitos no sangue fetal justifica a vasta impregnação nos tecidos e órgãos e seus efeitos deletérios para o concepto. Além disso, um dos efeitos diretos do álcool é causar uma vasoconstrição no cordão umbilical, diminuindo o aporte sanguíneo e as trocas materno-fetais, o que prolonga ainda mais a saída do álcool da circulação fetal.^{6,7,8}

O prejuízo se estende também para o decorrer fisiológico da gestação, mas os mecanismos da toxicidade do álcool para a gestação ainda são pouco conhecidos.⁷

O etanol pode comprometer a capacidade antioxidante endógena, por diminuir os níveis de glutathione peroxidase ou gerando radicais livres pelo produto do metabolismo do CYP2E1 (que é a enzima de uso majoritário pelo etanol no feto). Além disso, o CYP2E1 se faz presente no tecido cerebral junto à organogênese. Devido ao elevado número de radicais livres e espécies reativas de oxigênio nessa fase, pode resultar em processos de apoptose seguida de danos mitocondriais e celulares no DNA. É então sugerido que esses danos estão ligados às características morfológicas da face presentes na FASD.⁹

Como consequência dessa exposição ao álcool, alguns efeitos podem surgir no feto. Essas repercussões variam de acordo com a idade do feto em que a ingestão de álcool ocorreu. No primeiro trimestre estão mais associados com anomalias faciais e cerebrais; no segundo trimestre estão relacionadas com abortos espontâneos e no terceiro trimestre com diminuição do volume e tamanho cerebral.¹⁰

O resultado desses efeitos é a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) que tem como características anomalias faciais, restrição de crescimento, alterações de desenvolvimento do SNC, alterações comportamentais e defeitos congênitos.

As principais anomalias faciais são fissura palpebral pequena, ptose palpebral, hemiface achatada, nariz antevertido, lábio superior fino e filtro liso. Em relação à restrição de crescimento temos baixo peso ao nascer, restrição de crescimento apesar de nutrição adequada e baixo peso relativamente à altura.¹⁰

As alterações de desenvolvimento do SNC que podem ser encontradas microcefalia, anormalidades estruturais do cérebro como agenesia do corpo caloso e hipoplasia cerebelar, dificuldades motoras finas, perda da audição sensoneural, dificuldade de coordenação olho-mão. Além disso, as alterações comportamentais como incapacidade de leitura, fraco desempenho escolar, dificuldade de linguagem, habilidades prejudicadas, dificuldade de memória, problemas com a percepção social, dificuldade de controle de impulsos e comprometimento do raciocínio abstrato também são frequentemente achadas. As anomalias congênitas que podem estar presentes são malformações cardíacas, deformidade do esqueleto e membros, anomalias anatômicas renais, perda do ouvido, alterações a nível oftálmico, fenda labial ou do palato⁶.

A fim de diagnosticar a SAF a presença de duas das três características faciais devem estar presentes, um retardo no crescimento e defeitos no sistema nervoso central¹⁰.

Juntamente com os dados apresentados, é necessário abordar sobre o alcoolismo feminino que tem se tornado mais comum ultimamente em mulheres de idade fértil, e com isso vem aumentando a ocorrência de SAF, devido ao consumo de álcool pelas gestantes, bem como o interesse médico sobre o assunto.

Ressalta-se, portanto, a necessidade dos serviços de atendimento às gestantes, estarem preparados para abordar sobre o assunto, orientando as mulheres sobre as consequências do uso de álcool e outras substâncias, tanto para gravidez quanto para o feto e apoiá-la nesse momento. O projeto de intervenção atua justamente nesse sentido, de conscientizar as mulheres sobre a veracidade dos efeitos negativos do álcool durante o período gestacional. Existe uma campanha da Sociedade Brasileira de Pediatria com vídeos sobre SAF, a idéia é utilizar de forma periódica tais vídeos nas salas de espera do ambulatório do HCTCO, além de abordar mais sobre o assunto nas atividades desenvolvidas com as gestantes neste mesmo ambulatório, incentivando a equipe a investigar melhor sobre o consumo de álcool e orientar tais mulheres a prevenir tais complicações futuras.

CONCLUSÃO

O consumo de álcool por mulheres no período gestacional leva a prejuízos em diversos seguimentos tanto para o sucesso da gravidez, como para a saúde do feto a curto e longo prazos. Dentre as principais complicações encontradas são as anomalias faciais, restrição de crescimento, alterações de desenvolvimento do SNC, alterações comportamentais e defeitos congênitos.

Ainda não se pode afirmar qual a dose exata que causaria algum comprometimento tanto para mãe quanto para o feto, o que se sabe é que qualquer ingestão deve ser evitada, pois o grau de dano pode variar de acordo com o período utilizado e dose. Portanto, o ideal é que não seja ingerida nenhuma dose de álcool. Importante ressaltar que o consumo de outras substâncias como o tabaco também deve ser desencorajado pela equipe de saúde ao atender as gestantes.

Não foi encontrado tratamento de cura para SAF, a melhor medida ainda é a prevenção, sendo os obstetras e a equipe de saúde fundamentais nesse processo.

Como intervenção, deixamos a idéia de implementação de uma campanha de conscientização e prevenção da SAF através de vídeos e debates em grupo durante a sala de espera do ambulatório do HCTCO. Acreditamos na importância da informação para toda a população sobre os malefícios do consumo de álcool durante o período gestacional.

REFERÊNCIAS

1. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru J, Menuet J. Les enfants des parents alcooliques: anomalies observées a propos de 127 cas. *Ouest Med.* 1968; 21:476–482. apud Petrelli B, Weinberg J, Hicks GG. Effects

- of prenatal alcohol exposure (PAE): insights into FASD using mouse models of PAE. *Biochem Cell Biol.* 2018 Abr; 96(2):131-147. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370535>.
2. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet.* 1973; 302:999–1001. DOI: 10.1016/S0140-6736(73)91092-1. PMID:4127281 [PubMed: 4127281] apud Petrelli B, Weinberg J, Hicks GG. Effects of prenatal alcohol exposure (PAE): insights into FASD using mouse models of PAE. *Biochem Cell Biol.* 2018 Abr; 96(2):131-147. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370535>.
3. Petrelli B, Weinberg J, Hicks GG. Effects of prenatal alcohol exposure (PAE): insights into FASD using mouse models of PAE. *Biochem Cell Biol.* 2018 Abr; 96(2):131-147. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370535>.
4. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2016; 138(2):e20154256. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/2/e20154256>
5. Sociedade Brasileira de Pediatria. SBP divulga vídeos de alerta contra Síndrome de Abstinência fetal (SAF). Acesso em: 12 mai 2019. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbp-divulga-videos-de-alerta-contr-a-sindrome-alcoolica-fetal-saf/>
6. Rodrigues LPS. Efeitos no feto da ingestão de álcool durante a gravidez [Dissertação – Mestrado]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de ciências da saúde; 2014.
7. Mello MLM, Barrias JC; Breda JJ. Álcool e Problemas Ligados ao Álcool em Portugal. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2001 - 120 p.
8. Fiorentin CF, Vargas D. O uso de álcool entre gestantes e o seus conhecimentos sobre os efeitos do álcool no feto. *SMAD, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.* (Ed. port.). Ribeirão Preto 2006 ago; 2:2.
9. Gupta, KK; Gupta, VK, & Shirasaka, T. An Update on Fetal Alcohol Syndrome-Pathogenesis, Risks, and Treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2016. 40:8, 1594–1602. doi:10.1111/acer.13135.
10. Vorgias D, Bernstein B. Fetal Alcohol Syndrome. *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. PMID: 28846263.
11. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido. -- São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.spsp.org.br/downloads/alcool.pdf>

O USO DE OCITÓCICOS NA PROFILAXIA DA HEMORRAGIA PÓS- PARTO PRIMÁRIA

*THE USE OF OXYTOCICS IN PROPHYLAXIS
OF PRIMARY POSTPARTUM HEMORRHAGE*

José P. M. Marinho¹

Fábio A. da Silva¹

Beatriz N. de S. Gouveia¹

Bianca G. Valinhas¹

Karen V. G. G. Dieringer¹

Pedro P. R. dos Santos¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Georgia D. da C. Machado ²

² Professora do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A Hemorragia Pós-Parto (HPP) corresponde à excessiva perda de sangue por via vaginal experimentada pela puérpera após o parto. Essa entidade é a principal causa *mortis* materna no mundo, não sendo exclusiva de países subdesenvolvidos. Logo, para prevenção da HPP, o obstetra se alia aos ocitócicos ou uterotônicos que promovem contração uterina a fim de prevenir essa hemorragia.

Objetivos: Avaliar os benefícios do uso de ocitócicos na profilaxia de hemorragia pós-parto, assim como melhor droga de escolha, período e via de administração.

Materiais e Métodos: O trabalho é uma revisão bibliográfica que selecionou artigos de 2010 a 2019 por meio de pesquisa em bases bibliográficas com as palavras “prophylactic”, “oxytocin” e “haemorrhage”, enfatizando 11 revisões sistemáticas presentes na plataforma COCHRANE.

Resultados: Das 11 revisões utilizadas, oito incluíram a ocitocina, nas quais cinco evidenciam benefício na administração para prevenção de HPP. Duas revisões incluem misoprostol, nas quais uma não prevê benefício enquanto que a outra indica o uso, mas privilegia a ocitocina. Metilergometrina e alcaloide de Ergot foram estudados, mas o uso ainda é controverso.

Discussão: A ocitocina é o fármaco mais utilizado e mais eficaz nos estudos para profilaxia de HPP. Nos estudos que não se observou tal benefício, questiona-se as limitações referentes à via e forma de administração escolhida.

Conclusão: O uso de ocitócitos de forma profilática, com destaque para ocitocina, possui efeitos positivos para evitar hemorragia pós-parto primária. Contudo, estudos devem ser conduzidos para determinar melhor via de administração e o período ideal para tal.

Descritores: Ocitócicos; Hemorragia Pós-Parto; Profilaxia.

ABSTRACT

Background: Postpartum Haemorrhage (PPH) correspond to excessive vaginal bleeding experienced by puerperal after birth. This entity is the main cause of maternal *mortis* in the world, not being exclusive of underdeveloped countries. Therefore, for the prevention of PPH, the obstetrician joins the oxytocics or uterotonics that promote uterine contraction in order to prevent this haemorrhage.

Aims: To evaluate the benefits of using oxytocics in the prophylaxis of postpartum haemorrhage, as well as the best drug of choice, period and route of administration.

Materials and Methods: The work is a bibliographical review that selected articles from 2010 to 2019 by means of research on bibliographic bases with the words "prophylactic", "oxytocin" and "haemorrhage", emphasizing 11 systematic reviews present in the COCHRANE platform.

Results: In the 11 reviews used, eight included oxytocin, in which five showed benefit in administration for PPH prevention. Two revisions include misoprostol, in which one does not provide benefit while the other indicates the use, but privileges the oxytocin. Methylergometrine and Ergot alkaloid have been studied, but the use is still controversial.

Discussion: Oxytocin is the most widely used and most effective drug in PPH prophylaxis studies. In studies that did not observe such benefit, the limitations of the way and form of administration chosen are questioned.

Conclusion: The use of oxytocites prophylactically, especially oxytocin, has positive effects to avoid primary postpartum haemorrhage. However, studies should be conducted to determine the best way of administration and the optimal time to do so.

Keywords: Oxytocics, Postpartum Hemorrhage, Prophylaxis.

INTRODUÇÃO

As hemorragias que ocorrem no período pós-parto podem ser classificadas em primária (precoce) ou secundária (tardia), sendo a primária quando ocorre dentro de 24 horas do puerpério e secundária quando o sangramento excessivo incide entre 24 horas e seis a 12 semanas após a expulsão do conceito.¹ A forma primária é definida como a perda de sangue superior 500 ml após o parto vaginal ou superior a 1.000 ml após o parto cesáreo.¹ A definição clínica pode-se acrescer à supracitada a fim de contemplar maior abrangência à mesma, sendo então qualquer perda de sangue que cause instabilidade hemodinâmica também pode ser considerada hemorragia pós-parto.²

Tem-se a estimativa de que 30% dos óbitos maternos de causa obstétrica no mundo sejam devido a essa entidade, com aproximadamente um óbito a cada 150.000 partos.³ A Hemorragia Pós-Parto (HPP) é a principal causa *mortis* materna em todo mundo, tendo uma prevalência global de 6%.² Fato a se destacar é que mortes por complicações do parto não é exclusivo de países subdesenvolvidos, onde, em teoria, teriam menor suporte pré-natal e periparto, visto que 10% e 12% das mortes maternas no Reino Unido e nos Estados Unidos, respectivamente, são oriundos de tais complicações.¹

Algumas condições são fatores de risco para o desenvolvimento desse sangramento puerperal, entre eles destacam-se quadros que levem à hiperdistensão uterina, como a macrossomia fetal; condições que postergam a terceira fase do trabalho de parto (secundamento ou dequitação); multiparidade; episiotomia; hemorragia pós-parto em gestação anterior.^{4,5,6} Isso porque a maioria dos fatores se relacionam com o déficit da manutenção do tono uterino na primeira hora pós-parto, visto que nesse período é essencial que os vasos perpendiculares ao miométrio sofram oclusão mecânica pela musculatura uterina.⁷

Tal fato corrobora para que a hemorragia primária seja a forma mais comum de hemorragia obstétrica, onde aproximadamente 2/3 delas resultam da atonia uterina.² Assim, por depender da contração miométrial, a atonia é tratada inicialmente com compressão uterina bimanual e massagem, sendo seguido por drogas que promovem contração uterina.⁸ Contudo, deve-se ressaltar que esse sangramento pode ocorrer em gestantes sem fatores de risco, assim condutas devem ser preconizadas em todas as gestações a fim de prevenir a hemorragia. Dentre as condutas, a melhor estratégia profilática é a conduta ativa na terceira fase do trabalho de parto, com destaque para a administração de ocitocina.⁹

A ocitocina pertence a um grupo de medicamentos denominados ocitócicos e é a droga de escolha para a prevenção de hemorragia pós-parto porque é tão efetiva quanto os alcaloides Ergot ou prostaglandinas e tem efeitos adversos menores.^{10,11} Esse hormônio age estimulando o segmento superior do útero, proporcionando contração rítmica miométrial, com consequente constricção das arteríolas espiraladas e diminuição do sangramento uterino.¹² A via de acesso mais frequentemente utilizada é a intramuscular, na dose de 10UI, imediatamente após o desprendimento do ombro anterior, ou após o nascimento do conceito.¹³

De forma paralela, destaca-se o uso do misoprostol, visto a maior acessibilidade, já que pode ser administrado pelas vias sublingual, oral, vaginal e retal.¹⁴ A ação do misoprostol também consiste em aumentar o tono uterino, reduzindo o sangramento puerperal, contudo os efeitos adversos podem limitar seu uso.⁸

Logo, a hemorragia pós-parto é um tema que carrega importância, visto as graves consequências relacionadas a ela, incluindo a morte materna. Segundo Magann, Evans, Chauhan, Lanneau, Fisk, Morrison⁶, mesmo com devido manejo, aproximadamente 3% dos partos vaginais irão resultar em quadro grave de sangramento pós-parto. Dessa forma, este trabalho propõe discutir os benefícios do uso de ocitócitos nesse contexto profilático, com destaque ao momento e à droga mais correta a ser utilizada, assim como via de administração que podem ser usadas.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Avaliar os benefícios do uso de ocitócicos na profilaxia de hemorragia pós-parto precoce.

Objetivos Secundários

Analisar a melhor escolha profilática medicamentosa dentre os ocitócitos;

Conhecer o melhor momento e via de administração para usar a medicação profilática.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi uma revisão bibliográfica sobre o uso de ocitócicos na profilaxia de hemorragia pós-parto realizada por meio de pesquisa em bases de dados bibliográficas. Para a fundamentação teórica e explanação da problemática, as buscas de artigos para foram realizadas na plataforma PubMed, SciELO e protocolos foram conseguidos na plataforma online do Ministério da Saúde. As buscas de artigos para resultados e discussão foram realizadas na plataforma Cochrane Library. Todos os artigos foram validados com base na Plataforma Sucupira.

Foram selecionados para fundamentação teórica artigos originais indexados preferencialmente no período de 2014 a 2019, entretanto artigos mais antigos foram citados, até mesmo para fins comparativos com trabalhos recentes. Na plataforma Cochrane Library apenas revisões sistemáticas foram selecionadas no período de 2010 a 2019. Ainda como critério de inclusão, apenas artigos escritos em inglês e português foram selecionados, utilizando termos livres. Os termos *prophylactic; oxytocin; hemorrhage* foram combinados a fim de limitar a pesquisa. Foram encontrados para discussão 12 revisões sistemáticas, contudo uma foi excluída, visto que a data de publicação era abaixo do critério imposto pelo trabalho, tendo similaridade com artigos recentes. Fora o período de publicação, artigos que incorporavam mais variáveis; que não apresentam correlação clínica; que apresentam correlação com comorbidades ou qualquer outra situação que poderia prejudicar a veracidade dos resultados relacionada com os objetivos de estudo foram excluídos como fonte de dados.

RESULTADOS

Revisão sistemática realizada em 2010, com três ensaios envolvendo 1671 participantes e observou que a administração de ocitocina antes e depois da expulsão da placenta não teve qualquer influência significativa em casos clinicamente importantes como: a incidência de hemorragia pós-parto, taxa de retenção placentária e a duração do terceiro estágio do trabalho de parto. No entanto, o número de estudos disponíveis foi limitado. O único fármaco uterotônico utilizado foi a ocitocina, principalmente através de infusão, portanto sua extrapolação para outras vias de administração deve ser interpretada com cautela. Mais estudos são necessários para examinar outros resultados maternos e neonatais usando abordagens consistentes.¹⁵

Trabalho de revisão sistemática realizado em 2012, que incluiu nove estudos com 1118 mulheres. Foram identificadas quatro comparações, uma delas incluindo seis estudos que randomizaram 394 mulheres, comparando injeção via veia umbilical com solução salina com ocitocina versus injeção pela mesma via com solução salina normal. Além de outras três comparações, cada uma delas incluindo um estudo. A comparação entre a injeção intraumbilical de soro fisiológico mais ocitocina com injeção intraumbilical de soro fisiológico apenas, não houve evidência de diferença em nenhum dos desfechos relevantes relatados, ou seja, o número de mulheres que necessitaram de transfusão sanguínea, a incidência de remoção manual da placenta, perda sanguínea e duração do terceiro estágio do trabalho. Outra relação apresentada foi entre a quantidade total de solução administrada e dose de ocitocina, na qual não houve evidências de diferença entre estudos. As outras três comparações não apresentaram informações relevantes à revisão, visto que as mesmas utilizaram apenas um estudo.¹⁶

Outro grupo de pesquisadores realizou uma revisão, em 2012, de 72 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 52.678 mulheres, e foi constatado que o uso de prostaglandina oral ou sublingual (misoprostol) é eficaz na redução de hemorragia grave pós-parto, e conseqüentemente na necessidade de transfusão. Contudo, apresentou-se menos eficiente que a ocitocina, acrescentando, ainda, mais efeitos colaterais indesejados. A análise foi feita de forma que foi comparado o uso profilático de misoprostol com a administração parenteral de prostaglandinas (PGF2alfa e E2) e os resultados encontrados revelam que apesar de efetivo na prevenção de HPP, seu uso preferencial ocorre mediante ausência de ocitocina, uma vez que esta (ocitocina), mostrou-se mais eficiente no processo, podendo ser considerada como fármaco de primeira escolha para profilaxia do HPP.¹⁷

Em 2013 pesquisadores realizaram análise de dados através de dois estudos randomizados (1097 mulheres), e foi observado comparativamente o uso de uterotônicos via oral com a administração de placebo, não havendo diferença significativa entre os resultados, de modo que foi observado: perda de sangue de 500 ml ou mais (razão de risco (RR) 1,45; 95% de intervalo de confiança (IC) de 0,39-5,47, de dois estudos), contudo no estudo envolvendo uso de metilergometrina oral comparado com fitoterápicos (envolvendo 171 mulheres), houve aumento significativo da concentração de hemoglobina no sangue no dia um pós-parto (MD 0,50 g / dl; IC de 95% 0,11-0,89) em comparação com fitoterapia. Assim, o uso profilático de metilergometrina não apresentou evidências suficientes que apoiem a prática, apresentando também

efeitos colaterais indesejados, e os fitoterápicos não mostraram eficácia clara apesar de sua utilização no Japão.¹⁸

Uma revisão sistemática de ensaios randomizados, em 2013, incluiu 78 estudos (59.216 mulheres) sobre o uso do misoprostol para prevenção ou tratamento da hemorragia pós-parto, avaliando sua relação com morbimortalidade materna. Os resultados evidenciaram que o misoprostol parece não aumentar ou reduzir a morbidade grave (excluindo a hiperpirexia) quando usado para prevenir ou tratar a HPP e ainda, não aumentou ou diminuiu a mortalidade materna. No entanto, o misoprostol está associado a um risco aumentado de pirexia, particularmente em dosagens de ≥ 600 μg . Neste contexto, os resultados desta revisão apoiam o uso de menor dose eficaz.¹⁹

A partir de dez ensaios clínicos randomizados com 4052 participantes, foi realizado em 2014 uma revisão sistemática onde quatro destes ensaios, com o total de 1881 participantes, compararam o uso de misoprostol na dose de 600 a 1000 mcg com associação de uterotônicos adicionais, porém não resultou em benefício para os desfechos do estudo. Outra análise realizada foi de dois ensaios clínicos randomizados com 1787 participantes, nos quais compararam o uso de 800 mcg de misoprostol sublingual versus a infusão de ocitocina como o tratamento primário de HPP, sendo que um estudo incluiu mulheres que receberam uterotônicos profiláticos e o outro não. Desfechos primários não foram diferenciados nos dois grupos, mas foi possível observar que mulheres que receberam misoprostol sublingual foram mais propensas a terem maior perda sanguínea em relação às outras mulheres que receberam ocitocina.²⁰

Uma revisão realizada em 2016, incluiu um único ensaio randomizado aplicado em quatro distritos rurais em Gana que randomizaram 28 comunidades oficiais de saúde (CHOs) (servindo 2404 gestantes potencialmente elegíveis) para o grupo de intervenção e 26 CHOs (3515 gestantes potencialmente elegíveis) para o grupo controle. É incerto se a ocitocina administrada por um CHO em ambientes não hospitalares em comparação com um grupo controle reduz a incidência de hemorragia pós-parto, morbidade materna grave ou mortes maternas. No entanto, provavelmente diminui a incidência de hemorragia pós-parto (independente de como é definido). Houve pouca ou nenhuma diferença entre os grupos ocitocina e controle em um número de desfechos secundários, tais como: as taxas de transferência ou encaminhamentos para serviços de saúde, natimortos, dificuldade em respirar ao nascer, mortes neonatais e reanimação infantil. Não houve casos de uso de ocitocina durante o trabalho de parto, lesão por agulha ou qualquer outro evento adverso ou evento prejudicial imprevisto.²¹

É incerto se a administração de ocitocina por agentes de saúde comunitários sem habilidades de obstetrícia administradas fora de locais com instalação apropriada, em comparação com um grupo controle, reduz a incidência de hemorragia pós-parto grave, doença materna grave ou morte comparado com um grupo de controle. No entanto, a ocitocina provavelmente diminui a incidência de hemorragia pós-parto (> 500 mL).

Mais estudos randomizados controlados de alta qualidade são urgentemente necessários para avaliar os efeitos do uso de ocitocina em dispositivos de injeção pré-carregados ou outros novos sistemas de

administração de PPH grave. Da mesma forma, estudos futuros devem considerar outros resultados importantes como possíveis eventos de aceitabilidade da intervenção para mães e outras partes interessadas da comunidade.

Uma meta-análise publicada em 2018 incluiu 196 estudos (135.559 mulheres) e teve como objetivo identificar o(s) agente(s) uterotônico(s) mais eficaz(es) para prevenir a Hemorragia Pós-Parto com o mínimo de efeitos colaterais e gerar uma classificação de acordo com o eficácia e perfil de efeitos colaterais. Todos os agentes foram eficazes para prevenir a HPP quando comparados com placebo ou nenhum tratamento. A combinação de Ergometrina mais Ocitocina, combinação de Misoprostol com Ocitocina e a Carbetocina parecem favorecer efeitos desejáveis adicionais em comparação com a ocitocina padrão atual. Os dois regimes de combinação, no entanto, estão associados a efeitos colaterais significativos, enquanto a Carbetocina pode ser tão eficaz quanto a ocitocina sem um aumento nos efeitos colaterais.²²

Ainda neste ano, foi realizada uma revisão com objetivo de determinar a eficácia e segurança do uso profilático de alcaloides do Ergot (ergotamina) na terceira etapa do trabalho de parto em comparação com a não utilização de agente uterotônico, para a prevenção da HPP. Observou-se que injeções profiláticas IM ou IV de alcaloides do Ergot podem ser eficazes na redução da perda de sangue, reduzindo a HPP e aumentando a hemoglobina materna. Os alcaloides do Ergot podem também diminuir o uso de uterotônicos terapêuticos, mas promove a elevação da pressão arterial e a dor pós-parto. Faltam evidências sobre os efeitos dos alcalóides do Ergot na HPP grave e na remoção ou retirada manual da placenta, e ainda evidências sobre sua administração por via oral.²³

Outro trabalho, em 2018, analisou três estudos com 1306 mulheres comparando a ocitocina administrada por via intramuscular versus intravenosa logo após o nascimento do bebê. Apenas um estudo relatou hemorragia pós-parto (perda de sangue igual ou superior a 1000 mL) e não mostrou diferença clara entre os grupos de ocitocina intramuscular e intravenosa (evidência de qualidade muito baixa). Em um estudo, nenhuma mulher de ambos os grupos analisados necessitou de histerectomia (evidência de qualidade muito baixa) e outro estudo uma mulher em cada grupo recebeu uma transfusão de sangue (evidência de qualidade muito baixa). Outros desfechos importantes (mortalidade materna, hipotensão, insatisfação materna com a intervenção e icterícia neonatal) não foram relatados por nenhum dos estudos incluídos. Não houve diferenças claras entre grupos para outros desfechos secundários relatados (hemorragia pós-parto de 500 mL ou superior, de uterotônicos adicionais, retenção de placenta ou remoção manual da placenta, ou duração do terceiro estágio maior que 30 minutos).²⁴

Os achados dos três estudos incluídos não mostraram claramente qual método de administração de ocitocina era melhor para a mãe ou o bebê e mais pesquisas são necessárias para responder a essa pergunta. Houve apenas um pequeno número de estudos incluídos e os desfechos importantes não ocorreram com muita frequência, por isso não houve evidência para decidir se a ocitocina intramuscular ou intravenosa é mais eficaz e segura para as mulheres na terceira fase do trabalho de parto.²⁴

Estudo realizado no presente ano (2019) tinha como objetivo determinar a eficácia da ocitocina profilática para prevenir a HPP e outros desfechos maternos adversos no terceiro estágio do trabalho de parto. Os autores concluíram que a ocitocina profilática comparada com a ausência de uterotônicos pode reduzir a perda de sangue e a necessidade de uterotônicos adicionais. O efeito da ocitocina, em comparação com os alcalóides do Ergot, é incerto em relação à perda de sangue, à necessidade de uterotônicos adicionais e à transfusão de sangue.²⁵

DISCUSSÃO

Os trabalhos empregados nesse estudo compararam não apenas a influência de diferentes uterotônicos sobre possíveis desfechos maternos no pós-parto, mas também vias de administração empregadas e possíveis momentos para administração.

Com relação ao fármaco empregado, a ocitocina vem sendo principal alvo de estudos, seja em trabalhos apenas com ela ou comparativos com outros uterotônicos e/ou placebo. Dessa forma, em 2010, uma revisão já reunia trabalhos com o uso da ocitocina, contudo esses estudos não conseguiram demonstrar a ação desse fármaco na redução da HPP, visto limitações apresentadas, como via de administração.¹⁵ Corroborando com esta, em 2012, uma nova revisão utilizou ocitocina e não observou vantagem frente ao placebo na redução de desfechos indesejáveis maternos pós-parto. Contudo, a análise de ambos os estudos deve ser com cautela, visto que as vias de administração são limitadas e, na da última revisão, foi aplicada apenas injeção intraumbilical.¹⁶

Revisões sistemáticas foram realizadas a fim de englobar mais pacientes, mais fármacos e vias de administração. Ainda em 2012, benefício do uso do Misoprostol foi evidenciado, contudo enfatiza a preferência pela ocitocina na prevenção de HPP, visto sua maior eficácia.¹⁷ Assim, essa revisão já contrasta com o que vinha sendo apresentado. Essa preferência do uso da ocitocina ao misoprostol foi corroborada com trabalhos seguintes, visto que se pode observar que o misoprostol, em uma revisão sistemática posterior, não apresentou efeito positivo para evitar HPP e ainda, em determinada dose, poderia causar hiperexia.¹⁹ Numa outra revisão subsequente, não se observou esse efeito de hiperexia, contudo mulheres com esse fármaco tiveram maior perda sanguínea quando comparadas às que foram administradas ocitocina.²⁰ Assim, essas revisões enfatizaram o benefício da ocitocina frente o misoprostol.

Outros fármacos e associações foram empregados em revisões sistemáticas a fim de determinar melhor protocolo profilático. Observou-se que a ocitocina associada a outros uterotônicos teve maiores efeitos desejáveis e indesejáveis nas puérperas quando comparada à administração da Carbetocina, sendo uma droga que pode ser alvo de estudos futuros para ser alternativa na profilaxia da HPP.²² Alcaloides Ergot foram utilizados e constatou-se benefícios de seu uso intramuscular e intravenoso para prevenção de hemorragia pós-parto, contudo possui efeitos indesejáveis como aumento de dor na puérpera e precisa de maiores estudos para avaliar sua administração oral, sendo assim ainda não é usado em preferência à ocitocina.²³ Metilergometrina e fitoterapia também estão sendo alvos de pesquisa, entretanto não possuem evidências suficientes para basear o uso.¹⁸

Dentre os trabalhos mais recentes, alguns pesquisadores não conseguiram replicar esse benefício da ocitocina, contudo essa revisão utilizou dados em comunidades nas quais a administração desse fármaco foi realizada por agentes de saúde comunitários sem habilidades de obstetrícia e fora de locais com instalação apropriada. Logo, esses dados devem ser analisados com cautela e não inferem a real ação da ocitocina na profilaxia da hemorragia pós-parto.²¹ Ação essa que é constatada por outro grupo de pesquisa, visto que conseguiram comprovar que o uso da ocitocina na prevenção da HPP, comparada à ausência de uterotônicos e, esse uso, ainda garante que não se use uterotônicos adicionais de forma desnecessária.²⁵

Ao observar a via de administração, revisão recente confrontou administração intramuscular e intravenosa e não foi possível estabelecer qual das duas projetam maiores benefícios na prevenção da HPP. Tal revisão empregou apenas na terceira fase do trabalho de parto, sendo então necessário mais estudos para determinar via de administração e período ideal de administração.²⁴

CONCLUSÃO

O uso de ocitócitos de forma profilática possui efeitos positivos para evitar desfechos indesejáveis maternos no pós-parto, principalmente a hemorragia pós-parto primária. Dentre os fármacos dessa classe, a ocitocina apresenta destaque no papel supracitado, quando comparada com outros fármacos, associações farmacológicas e ausência de intervenção medicamentosa. Entretanto, mais estudos são necessários a fim de sanar algumas lacunas, principalmente com relação à melhor via de administração da ocitocina e os diversos períodos possíveis em que ela tem potencial de exercer ação profilática.

REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician- gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 1039-47.
2. Purwosunu Y, Sarkoen W, Arulkumaran S, Segnitz J. Control of postpartum hemorrhage using vacuum-induced uterine tamponade. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(1): 33-36.
3. Devine PC. Obstetric hemorrhage. *Semin Perinatol.* 2009; 33:76- 81.
4. Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48:15-8.
5. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 mL) and severe (> or = 1000 mL) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115:166-72.
6. Magann EF, Evans S, Chauhan SP, Lanneau G, Fisk AD, Morrison JC. The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2005; 105:290-3.

7. Baggieri RAB, Vicente GS, Santos JA, Cabalero MHC, Barbosa HM, Santos RS, Baggieri RAA, Baggieri RFA, Trindade CR, Chambo Filho A. Hemorragia pós-parto: prevenção e tratamento. *Arq Med Hosp Fac Ciênc Med Santa Casa São Paulo*. 2011; 56(2):96-101.
8. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(1) DOI: 10.1002/14651858.CD003249.pub2.
9. Jackson KW Jr, Allbert JR, Schemmer GK, Elliot M, Humphrey A, Taylor J. A randomized controlled trial comparing oxytocin administration before and after placental delivery in the prevention of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:873-7.
10. Elbourne DR, Prendiville WJ, Carroli G, Wood J, McDonald S. Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD001808.
11. Gulmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000494.
12. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG* 2003; 110(suppl 20):46-51.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher/ Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Mulher. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 199 p.: il.
14. Hofmeyr GJ, Walraven G, Gulmezoglu AM, Maholwana B, Alfirevic Z, Villar J. Misoprostol to treat postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG*. 2005; 112:547-53.
15. Soltani H, Hutchon DR, Poulouse TA. Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD006173. DOI: 10.1002/14651858.CD006173.pub2.
16. Mori R, Nardin JM, Yamamoto N, Carroli G, Weeks A. Umbilical vein injection for the routine management of third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD006176. DOI: 10.1002/14651858.CD006176.pub2.
17. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD000494. DOI: 10.1002/14651858.CD000494.pub4.
18. Yaju Y, Kataoka Y, Eto H, Horiuchi S, Mori R. Prophylactic interventions after delivery of placenta for reducing bleeding during the postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD009328. DOI: 10.1002/14651858.CD009328.pub2
19. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD008982. DOI: 10.1002/14651858.CD008982.pub2.

20. Mousa HA, Blum J, Abou El, Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD003249. DOI: 10.1002/14651858.CD003249.pub3.
21. Pantoja T, Abalos E, Chapman E, Vera C, SerranoVP. Oxytocin for preventing postpartum haemorrhage (PPH) in non-facility birth settings. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art.No.: CD011491.DOI: 10.1002/14651858.CD011491.pub2.
22. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, Williams MJ, Diaz V, Pasquale J, Chamillard M, Widmer M, Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Althabe F, Gülmezoglu AM, Vogel JP, Oladapo OT, Coomarasamy A. Uterotonic agentes for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD011689. DOI: 10.1002/14651858.CD011689.pub3.
23. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of Ergot alkaloids in the third stage of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD005456. DOI: 10.1002/14651858.CD005456.pub3.
24. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9. Art. No.: CD009332. DOI: 10.1002/14651858.CD009332.pub3.
25. Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 4. Art. No.: CD001808. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.pub3.

SÍNDROME FETAL ALCOÓLICA, ATUALIZAÇÕES E PREVENÇÃO

FETAL ALCOHOL SYNDROME, UPDATES AND PREVENTION

Andrey M. V. Lins¹

Caroline P. Leite¹

Helder Grossi¹

Francine F. Zenicola¹

Matheus Fernandes¹

Tássia Santoro¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Carlos P. Nunes ²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: Os efeitos do consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação vêm sendo amplamente estudado, principalmente pelo risco de causar abortamento, natimortalidade e prematuridade. Além disso, é um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome fetal alcoólica (SFA) no neonato. No Brasil, anualmente a prevalência de SFA é de 0,5 a 2 por 1.000 nascidos vivos.

Objetivo: Apresentar as atualizações sobre SFA.

Metodologia: Esse estudo apresenta uma revisão bibliográfica com as potenciais prevenções para a SFA e redução de danos para o conceito.

Resultados e discussão: Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de SFA está o índice de massa corporal, que apresenta uma relação inversamente proporcional à chance de a mãe, quando consome álcool, ter um neonato com a síndrome. A colina se mostrou como uma boa forma terapêutica de prevenção da SFA para tratamento de mães que ingeriram álcool durante a gravidez, da mesma forma que foi utilizada em crianças de diferentes idades já diagnosticadas com SFA, apesar de os resultados apresentarem melhoras nos quadros, não houve uma diferença significativa entre os grupos tratados ou não com colina. Além disso, intervenções breves no âmbito da prevenção reduziram o consumo de álcool eficazmente evitando gravidez exposta ao álcool.

Conclusão: Apesar de se tratar de um tópico muito relevante, os estudos até então apresentados não demonstraram resultados muito conclusivos, apesar de terem significância.

Descritores: Síndrome fetal alcoólica; Colina; Neonatal.

ABSTRACT

Introduction: The effects of alcohol consumption during gestation have been widely studied, mainly due to the risk of causing abortion, neonatal mortality and prematurity. In addition, it is a risk factor for the development of fetal alcohol syndrome (FAS) in the neonate. In Brazil, the prevalence of FAS is 0.5 to 2 per 1,000 live births annually.

Objective: Present update about FAS.

Methods: The present study is a literature review with the potential preventions for FAS and harm reduction for the concept.

Results and discussion: Among the risk factors for the development of FAS is the body mass index, which presents an inversely proportional relationship to the chance of the mother, in consuming alcohol, to have a neonate with the syndrome. Choline was shown to be a good therapeutic form of FAS prevention for treatment of mothers who ingested alcohol during pregnancy, in the same way, the use in children of different ages diagnosed with FAS, although the results showed improvements in many aspects, there was no significant difference between the treated and non-treated groups with choline. Furthermore, brief interventions in prevention have reduced alcohol consumption effectively by preventing pregnancy exposed to alcohol.

Conclusion: Although it is a very relevant issue, so far the studies have not shown very conclusive results, although they have significance.

Keywords: Alcoholic fetal syndrome; Coline; Neonatal.

INTRODUÇÃO

Os efeitos do consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação vêm sendo amplamente estudado, principalmente pelo risco de causar abortamento, natimortalidade e prematuridade. Além disso, é um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome fetal alcoólica (SFA) no neonato. Os danos ao concepto são bastante expressivos nessa síndrome e cursam com a redução no crescimento intra e extra-uterina, anomalias faciais, má formação neural, disfunções cognitivas, memória, função executiva, e estão relacionados ao desenvolvimento de esquizofrenia, autismo e síndrome de Asperger.^{1,2}

Segundo a Organização Mundial de Saúde³ 0,5 a 2 recém-nascidos para cada 1.000 nascidos vivos apresentam SFA, superando índices de outros distúrbios do desenvolvimento como síndrome de Down e espinha bífida. No Brasil, anualmente 1.500 a 3.000 casos novos podem surgir se a prevalência de 0,5 a 2 por 1.000 nascidos vivos for considerada⁴.

Dentre os fatores associados a mulheres que consumiram álcool durante a gestação estão o uso contínuo de tabaco, baixa escolaridade², histórico de depressão, podendo ou não estar relacionado com depressão pós-parto prévio,⁵ e o desconhecimento da situação de prenhez, o que gera subdiagnósticos de SFA¹.

Atualmente vem-se observando redução dos danos do uso de álcool durante a gestação em mulheres suplementadas com alguns nutrientes, entre eles, destaca-se a colina, que é um aminoácido presente, por exemplo, no ovo, e que parece melhorar as funções comportamentais e neurocognitivas⁶. Por ser um precursor da acetil colina e fosfolipídios, a colina e seus metabólitos são essenciais para formação de membrana, sinalização transmembranar, neurotransmissão colinérgica, e metabolismo lipídico⁷.

As desordens de SFA são condições caracterizadas por anormalidades no desenvolvimento neurocognitivo, em especial afecções hipocampusais, desencadeando um futuro déficit de memória de curto e longo prazo. Não existe um tratamento biológico específico para SFA, entretanto, pode-se dizer que hoje existem relações benéficas na suplementação pré-natal e perinatal de colina com a diminuição do surgimento de um déficit do sistema neurocognitivo. Esta interação possui como base a adequação da produção de mielina por células gliais (células de Schwann e Oligodendrócitos) em sítios de memória –principalmente o hipocampo – aumento de acetilcolinesterase e amplificada liberação de acetilcolina mediada por efeitos epigenéticos. Tais fatores possibilitam o mecanismo de compensação cerebral por resposta neuromoduladora que propicia diminuição dos efeitos neurotóxicosalcoólicos^{7,8}.

OBJETIVOS

Apresentar os estudos sobre a SFA e suas potenciais prevenções e redução de danos.

MÉTODOS

Foi feita uma busca na página pubmed.com com o termo “fetal alcohol syndrome” e foi acrescentado os filtros: “clinicaltrial” e “fulltext” e selecionados artigos a partir de 2010 que fossem em inglês ou

português. Foram obtidos nove artigos e nenhum foi descartado. A partir desses, foram feitas análises dos principais resultados.

RESULTADOS

Fatores que predisõem o consumo de álcool durante a gestação que envolvem: menor escolaridade, baixa renda mensal, baixa idade, tabagismo, uso de drogas ilícitas, gravidez indesejada, início tardio do pré-natal, falta nas consultas e baixa idade. Apresentou que o consumo de álcool é influenciado por variações farmacocinéticas, principalmente dos genes envolvidos em seu metabolismo. Além disso, revelou-se que as mulheres possuem uma biodisponibilidade ao alcoolismo maior que os homens, pela maior taxa de absorção dessa droga, menor quantidade de água em seu organismo e maior proporção de gordura corpórea em seu corpo, atingindo alcoolemia aumentada, em vista também que as mulheres possuem menos tolerância ao álcool comparado aos homens, com maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de complicações clínicas e risco de mortalidade. Por se tratar de um problema subnotificado, acaba por ter consequências desastrosas. O álcool age direta ou indiretamente sobre o feto, interferindo em seu desenvolvimento, crescimento, prejudica o transporte placentário de nutrientes essenciais, pode gerar um quadro de hipóxia, causando efeitos sobre o Sistema Nervoso Central fetal (sendo mais grave nas primeiras cinco semanas de gestação), podendo gerar microcefalia ou microencefalia. Além dessas informações, a SFA apresenta um padrão típico de modificações faciais (alteração da linha média), restrição de crescimento⁹.

Um estudo diferenciando as características de crianças do primeiro grau que foram expostas ao álcool durante o desenvolvimento embrionário, possuindo diagnóstico de Síndrome Fetal Alcoólica (SFA) ou de Síndrome Alcoólica Fetal Parcial (SAFP) de crianças não expostas a essa substância nesse período, sendo essas do grupo controle. A coleta de dados foi baseada no i) crescimento físico e dismorfologia; ii) avaliações cognitivas administradas por psicólogos escolares e avaliações comportamentais feitas por professores em sala de aula; e iii) entrevistas com as mães das crianças investigando fatores de risco maternos¹⁰.

Os resultados obtidos foram que crianças que tiveram diagnóstico de SAF apresentavam menor estatura, peso e perímetro cefálico. O percentil de IMC diferiu significativamente de acordo com o diagnóstico atribuído a cada criança, sendo que aquelas que apresentavam SAF tinham o menor IMC e aquelas que formaram o grupo controle, o maior IMC. Finalmente, todos os grupos divergiram significativamente pela pontuação dismorfológica total média. O grupo SAF teve a maior média, seguida por SAFP e controle. Percentis de desempenho em todos os testes cognitivos e comportamentais foram significativamente mais baixos para crianças que tiveram SAF do que os controles. Idade, gênero e etnias não apresentaram diferenças¹⁰.

Ceccanti e colaboradores, apresentaram estudo em que foram entrevistados 905 mulheres sobre a prevalência e características do FASD (fetal alcohol spectrum disorders) na região do Lácio, na Itália, observaram fatores de risco materno e infantil que influenciam a gravidade dos transtornos do espectro alcoólico fetal (FASD), esses fatores podem ser agrupados em: I) hospedeiro: saúde materna, idade, dieta, índice de massa corporal (IMC), nutrição, gravidez (número de gestações) e paridade (número de partos

viáveis; II) exposição do álcool ao feto: por quantidade, frequência e horário da dose; III) ambiente materno durante o pré-natal: status socioeconômico, pré-natal, normas sociais e; IV) neurodesenvolvimento da criança: qualidade do ambiente pós-natal da criança como: educação materna, estimulação cognitiva / comportamental e nutrição¹¹.

Os dados de risco materno foram coletados por entrevistas pessoais de mães de três diferentes agregados: I) mães que deram à luz uma criança com FASD (n = 39); II) mães de crianças selecionadas aleatoriamente e confirmadas como normais (n = 108) e III) todas as outras mães de crianças de primeiro grau consentidas nestas escolas (n = 758) cujos filhos não foram selecionados como positivos para o estudo completo nem selecionados aleatoriamente¹¹.

Todos foram entrevistados sobre os fatores de risco maternos antes, durante e após a gravidez, incluindo: alcoolismo, estado civil, status socioeconômico, demografia e religiosidade. A análise das características demográficas indicou que a altura da mãe (cm) e o IMC diferiram significativamente entre os três grupos amostrais (Mães de Crianças com FASD, Mães de Controle de Crianças e Mães Comunitárias). As mães FASD também mostraram ter escores IMC significativamente mais altos¹¹.

O intervalo de resultados ao longo das cinco imputações mostra que apenas beber durante a gravidez ou beber outras variáveis além do comportamento atual fornecem consistentemente contribuições estatisticamente significativas para a previsão do diagnóstico do FASD. O auto relato do comportamento de beber é responsável por cerca de 25% no diagnóstico do FASD e classifica cerca de 80% dos casos¹¹.

Os dados geraram variáveis de risco materno significativo nas análises de controle de caso e de correlação múltipla. Em primeiro lugar, as comparações de casos e controles produziram algumas diferenças nas características físicas das mães (baixa estatura e IMC mais alto) ou na história de gravidez. O estilo de bebida também diferiu; mães de crianças com FASD relataram beber mais de três meses antes da gravidez, beber mais frequente e endossaram itens do questionário indicando que o consumo de álcool solitário era mais comum¹¹.

Um esquema intervencionista para mulheres com hábito de ingerir bebidas alcoólicas foi feito e consistia em orientá-las com palestras e as manterem motivadas através de contato por telefone em três momentos: 3, 6 e 12 meses ou contato pessoal. A questão principal da pesquisa procurou: 1) avaliar se houve uma redução global do risco de uma gravidez exposta ao álcool, e; 2) para comparar a eficácia da intervenção breve entre os grupos. Em geral, os participantes foram acompanhados por seis meses (n = 89) exibiram redução significativa quanto ao risco de usar álcool (de 100% para 84%) e aumento no uso de métodos contraceptivos eficazes (de zero para 64%), reduzindo assim, o risco de uma gravidez exposta ao álcool (a partir de 100% para 29%)².

Outro esquema intervencionista apresentado por Penberthy e colaboradores (2013) mostrou relação entre a eficácia de uma sessão, relacionada a uma intervenção em vídeo e a um folheto informativo, para reduzir o risco de exposição em mulheres em idade fértil (18-44 anos de idade). Para os autores, o risco de uma gravidez com exposição ao álcool foi definido como: beber em níveis considerados de risco, que é

definido como consumir em média mais de sete doses por semana ou mais de três doses em uma determinada ocasião (ingestão excessiva). O estudo foi feito a partir de 2007 até 2010 e reportados em 2011-2013⁵.

Os participantes tinham idades entre 18 e 44 anos. A pesquisa foi feita abrangendo 47,5% de participantes negras, 37,4% de brancas e 15,1% de outras. Em uma média, os participantes relataram uma taxa de consumo em torno de 4,34 doses de bebidas alcoólicas por dia nos 90 dias anteriores ao início da pesquisa. Além disso, esses relataram o uso de contraceptivos efetivamente apenas 10,16% do tempo. Especificamente, aos três meses, os participantes bebiam cerca de meia bebida (0,48) a menos por dia de consumo de bebida do que na linha de base. Aos seis meses, os participantes beberam quase uma bebida (0,87) a menos por dia de beber do que na linha de base⁵.

Outro estudo randomizado na Universidade de Minnesota (2010-2014) onde adotou-se um estudo duplo-cego. Seu objetivo foi comprovar a eficácia da terapia com uma dose de 500mg de colina diária por 9 meses em mães etilistas durante o pré-natal. Por meio da escala de aprendizado mnemônico de Mullen e de EI, realizou-se a análise de crianças com 2,5-5 anos. Obteve-se um aumento de 12-14% de pontos no grupo de mães onde foi administrada colina. Observou-se que a terapia com colina é bem tolerada, sem efeitos adversos significativos, com exceção do odor corpóreo de peixe^{7,8}.

Com o intuito de avaliar se a colina iria melhorar a função executiva, a memória e atenção apresentaram um estudo clínico randomizado foram avaliados em um estudo, duplo cego e controlado, onde foram utilizadas 55 crianças com idade entre 5-10 anos diagnosticadas com distúrbios da síndrome alcoólica, no qual 20 crianças foram tratadas com colina e 26 receberam placebo. A dose da colina foi de 625 mg/dia durante seis semanas, e o placebo uma dose equivalente. As crianças foram avaliadas quanto à neuropsicologia da memória, função executiva e atenção e hiperatividade, secundariamente teve avaliação motora; essa avaliação ocorreu no início e término do tratamento⁶.

O estudo apresentou provável melhora na avaliação quando comparados a aplicação do pré-teste para o pós-teste, nos quesitos: memória, desempenho cognitivo, função executiva e aprendizagem, mas sem diferenças significativas. Os resultados não apresentaram relação com a idade. Motricidade fina, principalmente no variável tempo; desempenho cognitivo e função executiva quando analisados grupos tratados com o fármaco comparados com grupos tratados com o placebo. Esses dados não obtiveram relação com a idade, porém, o quesito atenção, a idade apresentou diferença. O desempenho motor apresentou melhora em ambos os grupos no pós-teste. Em resumo, ambos os compostos: colina e placebo, em análise, não mostraram melhorias na aprendizagem e memória, função executiva, ou atenção sustentada. Tanto a adesão ao tratamento e colina na dieta não foram preditivos de melhores resultados do tratamento. Os achados nulos deste ensaio clínico foram inesperados por causa da forte evidência a favor da suplementação de colina em modelos animais⁶.

O estudo com novos biomarcadores de etanol em mulheres grávidas e seus recém-nascidos. Os neonatos foram observados por pelo menos 96 horas de vida para evidenciar sintomas de abstinência a

opioides. Nos que apresentaram foi instituído tratamento farmacológico. A metadona foi a medicação predominante utilizada para tratamento de síndrome de abstinência neonatal (NAS), no entanto, a morfina também foi usada. O fármaco predominante foi a metadona (72,9%), seguido pela buprenorfina (21,4%). Os restantes dos doentes foram iniciados com buprenorfina e foram posteriormente transferidos para metadona (5,7%). Na análise univariada, a exposição pré-natal ao álcool (PAE) não foi associada a medidas de crescimento fetal ou idade gestacional no parto. Microcefalia ($OFC \leq 10^{\circ}$ percentil) foi mais prevalente entre os pacientes usuários de álcool no trimestre (62,5%) em comparação aos abstêmios (37,1%), e essa relação tendia para significância ($p = 0,08$). Além disso, o uso de álcool no 3º trimestre pareceu piorar os resultados da NAS. Infelizmente, nesse estudo, nenhum efeito claro de contribuição da PAE na gravidade do NAS foi observado¹².

DISCUSSÃO

As populações em geral têm prevalência baixa de síndrome fetal alcoólica. Os achados na província da Itália, por exemplo, mostram que grupos com baixo nível socioeconômico, apresentam maior fertilidade, as médias de gravidezes, paridade, natimortos, abortos e idade materna são frequentemente mais altas entre as mães de crianças com SFA. Além disso, o fato de mães de crianças com SFA terem maiores índices médios de massa corporal também é contrário aos achados em outras populações menos nutridas¹¹.

Diversos tratamentos vêm sendo apresentados para minimizar os casos de SFA. O estudo clínico com o aminoácido colina não apresentou melhora significativa nas funções avaliadas. Uma explicação pode ser que a faixa etária que foi alvo neste estudo. Estudos pré-clínicos demonstraram que a suplementação de colina é eficaz quando administrada 11-20 e 21-30 após o nascimento de ratos, essas fases de desenvolvimento estão em paralelo com a primeira infância e a infância tardia em murinos, respectivamente, o último dos quais corresponde à fase de desenvolvimento das crianças no estudo corrente. Corroborando, acredita-se, que a duração do tratamento nesse estudo pode ter sido demasiadamente curto. Outra consideração importante na compreensão do efeito da suplementação de colina é a forma de colina administrada. Uma limitação principal do estudo é que as concentrações de colina de soro não foram medidas devido a limitações de recursos. Assim, não foi possível diferenciar a concentração de colina entre os grupos de tratamento, para comparação com descobertas de estudos anteriores⁶.

Como a prevenção é sempre uma boa escolha, ações ativas para testar a diferença na eficácia de uma breve intervenção destinada a reduzir o risco de uma gravidez exposta ao álcool, comparando as mulheres que receberam as sessões de aconselhamento em pessoa e aqueles que receberam a mesma intervenção através do telefone parecem ser uma boa abordagem. Ambas as modalidades têm um elevado volume de sucesso relatados na literatura. Escolhas saudáveis reduziram significativamente o risco de uma gravidez exposta ao álcool em mulheres com idades entre 18-44 que estavam bebendo acima dos níveis recomendados e não estavam usando contraceptivos eficazes (ou usando um método contraceptivo específico ineficaz)².

As mulheres com sintomas depressivos tiveram melhores resultados do que aquelas que não apresentaram os sintomas depressivos quando abordadas de forma intervencionista por vídeo ou folheto. Assim, para muitas mulheres que não endossam sintomas de depressão ou angústia, o fornecimento de informações na forma de vídeos ou materiais escritos pode ser suficiente para facilitar a mudança. Dessa forma, foi notada eficiência em intervenções interativas mais intensivas com mulheres que apresentam sintomas de depressão ou angústia⁵.

A respeito da presença de biomarcadores de etanol em mulheres grávidas e recém-nascidos não foi possível estabelecer uma relação com o transtorno do espectro alcoólico fetal (SFA). Contudo, esse achado sugere que se houver um efeito contribuinte da exposição pré-natal ao álcool, essa seria dose dependente. Tem várias explicações possíveis para a relação entre exposição ao álcool e NAS não encontrado neste estudo. Em primeiro lugar, enquanto alguns estudos mostram sistema nervoso central sinérgicos, efeitos depressores entre o álcool e os opiáceos, outros demonstraram que os opiáceos diminuem os níveis máximos de álcool no sangue em até 20% devido à diminuição da motilidade gástrica. Devido a essa interação farmacocinética, pode haver diminuição da exposição ao álcool nos fetos com mães em tratamento¹².

A prevalência dos casos de SFA em crianças de primeiro grau nesta população geral é provável 6 a 9 por 1000. Taxas recentes publicadas para os Estados Unidos, Itália e Croácia, 2 a 7 por 1000, que utilizavam métodos semelhantes de identificação de casos e certeza. Para SFA e FASD combinados, a faixa máxima provável de taxas é de 17 a 26 por 1000, e para o total do FASD, as taxas variam de 24 a 48 por 1000. Certamente, a partir deste estudo que SFA e FASD são muito mais comuns nesta população geral representativa de alunos da primeira série do que estimativas mais antigas preveria.

A grande proporção de casos de SFA e FASD no presente exemplo é importante por várias razões. Em primeiro lugar, a capacitação da equipe para diagnosticar menos casos dismórficos melhorou com muitos anos de experiência, e os critérios para diagnosticar o espectro completo estão evoluindo. Em segundo lugar, a proporção de menos dismórfico a casos mais dismórficos parece indicativo de um meio SES com as condições de saúde ambiental relativamente favoráveis. Em outras populações estudadas, risco materno para SAF é mais claramente definida por fértil, variáveis SES, e medidas de consumo excessivo de álcool do que no presente exemplo¹⁰.

Apesar de todos os esforços desenvolvidos para diversificar e intensificar as intervenções na SAF, um recente trabalho de revisão sistemática concluiu que há uma literatura escassa sobre a qualidade específica de ações na conduta em relação á SAF. As consequências e causas dos FASD ainda são pouco elucidadas. Neste contexto, os profissionais de Saúde devem sempre estar atentos, em função de prevenir as consequências que o álcool pode influenciar no feto, identificando as gestantes que se enquadram no quadro propício de alcoolismo durante a gestação, bem como reconhecer as crianças por ele afetadas⁹.

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

As conclusões são a opinião e considerações dos autores do trabalho, portanto não cabem referências. Devem ser apresentadas levando em consideração os objetivos do trabalho. Realçar os achados positivos e negativos que tenham embasamento científico. Não fazer afirmações que não foram apoiadas pelo estudo. Incluir recomendações, quando pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Simmons RW, Thomas JD, Levy SS e Riley EP. Motor Response Programming and Movement Time in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol*. Junho. 44(4): 371–378. 2010
2. Wilton G, Moberg DP, Van Stelle KR, Dold LL, Obmascher K e Goodrich J. A Randomized Trial Comparing Telephone vs. In-person Brief Intervention to Reduce the Risk of an Alcohol-Exposed Pregnancy. *J Subst Abuse Treat*. 2013; 45(5): 389–394.
3. World Health Organization. Management of substance abuse. *Alcohol*. 2008 [cited 2008 Mar 9]. Acessado http://www.who.int/substance_abuse/facts/alc.ohol/en/index.html às 20:00 do dia 30/05/2019.
4. Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID). São Paulo, 2013. Acessado <http://www.cebrid.epm.br/index.php> Site do Ministério da Saúde (<http://www.saude.gov.br/>) às 20:00 do dia 30/05/2019.
5. Penberthy JK, Hook J, Hettema J, Farrell-Carnahan F, e Ingersoll F. Depressive Symptoms Moderate Treatment Response to Brief Intervention for Prevention of Alcohol Exposed Pregnancy. *J Subst Abuse Treat*. 2013 October; 45(4): 335–342.
6. Nguyen TT, Risbud RD, Mattson SN, Chambers CD e Thomas JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of choline supplementation in school-aged children with fetal alcohol spectrum disorders. *Am J Clin Nutr* 2016. 104:1683–92
7. Wozniak JR, Fuglestad AJ, Eckerle JK, Kroupina MG, Miller NC, Boys CJ, Brearley AM, Fink BA, Hoecker HL, Zeisel SH e Georgieff MK. Choline supplementation in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) has high feasibility and tolerability. *Nutr Res*. November; 33(11).2013.
8. Wozniak JR, Fuglestad AJ, Eckerle JK, Fink BA, Hoecke HL, Boys CJ, Radke JP, Kroupina MG, Miller NC, Brearley AM, Zeisel SH e Georgieff MK. Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*; 102:1113–25. 2015.
9. Mesquita MA, Efeitos do álcool no recém-nascido. *Einstein.*; 8 (3Pt1):368-75. 2010.
10. May PA, Baete A, Russo J, Elliott AJ, Blankenship J, Kalberg WO, Buckley D, Brooks M, Hasken J, Abdul-Rahman O, Adam MP, Robinson LK, Manning M, Hoyme HE. Prevalence and Characteristics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *PEDIATRICS*. November 2014. Volume 134, Number 5.
11. Ceccanti M, Fiorentino D, Coriale G, Kalberg WO, Buckley D, Hoyme HE, Gossage JP, Robinson LK, Manning M, Romeo M, Hasken JM, Tabachnick B, Blankenship J, May PA. Maternal Risk Factors for

Fetal Alcohol Spectrum Disorders in a Province in Italy. *Drug Alcohol Depend.* 2014 December 1; 145: 201–208

12. Kreitinger C, Gutierrez H, Hamidovic A, Schmitt C, Sarangarm P, Rayburn WF, Leeman L e Bakhireva LN. The Effect of Prenatal Alcohol Co-Exposure on Neonatal Abstinence Syndrome in Infants Born to Mothers in Opioid Maintenance Treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016. 29(5): 783–788.

PROFILAXIA E TRATAMENTO PARA ATONIA UTERINA. MISOPROSTOL X OCITOCINA

PROPHYLAXIS FOR UTERINE ATONY. A COMPARISON BETWEEN MISOPROSTOL AND OXYTOCIN

Bernardo P. Morales¹

Camila V. Telles¹

Gabriela V. Costa¹

Hertio B. Pereira¹

Kaique S. Caetano¹

Marcela C.M. Ruas¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Gustavo Gama²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A atonia uterina é definida como sendo um estado de contratilidade inadequada da musculatura uterina no período de pós-parto imediato e representa 80% dos casos de hemorragia pós-parto (HPP). No Brasil ocorreram 16.520 óbitos maternos, com taxa de mortalidade materna de 54,83 óbitos para cada 100.000 nascidos vivos, sendo a hemorragia pós-parto a quarta principal causa.

Objetivos: Apresentar os benefícios do misoprostol e ocitocina na profilaxia e tratamento da hemorragia pós-parto decorrente da atonia uterina e traçar um comparativo entre o misoprostol e a ocitocina.

Métodos: Revisão bibliográfica, cujo levantamento de referências ocorreu entre os meses de fevereiro a abril de 2019. Foi realizada busca nas fontes LILACS, The Lancet, Scielo, MedLine, e Google Acadêmico, empregando-se os termos: atonia uterina; profilaxia para atonia uterina; hipotonia uterina; misoprostol; prevenção para atonia uterina e seus correspondentes em inglês, Uterine atony; Prophylaxis; Misoprostol. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, português e espanhol cujas abordagens contivessem aspectos pertinentes ao trabalho, com ano de publicação entre 2008 e 2018. Foram descartadas as fontes que não continham conteúdo adequado para a confecção deste trabalho. Foram utilizadas 16 referências bibliográficas.

Resultados e discussão: A utilização de uterotônicos para a profilaxia da HPP é recomendada por vários artigos e diretrizes. A ocitocina é a droga de primeira escolha, sendo aconselhado a administração suplementar de outros uterotônicos em caso de HPP. O misoprostol obteve efeito uterotônico semelhante ao da ocitocina, porém, com características singulares.

Conclusão: O misoprostol se mostrou tão eficaz quanto a ocitocina com relação a ação uterotônica, entretanto, apresenta um custo inferior, armazenamento e administração mais fáceis, vida útil longa, e com efeitos colaterais autolimitados, tornando-se a melhor escolha como droga profilática e para tratamento da hipotonia uterina em unidades hospitalares com recursos financeiros escassos.

Descritores: Atonia uterina; Profilaxia; Misoprostol.

ABSTRACT

Background: Uterine atony is defined as a state of inadequate contractility of the uterine muscles during the immediate post-partum and represents 80% of cases of post-partum haemorrhage (PPH). In Brazil there were 16,520 maternal deaths and maternal mortality rate of 54.83 deaths per 100,000 live births, with postpartum hemorrhage the fourth leading cause.

Aims: Goals to highlight the benefits of oxytocin, and misoprostol in the prophylaxis and treatment of postpartum haemorrhage caused no uterine atony and draw a comparison between misoprostol and oxytocin.

Methods: Literature review, whose survey of references occurred between the months of February to April 2019. A search was performed in LILACS sources, The Lancet, Scielo, Medline and Google Scholar, using the terms: uterine atony; prophylaxis for uterine atony; Uterine hypotonia; misoprostol; to prevent uterine atony and their corresponding in English, Uterine atony; prophylaxis; Misoprostol. Inclusion criteria were: articles in English, Portuguese and Spanish approaches which contained relevant aspects of the work, year of publication in 2008 and 2018. the sources were discarded which did not contain appropriate content for making this work. 16 references were used.

Results and discussion: The use of uterotonic for the prevention of PPH and recommended by several articles and guidelines. Oxytocin is the drug of first choice, and advised the additional administration of other uterotonic in case of PPH. Misoprostol obtained uterotonic effect similar to that of oxytocin, however, with unique characteristics.

Conclusion: Misoprostol has proved as effective as oxytocin regarding uterotonic action, however, has a lower cost, and easier storage management, long service life, and self-limiting side effects.

Keywords: Uterine atony; Prophylaxis; Misoprostol.

INTRODUÇÃO

A hemorragia pós-parto (HPP) é uma das principais causas de morte no mundo, com uma prevalência estimada em 6% no mundo. Na África e na Ásia, onde a maioria das mortes maternas ocorrem, a hemorragia pós-parto representa cerca de 30% de todos os óbitos. Mesmo nos países desenvolvidos, complicações do parto causam 10,6% das mortes maternas no Reino Unido e 12% nos EUA.^{1,2,3}

Entre os anos de 2000-2009, ocorreram 16.520 óbitos maternos no Brasil, com taxa de mortalidade materna de 54,83 óbitos para cada 100.000 nascidos vivos, sendo a hemorragia pós-parto a quarta principal causa.⁴

A hemorragia pós-parto é desencadeada por diversos fatores: incluindo lacerações do canal de parto, retenção de produtos da concepção e coágulos, distúrbios de coagulação, além de atonia uterina, que responde por 80% dos casos.⁴ A atonia uterina é definida como sendo um estado de contratilidade inadequada da musculatura uterina no período de pós-parto imediato.⁵

A ineficiência da musculatura uterina lisa em realizar a contração adequada, caracterizado pela formação do globo de segurança de Pinnard, desencadeia distúrbios na hemostasia, com consequente sangramento que, se não controlado, pode evoluir para o óbito materno. Um pré-natal bem assistido, uso correto de profilaxia, diagnóstico, tratamento farmacológico e cirúrgico pode reduzir esse alarmante número de ocorrências.⁵

Certas condições são fatores de risco para a o desenvolvimento da hipotonia uterina, que devem ser diagnosticadas ainda no acompanhamento pré-natal. Dentre todas, as que devemos dispensar mais atenção são os quadros que levam à hiperdistensão uterina, tais como o polidrâmnio, gestação gemelar e macrosomia fetal; condições que comprometam a contração e retração uterina como a presença de miomas uterinos, hipoproteinemia, grande multiparidade; obesidade; hemorragia pós-parto em gestação anterior; anestesia geral; cesárea; idade materna acima de 35 anos.^{4,5,6}

A intervenção ativa do terceiro estágio do trabalho de parto é um conjunto de ações que o obstetra pode tomar, descrita na diretriz nacional de assistência ao trabalho de parto normal e obtém bons resultados em reduzir o número de mulheres com hemorragia pós-parto grave. O procedimento inclui uso de uterotônicos, clampeamento precoce do cordão umbilical e tração controlada do cordão umbilical para liberar a placenta após o parto.^{5,6}

Os agentes uterotônicos (ocitocina, carbetocina, prostaglandinas e derivados do ergot), ao promoverem a contração uterina, diminuem a incidência de hemorragia pós-parto secundária a atonia uterina em cerca de 40% comparativamente à administração de placebo. A administração profilática de agentes uterotônicos constituem, portanto, uma parte integrante da abordagem ativa do terceiro estágio do trabalho de parto.^{3,4,5,6}

A ocitocina apresenta como desvantagens a necessidade de infusão intravenosa, refrigeração da solução, monitoramento por atendentes qualificadas e transporte para ambiente hospitalar, condições muitas vezes inexistentes em comunidades pobres. Em contrapartida temos o misoprostol com comprovada eficácia uterotônica, seguro em doses menores, de baixo custo, fácil administração por vias oral e sublingual e estável à temperatura ambiente podendo ser uma alternativa à ocitocina no manejo do terceiro estágio do parto.⁷

Por essas características, misoprostol se apresenta vantajoso quando comparado a medicamentos injetáveis.

OBJETIVOS

Primário:

Apresentar os benefícios do misoprostol e ocitocina na profilaxia e tratamento da hemorragia pós-parto decorrente da atonia uterina.

Secundários:

Traçar um comparativo entre o misoprostol e a ocitocina.

MÉTODOS

Trata-se de revisão bibliográfica, cujo levantamento de referências ocorreu entre os meses de fevereiro a abril de 2019. Foram utilizados como fontes de informação livros de referência em obstetrícia, documentos de órgãos de saúde brasileiros, da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), da Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), e da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Foi realizada busca nas fontes LILACS, The Lancet, SciELO, MedLine, e Google Acadêmico, empregando-se os termos: atonia uterina; profilaxia para atonia uterina; hipotonia uterina; misoprostol; prevenção para atonia uterina e seus correspondentes em inglês, Uterine atony; Prophylaxis; Misoprostol.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos em inglês, português e espanhol cujas abordagens contivessem algum dos aspectos discutidos neste trabalho, desde que seu ano de confecção e/ou publicação estivesse compreendido entre 2005 e 2018. Foram excluídos estudos cujos períodos de publicação excedessem o adotado. Foram descartadas, ainda, as fontes inicialmente selecionadas para leitura do resumo, mas que com o proceder de tal leitura foi constatado não conterem o conteúdo adequado para a confecção deste trabalho. Foram utilizadas 16 referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

World Health Organization recomenda o uso de uterotônicos para a prevenção da HPP durante a terceira fase do parto para todos os partos, sendo a ocitocina (10 U.I., IV/IM) o fármaco uterotônico de

primeira escolha. Em situações nas quais não há ocitocina disponível, é recomendado o uso de outros uterotônicos injetáveis (carbetocina, prostaglandinas e derivados do ergot) ou misoprostol oral (600 µg).²

Ensaio clínico randomizado (n=622) comparou misoprostol oral (400 µg) com ocitocina IV (5 U) na prevenção de HPP em âmbito hospitalar. Não houve diferença significativa nos dois grupos em relação à queda do hematócrito (3,4% vs. 3,7% com ocitocina e misoprostol, respectivamente; P=0,98). O grupo que fez uso do misoprostol apresentou um percentual maior de pacientes onde foi necessário o uso adicional de ocitocina (51% vs. 40,5%, P=0,01).⁸

Em outro ensaio clínico, compararam-se 600 mcg de misoprostol sublingual versus 10 U.I. de ocitocina intravenosa, administrados imediatamente após o parto vaginal e hospitalar de cem parturientes com baixo risco de HPP. Os desfechos de perda sanguínea, queda de hemoglobina e duração do terceiro estágio do parto favoreceram significativamente ocitocina. Não houve diferenças significativas em relação a efeitos adversos.⁹

Em um estudo conduzido com 9348 mulheres em trabalho de parto via vaginal, das quais 978 (10%) das mulheres foram diagnosticadas com hemorragia primária pós-parto e foram aleatoriamente distribuídas em dois grupos: o primeiro grupo recebeu 800 mcg sublingual de misoprostol (n=478) e o segundo recebeu 40 U.I. de ocitocina intravenosa (n=490).¹⁰

O estudo evidencia que a ocitocina e o misoprostol são ambos efetivos no controle da hemorragia pós-parto. A primeira linha de tratamento com a ocitocina (96%) se demonstrou mais efetiva no controle do sangramento em 20 minutos em comparação à primeira linha de tratamento com misoprostol (90%).¹⁰

A ocitocina parou o sangramento ativo em média dois minutos mais rápido em relação ao tratamento com misoprostol, resultando em uma perda sanguínea em cerca de 50 ml a menos. Em mulheres que cursaram com perda sanguínea maior que 300 ml o quantitativo foi maior no grupo em uso do misoprostol. Houve necessidade de intervenções adicionais em um maior número de mulheres no grupo que fez o uso do misoprostol.¹⁰

Em um outro estudo comparativo entre o misoprostol e a ocitocina para a profilaxia da hemorragia pós-parto, não foi demonstrado grandes diferenças na perda sanguínea e tampouco na necessidade de transfusão sanguínea nos grupos estudados. No entanto, o estudo ponderou a segurança em relação à administração, custo e armazenamento das medicações, sendo favorável ao uso do misoprostol.¹¹

Em um estudo intervencionista com 80 mulheres divididos aleatoriamente em dois grupos iguais, onde no grupo A foi administrado via oral 600 mg de misoprostol em dose única imediatamente após o clampeamento do cordão umbilical. Para o grupo B foi administrada a sintometrina (composto de 10 U.I. de ocitocina + 0,5 mg de ergometrina) via intravenosa. Os pacientes foram mantidos sob observação durante 6 horas e observando os sinais vitais, perda estimada de sangue e necessidade de outros fármacos uterotô-

nicos. Os resultados obtidos não demonstraram vantagens entre as drogas, podendo ser usada profilaticamente o misoprostol oralmente como a sintometrina endovenosa durante terceira fase do trabalho de parto para reduzir a incidência de hemorragia pós-parto primária.¹²

Estudo randomizado com 140 parturientes para comparar a redução da perda de sangue na terceira fase do trabalho de parto receberam sintometrina intramuscular (sintocinona 10 U.I. + ergometrina 0,5 mg) ou misoprostol retal 400mg dentro de cinco minutos a entrega do ombro anterior. Os resultados mostraram que a perda de sangue daquelas parturientes que receberam o misoprostol ($180,1 \pm 120$ ml) não foi significativamente diferente ($p = 0,5$) daquelas recebendo sintometrina ($197 \pm 176,97$ ml) para a gestão ativa da terceira fase do trabalho de parto. O estudo concluiu que o efeito clínico do misoprostol retal comparado com a sintometrina intramuscular não foram diferentes nas doses utilizadas na gestão ativa da terceira fase do trabalho de parto.¹³

Um estudo controlado randomizado duplo-cego realizado no sul do Irã com 400 mulheres, onde foram aleatoriamente distribuídas entre dois grupos. No Grupo 1 foi administrado: 20 U.I. de oxitocina em solução de 1000 mL Ringer a uma taxa de 600 mL / hr mais placebo de misoprostol comprimido. No Grupo 2 foi realizada a administração de: 400 mcg de misoprostol por via oral mais placebo de ocitocina em solução de Ringer de 1000 mL a uma taxa de 600 mL / h. Não houve diferença significativa na quantidade de hemorragia, Hb, HCT, diminuição de Hb, ou redução HCT entre os dois grupos. A taxa de necessidade de oxitocina adicional foi maior no Grupo 1, mas a taxa de efeitos adversos foi maior no Grupo 2. O estudo concluiu que o uso de misoprostol é mais eficaz para diminuir a quantidade de perda de sangue, evitando-se assim uma HPP, e está associado a um leve e autolimitado efeitos secundários.¹⁴

Ensaio clínico randomizado com 248 gestantes no terceiro estágio do parto comparou misoprostol oral, retal e vaginal ao não tratamento (somente clampeamento precoce do cordão umbilical e tração controlada do cordão) na prevenção de HPP. Não houve diferença estatisticamente significante de hematócrito e hemoglobina entre os grupos. A duração média do terceiro período do parto foi menor nos pacientes que receberam misoprostol oral e vaginal.¹⁵

Um ensaio clínico randomizado envolvendo mais de 18.000 mulheres hospitalizadas e em trabalho de parto, que comparou o uso de 10 U.I. de ocitocina intravenosa ou intramuscular, ao uso de 600 mcg de misoprostol oral obteve os seguintes resultados: maior incidência de perdas sanguíneas superiores a 1000 ml (4% misoprostol vs 3% ocitocina; RR=1,39; IC95% 1,19- 1,63), maior risco de perdas superiores a 500 ml (RR=1,44; IC95% 1,35-1,54), maior necessidade de uterotônicos adicionais (RR=1,40; IC95% 1,29-1,51) e mais efeitos adversos associados ao misoprostol.¹⁶

CONCLUSÕES

Uma droga uterotônica usada profilaticamente para prevenir HPP deve ser eficaz, conveniente, seguro, barato e sem efeitos colaterais significativos para a parturiente.

O Misoprostol mostrou um efeito uterotônico satisfatório em relação à prevenção e tratamento da HPP comparado a outros uterotônicos injetáveis. Em comparação à oxitocina é eficaz, seguro, de fácil administração e armazenamento. O misoprostol pode ser administrado por via oral, retal, sublingual e vaginal, não necessita de refrigeração para o seu armazenamento, tem uma vida útil longa e estável a alta temperatura.

A oxitocina, que é recomendada como droga de primeira escolha para a profilaxia e tratamento da HPP, exige refrigeração para ser armazenada, equipamento estéril para injeção segura e profissional treinado para administração.

Em conclusão, o misoprostol é eficaz, de fácil armazenamento e administração, vida útil longa, e com efeitos colaterais autolimitados, tornando-se a melhor escolha como droga profilática e para tratamento da hipotonia uterina em unidades hospitalares com recursos financeiros escassos.

REFERÊNCIAS

1. Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia Secretariado FIGO. Tratamento de Hemorragia Pós-Parto com Misoprostol. Versão anotada; 2012
2. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Recomendações da Organização Mundial de Saúde para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto. OMS. 2014 (www.who.int)
4. Pollyana CM, Hanna HL. Hemorragia pós-parto: um artigo de revisão. Revista de Patologia do Tocantins 2018; 5(3): 59-64.
5. Rafael AAB, Giovanna SV, Juliana AS, Michelle HCC, Huigor MB, Rafaelle SS, et al. Hemorragia pós-parto: prevenção e tratamento. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2011; 56(2):96-101.
6. Periard AM, Rezende BM, Segundo EV, Cosso FMG, Lopes JRB, França MA, et al. Atonia uterina e hemorragia pós-parto. Rev Med Minas Gerais. 2011. 21(4 Supl 6): S1-S143. p. 22-26.
7. Vilela C, Pereira M, Cabrita S, Oliveira A. Oxitocina endovenosa na profilaxia activa da hemorragia pós-parto em cesariana - Perspectiva Anestésica. Revista SPA. 2017 abr; 16 (2).
8. Baskett TF, Persad VL, Clough HJ, Young DC. Misoprostol versus oxytocin for the reduction of postpartum blood loss. Int J Gynaecol Obstet 2007; 97 (1): 2-5.
9. Tewatia R, Rani S, Srivastav U, Makhija B. Sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in prevention of post-partum hemorrhage. Arch Gynecol Obstet 2014; 289 (4): 739-742.
10. Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Ngoc NTN, León W, Raghavan S, Medhat I, Chi HTK, Barrera G, Blum J. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in

women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. 2010 jan 16;375:210-16.

11. Beverly W, Rasha D, Jill D, Emad D, Nyen TNN, Wilfrido L, Sheila R, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375: 210–16

12. Kousar S, Rehana F, Kazmi F. Efficacy of Misoprostol versus Syntometrine in the Prevention of Post-partum Hemorrhage. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)*. 2010. 14(1). p. 43-5.

13. Harriott J, Christie L, Wynter S, DaCosta V, Fletcher H, Reid M. A Randomized Comparison of Rectal Misoprostol with Syntometrine on Blood Loss in the Third Stage of Labour. *West Indian Med J*. 2009. 58(3). p. 201-6.

14. Rajaei M, Karimi S, Shahboodaghi Z, Mahboobi H, Khorgoei T, Rajaei F. Safety and efficacy of misoprostol versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage. *J Pregnancy* 2014; 2014:713879.

15. Uncu Y, Karahasan M, Uyaniklar Ö, Uncu G. Prophylactic misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19 (1):15-22.

16. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*. 2001;358(9283):689-95.

VAGINOSE BACTERIANA: FATOR DE RISCO NO PARTO PREMATURO

BACTERIAL VAGINOSIS IN THE INFLUENCE OF PREMATURE LABOR

Alexandra R. T. S. S. Coutinho¹

Eduardo V. F. Ferreira¹

Julia B. M. Carvalho¹

Karina P. Oliveira¹

Luis F. P. Mendes¹

Mariana O. Santos¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Fernanda C. N. Carvalho²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: Afecção que reduz a quantidade de *Lactobacillus* sp resultante do aumento de microrganismos anaeróbios, a vaginose bacteriana (VB) aparenta possuir relação com a prematuridade. Embora não elucidada completamente, a relação entre VB e parto pré-termo requer cuidado na abordagem, tendo em vista que esta é a principal causa de morbimortalidade de recém-nascidos.

Objetivos: Apresentar a influência da vaginose bacteriana no desfecho dos partos pré-termo, a sua epidemiologia no Brasil e comparar as complicações encontradas na literatura com as descritas no DATASUS.

Métodos: Revisão bibliográfica com busca nas bases: SciELO, MedLine, Google Acadêmico e livros de ginecologia e obstetrícia. Foram incluídas fontes que abordam o tema em português ou inglês e coletados dados no DATASUS sobre complicações no Brasil, alocados em tabela e trabalhados como porcentagens. Resultados e discussão: A gestante com vaginose bacteriana possui maiores chances de ter parto pré-termo. Essa condição pode ocorrer em todas, mesmo as de baixo risco, e por isso é necessário o rastreamento nos exames pré-natal. A triagem rotineira amplia o rastreamento do número de positividade, e em estudo retrospectivo, as gestantes com vaginose bacteriana não tratadas tiveram quatro vezes mais

trabalho de parto pré-termo em relação às que obtiveram sucesso no tratamento.

Conclusão: Os agentes etiológicos estão associados ao aumento do risco de trabalho de parto prematuro e prematuridade. Assim, a triagem rotineira é um meio de ter maior alcance às gestantes positivas e instituir a terapia adequada e precoce, reduzindo as taxas de morbimortalidade entre os recém-nascidos.

Descritores: Vaginose bacteriana; Infecções genitais; Obstetrícia; Parto pré-termo.

ABSTRACT

Introduction: Pathology that reduces the amount of *Lactobacillus* sp resulting from the increase of anaerobic microorganisms, bacterial vaginosis (BV) appears to be related to prematurity. Although not completely elucidated, the relationship between BV and preterm delivery requires caution in the approach, since this is the main cause of morbidity and mortality in newborns.

Objectives: To present the influence of bacterial vaginosis on the outcome of preterm birth, its epidemiology in Brazil and to compare the complications found in the literature with those described in DATASUS.

Methods: Bibliographic review with search in the bases: Scielo, MedLine, Google Academic and gynecology and obstetrics books. We included sources that address the issue in Portuguese or English and collected data in DATASUS on complications in Brazil, allocated in the table and worked as percentages.

Results and discussion: A pregnant woman with bacterial vaginosis is more likely to have preterm birth. This condition can occur in all, even those of low risk, and therefore it is necessary the screening in prenatal exams. Routine screening increases the number of positivity tracing, and in a retrospective study, women with untreated bacterial vaginosis had 4 times more preterm labor in comparison to those who had successful treatment.

Conclusion: Etiologic agents are associated with an increased risk of preterm labor and prematurity. Thus, routine screening is a means of reaching pregnant women more positively and establishing adequate and early therapy, reducing morbidity and mortality rates among newborns.

Keywords: Bacterial vaginosis; Genital infections; Obstetrics; Preterm birth.

INTRODUÇÃO

A vaginose bacteriana (VB) é definida como uma síndrome que ocorre diminuição da quantidade de *Lactobacillus* sp. resultante da elevação de organismos anaeróbios, do tipo *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* e *Bacteroides*, entre outros. Os *Lactobacillus* sp. conferem ao ambiente vaginal um pH baixo que, habitualmente, varia entre 3,8 e 4,5, uma vez que produzem peróxido de hidrogênio (H₂O₂). A queda numérica e qualitativa dessas bactérias promove aumento do pH, facilitando, portanto, o crescimento das bactérias anaeróbicas que proliferam melhor em meio menos ácido. Esta inversão do equilíbrio da flora vaginal levará a uma perda da capacidade de produzir substâncias bactericidas, favorecendo o desenvolvimento de germes potencialmente nocivos e, principalmente, facilitando a aquisição e transmissão de partículas virais. O metabolismo da proliferação das bactérias citadas acima leva a um aumento da produção de aminas aromáticas (putrescina e cadaverina) que volatilizam e produzem um odor fétido, comparado ao de peixe podre.

A influência que a vaginose bacteriana tem sobre a prematuridade vem sendo estudada, mas ainda não está totalmente esclarecida. O parto prematuro é o que ocorre antes de 37 semanas de gestação, e é a principal causa de morbimortalidade entre os recém-nascidos, responsável por aproximadamente 75% das mortes perinatais. Apesar da VB, cervicites gonocócicas e bacteremias assintomáticas terem uma forte associação com o trabalho de parto prematuro pouco se conhece os mecanismos fisiopatológicos. Admite-se que a flora vaginal com VB produza endotoxinas que tornam algumas mulheres mais suscetíveis a iniciarem a cascata de citocinas e prostaglandinas que desencadeiam o trabalho de parto. Pode haver ainda uma ascensão dos microrganismos, infectando a cérvix, a placenta e o líquido amniótico. Inclusive, a possibilidade da produção de proteases pelos microrganismos que compõem a VB, pode determinar a rotura prematura das membranas.

Ainda a produção de mucinases e sialidases (enzimas mucolíticas) pelos agentes presentes na vagina é maior nas mulheres com VB. Essas enzimas poderiam interferir com a fisiologia dos tecidos, favorecendo a instalação de doença inflamatória pélvica, esterilidade, dor pélvica crônica, parto prematuro.

A prevenção da prematuridade está incluída como um dos cuidados no pré-natal e a identificação da gestante com risco é de extrema importância.

Entre os fatores relacionados à prematuridade, a infecção tem um importante papel, independentemente do sítio de localização. As infecções geniturinárias consideradas mais significativas é a vaginose bacteriana. Com alta prevalência na população em geral, a vaginose bacteriana é citada por vários autores como o principal fator associado à prematuridade dentre outros desfechos gestacionais desfavoráveis, como baixo peso ao nascer, ruptura prematura de membranas e infecção puerperal.

Através desse trabalho de revisão tentamos entender mais sobre os fatores etiológicos envolvidos nessa associação entre VB e prematuridade.

OBJETIVOS

Primário: Apresentar a implicação da vaginose bacteriana como fator de risco para parto pré-termo.

Secundário: Discutir a fisiopatologia e complicações das gestações com vaginose bacteriana com foco no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de revisão bibliográfica, cujo levantamento de referências ocorreu entre os meses de março a maio de 2019. Foram utilizados como fontes de informação livros de referência em obstetrícia, documentos de órgãos de saúde brasileiros, da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), trabalho de conclusão de curso especificamente em Medicina e teses de mestrado que abordassem a prematuridade. Foi realizada busca nos bancos de dados SciELO, MedLine, e Google Acadêmico, livros e órgãos de ginecologia e obstetrícia, empregando-se os termos: prematuridade; parto pré-termo; vaginose bacteriana, gestante, obstetrícia; além de seus correspondentes em inglês, premature birth, bacterial vaginosis. Artigos em inglês ou português cujas abordagens contivessem os aspectos mais importantes discutidos neste trabalho foi o critério de inclusão utilizado. Estudos cujo idioma fosse diferente de português ou inglês foram excluídos, além dos artigos inicialmente selecionados para leitura do resumo, cujo assunto não se relacionou com o presente trabalho. Desta forma, foram encontradas cerca de 30 fontes, entre elas 11 selecionadas como referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A vaginose bacteriana é uma condição clínica a qual é caracterizada pelo corrimento vaginal de odor fétido, ph maior que 4,5, além da presença expressiva de bactérias anaeróbicas como *Gardnerella vaginalis*. Esta enfermidade deve ser rastreada entre a 16^a e 22^a semanas de gestação.

A bactéria *Gardnerella vaginalis* se desenvolve quando há um desequilíbrio da flora vaginal. Segundo Pires et al.¹¹, o equilíbrio da flora vaginal é dependente de microorganismos e dos produtos metabólicos dos mesmos. Outro aspecto que influencia é o estado hormonal e o sistema imunológico da mulher. Além disso, os *Lactobacillus sp.* predominam na flora vaginal e têm a função de converter o glicogênio em ácido láctico. Assim o pH vaginal torna-se ácido (3,8-4,5) inibindo o crescimento de microorganismos nocivos para a mucosa vaginal.^{7,8}

Quando ocorre a vaginose bacteriana, a microbiota vaginal é substituída por altas concentrações de microorganismo aeróbicos e anaeróbicos, sendo verificado especialmente a *Gardnerella Vaginalis*, *Bacteroides sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Mobiluncus sp* e *Micoplasma hominis*.¹⁵

A gestante que apresenta esta condição clínica possui maiores chances de ter um parto pré-termo, pois há a produção de fosfolipases A2 e C que estimulam a síntese de prostaglandinas, aumentando então, a contratilidade miometrial e ocasionando modificações do colo uterino como o esvaecimento e a dilatação.

Paralelamente a isso, a vaginose bacteriana apresenta colagenases, mucinases e siladeses que são capazes de atuar sinergicamente com as prostaglandinas na dilatação do colo uterino. Assim, aumenta o risco do parto prematuro.⁵

O desenvolvimento da placenta culmina com a expressão do gene que regula a produção do hormônio liberador de gonadotrofina (CRH) sintetizado pelo trofoblasto e liberado de forma gradativa com a função de estimular o hipotálamo materno que por sua vez estimula a hipófise a produzir ACTH que age no córtex suprarrenal liberando cortisol e substrato para estrogênio. Além disso, o CRH alcança a circulação fetal estimulando o eixo metabólico tendo como produto o cortisol responsável pelo amadurecimento pulmonar. Em resposta ao aumento de cortisol no sangue fetal há um aumento na produção do CRH placentário. Ainda nesse contexto, a produção da proteína surfactante A e fosfolípidos são responsáveis por ações pró-inflamatórias aumentando a produção de prostaglandinas que determinam a contração miométrial. O aumento dos substratos da síntese de estrogênio placentário somado à estímulo do CRH incentiva a esteroidogênese. Uma vez formado o estrogênio placentário, há o estímulo da formação das junções tipo GAP nas células miométriais permitindo contrações uterinas coordenadas.⁹ O aumento das concentrações séricas de CRH durante o 2º trimestre poderia indicar um possível parto pré-termo.³

A prematuridade é caracterizada por recém-nascidos vivos antes da 37ª semana de gestação, a qual é responsável por diversas complicações neonatais, como a síndrome da angústia respiratória.^{10,11} Esta síndrome conduz a um colapso pulmonar, uma vez que não há surfactante suficiente para possibilitar uma adequada respiração. Deve-se que este processo pode conduzir ao óbito do recém-nascido. De acordo com Rezende Obstetrícia, há o óbito de 10-40% dos recém-nascidos que apresentam esta enfermidade.⁹

Este aspecto pode ocorrer em todas as gestantes, mesmo as de baixo risco, e por isto é necessário seu rastreamento durante os exames de pré-natal.⁶ A triagem rotineira de gestantes amplia as oportunidades de pesquisar maior número de positividade para vaginose bacteriana, independentemente de serem sintomáticas ou não, ou de possuírem risco para parto prematuro.²

Em um estudo retrospectivo, as pacientes com vaginose bacteriana não tratadas tiveram quatro vezes mais trabalho de parto pré-termo em relação às que obtiveram sucesso no tratamento.⁴

O diagnóstico mais utilizado, devido à maior acurácia, é através do esfregaço vaginal corado pelo método de Gram e critérios clínicos de Amsel. Para ser comprovada a vaginose bacteriana através dos critérios de Amsel, necessita-se que haja três dos quatro critérios de Amsel.¹⁴ Esses critérios são: corrimento vaginal homogêneo acizentado, teste de aminas positivo, presença de células-alvo no exame à fresco e pH vaginal acima de 4,5.^{1,13}

CONCLUSÃO

Podemos observar que o parto prematuro, definido como aquele que ocorre antes da 37ª semana de gestação, é dependente de um equilíbrio do pH vaginal, sendo que este pode ser alterado diante da evidência de microrganismos patogênicos, como a *Gardnerella vaginalis*, agente etiológico da vaginose bacteriana e

que tem sido mencionada como uma das principais infecções do trato reprodutivo feminino associada ao aumento do risco de trabalho de parto prematuro e prematuridade. Assim, a triagem rotineira de gestantes é um meio de ter-se maior alcance àquelas positivas para vaginose e instituir a terapia adequada e precoce para lograr êxito no tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Ansel R et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *The American J of Med.* 1983; 74(1): 14-22
2. Andrade FV, Marcolino C. Associação entre trabalho de parto prematuro e vaginose bacteriana: uma revisão da literatura. *Rev Min de Enf.* 2007; 4: 453-460
3. Baquião I. Trabalho de parto prematuro: fatores de risco e estratégias para a sua predição e prevenção. [Trabalho de conclusão de curso]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais: Especialização em atenção básica e saúde da família; 2012
4. Camargo SPR, et al. Impact of treatment for bacterial vaginosis on prematurity among Brazilian pregnant women: a retrospective cohort study. *São Paulo Medical Journal*, 2005; 123(3), 108-112
5. Carvalho BHM, et al. Associação da vaginose bacteriana com o parto prematuro espontâneo. *Rev Bras Gin Obs.* 2001; 23(8)
6. Souza MFA, Araujo CM, Brito FZ. Vaginose bacteriana e sua relação com o trabalho de parto prematuro. *Rev Atual Saúd*, 37.
7. Fachini MA, et al. Vaginose bacteriana e trabalho de parto prematuro: uma associação não muito bem compreendida. *J Bras Doenças Sex Transm*, 2005 17(2), 149-52
8. KASPER DL, Fauci AS. 2013. *Doenças infecciosas de Harrison*. 2ª ed. Artmed, São Paulo.
9. Montenegro CAB, Novaes CE, Moraes PV, Filho JR. Parto pré-termo. "In": Montenegro CAB, Filho JR. *Rezende Obstetrícia*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. P. 688 - 713
10. Paganoti FC, et al. As infecções genitais podem alterar os resultados dos testes preditivos do parto prematuro? 2015; *Rev Brasil de Gin e Obst*
11. Monteiro ACB, Dorigatti DH, Pires DVDC. Influência da vaginose bacteriana sobre a prematuridade do parto.
12. Ribeiro AA, et al. Agentes microbiológicos em exames citopatológicos: estudo de prevalência. *Rev. bras. anal. clin*, 2007; 39(3): 179-181
13. Silva CJ, et al. Relação entre vaginose bacteriana e prematuridade. *Fem*, 2010, 38 (2)
14. Simões AJ, et al. Complicações perinatais em gestantes com e sem vaginose bacteriana .2008; *Rev Brasil de Gin e Obst*

15. Torres RGA, et al. Estudo da incidência de vaginose bacteriana em parturientes pré-termo ou gestantes com amniorrexe prematura. Rev da Facul de Ciênc Méd de Soroca, 2006 ;8(2);18-22

INFECÇÃO URINÁRIA COMO FATOR DE RISCO PARA AMNIO- REXE PREMATURA

URINARY INFECTION AS A RISK FACTOR FOR
AMNIOREXE PREMATURE

Fellipe M. Portela¹

Letícia B. Marcolan¹

Aretusa A. Reis¹

Danielle P. P. de Lucca¹

John K. P. Filho¹

Lucca E. F. C. L. Rosas¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Fernanda C. Nascimento²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A amniorrexe prematura é definida como a rotura prematura das membranas ovulares (RPMO) que acontece antes do início de trabalho de parto. Em relação aos desfechos perinatais, a RPMO é considerada uma das três maiores causas de morbidade e mortalidade perinatal. Assim, tem sido importante a detecção de mulheres que irão apresentar um RPMO por meio de sinais clínicos. Dentre esses sinais, a infecção do trato urinário (ITU) se torna um fator de risco em meio a vários responsáveis para a gênese da RPMO. Durante a gravidez, a ITU é muito comum, e pode ser clinicamente diagnosticada em qualquer fase do pré-natal.

Objetivo: Para tanto, se faz necessário a importância do rastreamento da ITU com objetivo de reduzir o risco de RPMO. Metodologia Estudo de revisão bibliográfica, com período compreendido entre 2013 – 2019. Os critérios de exclusão foram outros patógenos que pudessem desencadear a RPMO.

Resultados: A amostra foi composta de 7 estudos, onde obteve-se 6543 gestantes sendo 308 com diagnóstico de RPMO, e com uma incidência de 17% de ITU nas gestantes que evoluíram RPMO. O diagnóstico de ITU nas gestantes com bacteriúria assintomática foi encontrado, fato que chama a atenção quanto a rastrear esta patologia.

Conclusão: Conclui-se que a ITU tem relação direta com as RPMO, necessitando de acompanhamento de pré-natal com realização de urocultura em cada trimestre da gestação, estando esse associado à redução do risco de RPMO. Portanto é importante realizar estudos que façam a análise de qual seria o melhor manejo para ITU.

Palavras chave: Ruptura Prematura de Membranas Fetais; Infecções Urinárias; Amniorrexe Prematura.

ABSTRACT

Background: Premature amniorrhexis is defined as premature rupture of the ovary membranes (RPMO) that occurs before the onset of labor. Regarding perinatal outcomes, RPMO is considered one of the three major causes of perinatal morbidity and mortality. Thus, it has been important to detect women who will present an RPMO through clinical signs. Among these signs, urinary tract infection (UTI) becomes a risk factor among several responsible for the genesis of RPMO. During pregnancy, UTI is very common, and can be clinically diagnosed at any stage of prenatal care.

Objective: To this end, the importance of UTI screening is necessary in order to reduce the risk of RPMO. Methods Study of bibliographic review, with period between 2013 - 2019. Exclusion criteria were other pathogens that could trigger RPMO.

Results: The sample consisted of 7 studies, where 6543 pregnant women were obtained, 308 with RPMO diagnosis, and a 17% incidence of UTI in pregnant women who developed RPMO. The diagnosis of UTI in pregnant women with asymptomatic bacteriuria was found, a fact that calls attention to the tracking of this pathology.

Conclusion: It is concluded that the UTI is directly related to RPMO, requiring prenatal follow-up with uroculture in each trimester of gestation, which is associated with the reduction of RPMO risk. Therefore it is important to carry out studies that analyze the best management for ITU.

Keywords: Bacterial vaginosis; Genital infections; Obstetrics; Preterm birth.

INTRODUÇÃO

A amniorrexe prematura é definida como a rotura prematura das membranas ovulares (RPMO) que acontece antes do início de trabalho de parto, independente da idade gestacional, podendo ocorrer na gestação a termo entre 37 a 42 semanas ou pré-termo antes de 37 semanas (1); tal condição complica 1% a 2% de todas as gestações e está associada a cerca de 30% a 40% dos nascimentos prematuros, por isso é considerado um problema obstétrico da gravidez (2).

A prevalência de RPMO varia de 8% a 10% de todas as gestações, e 2% a 4% das rupturas incidem em gestações pré-termo. No Brasil, 30% a 40% dos nascimentos prematuros estão associados com a RPMO e contribuem com 20% dos óbitos perinatais (3). A etiologia das RPMO é multifatorial; nas infecções, tal rotura ocorre devido a alterações na produção de citocinas (IL-6, IL8) (4), sendo estas substâncias relacionadas com o início das infecções ascendentes do trato genital inferior (5).

A RPMO é um importante fator de risco para o binômio materno-fetal e se constitui no elemento etiopatogênico mais frequente da prematuridade (6,7). Em relação aos desfechos perinatais, a RPMO é considerada uma das três maiores causas de morbidade e mortalidade perinatal associada à prematuridade (3). A prematuridade representa a principal causa de morte entre os recém-nascidos. A previsão do parto pré-termo e a ruptura de membranas associadas ao parto prematuro baseia-se na identificação dos fatores de risco. Não existem atualmente, parâmetros rígidos para tal previsão. Assim, tem sido importante a detecção de mulheres que irão apresentar um parto prematuro por meio de sinais clínicos, sintomas, marcadores bioquímicos e comprimento do colo uterino (7).

Dentre esses sinais, sintomas e marcadores bioquímicos a infecção do trato urinário (ITU) se torna um fator de risco em meio a vários responsáveis para a gênese da RPMO (8). Durante a gravidez, a ITU é comum devido às alterações fisiológicas características desse período, as quais são induzidas pelas propriedades relaxantes da progesterona no músculo liso, causando diminuição do tônus fisiológico no ureter e na bexiga, esta segunda tendo sua capacidade total aumentada em duas vezes sem causar desconforto ou urgência (9). Desta forma, o trato urinário torna-se mais suscetível à colonização durante a gestação. A gravidez associada à ITU proporciona maus prognósticos; as principais complicações são o trabalho de parto prematuro (TPP) e o parto prematuro, sendo que apenas 6% a 8% dos recém-nascidos (RN) dessas gestantes são pré-termo (8).

A ITU pode ser clinicamente diagnosticada em qualquer fase do pré-natal, por esse motivo, o exame de urina é incluído como rotina nos cuidados pré-natais (8,9). O exame de urina tipo I ou exame dos elementos anormais de sedimento (EAS) com cultura são rotineiramente solicitados na primeira consulta pré-natal e na 30ª semana de gestação para detectar bacteriúria assintomática, podendo a mesma evoluir para cistite e ou pielonefrite, que são uma grave ameaça para o feto e para a mãe (9).

Diante do exposto observa-se a importância do tema em questão e, assim, o acolhimento das gestantes é fundamental para uma melhor adesão das mesmas às consultas de pré-natal, diminuindo o número

de gestantes faltosas e, conseqüentemente, as complicações durante a gestação. O Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde (10) relata que embora exista uma iniciativa em criar um sistema de tabelas com pontuação para discriminar gestantes de alto e baixo risco, ainda não foi possível realizá-la. Portanto, o médico precisa estar atento aos fatores de risco, sendo a ITU um marcador importante. Para tanto, se faz necessário uma revisão bibliográfica sobre a importância do rastreamento da ITU com objetivo de reduzir o risco de RPMO.

MÉTODOS

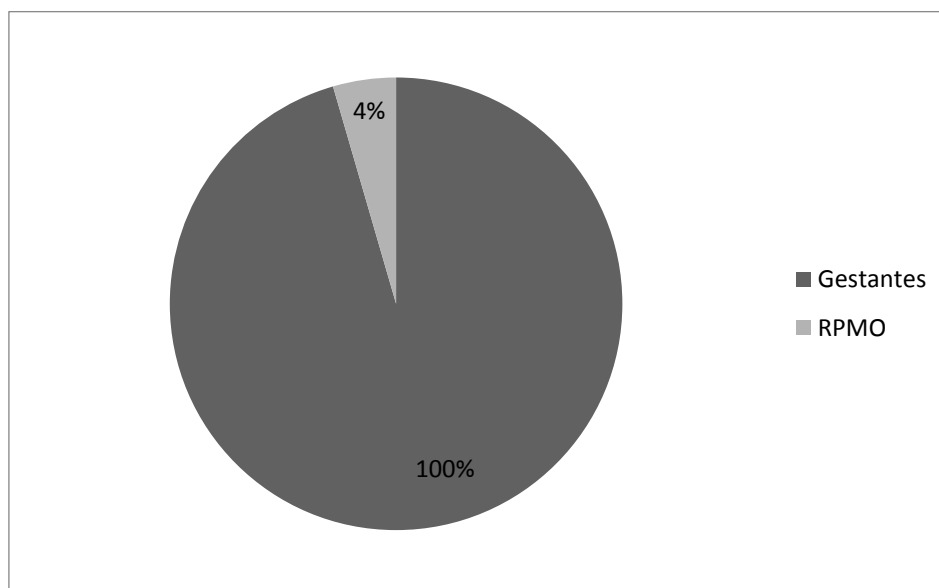
Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica com as palavras chaves buscadas nos idiomas português, espanhol e inglês em operador booleano da seguinte forma: Ruptura prematura de membranas ovulares e infecção do trato urinário, amniorrexe prematura e infecção do trato urinário, exames de rastreamento e infecção do trato urinário. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais prospectivos, transversais ou ensaios clínicos, que estivessem pesquisando a ruptura prematura de membranas ovulares, a infecção do trato urinário em gestantes (bacteriúria assintomática, cistite, pielonefrite) ou ainda que estivesse correlacionando ambos os temas. Elencou-se que outros tipos de patógenos que pudessem causar ruptura prematura de membranas ovulares foram critérios de exclusão.

Os estudos foram selecionados entre 2013 – 2019 sendo que OSMA & SÁNCHEZ 2006, foram citados por apresentarem as citocinas inflamatórias específicas no desencadeamento da rotura prematura de membranas ovulares. Essa pesquisa foi buscada nas bases de dados indexadas, PUBMED, Scielo, Lilacs, Chocrane e Livros de Obstetrícia. A análise estatística foi realizada através de tabela descritiva e gráfico; a fim de facilitar a visualização dos dados analisados, os gráficos foram realizados através do Microsoft EXCEL® 2007.

RESULTADOS

A partir da busca encontramos uma amostra de 7 estudos, nesses foi possível observar que o tamanho amostral desses trabalhos somados foi de 6543 gestantes, dentre as quais 308 tiveram diagnóstico de RPMO no momento da internação; e foi possível encontrar 64 casos em associação com ITU. O Gráfico 1 mostra a incidência de RPMO nessa população.

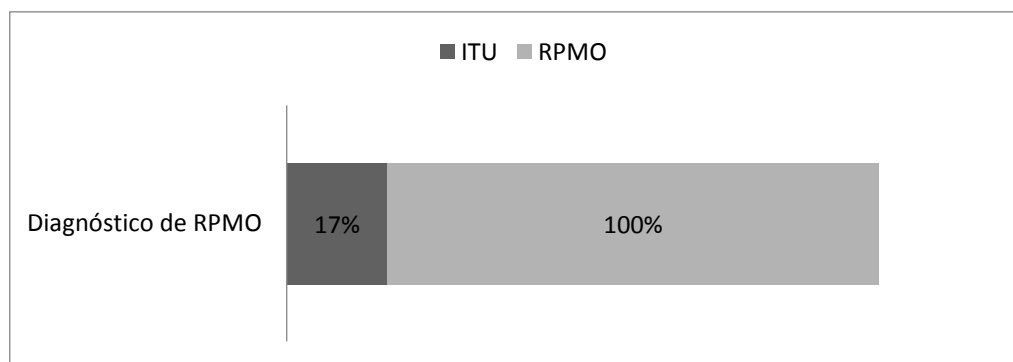
Gráfico 01- Amostra percentual



Fonte: Dados realizados pelo Autor

O gráfico 2 mostra a incidência 17% de ITU nas gestantes que evoluíram RPMO, percebendo assim que a existe uma relação entre RPMO e ITU.

Diagnóstico de RPMO



Fonte: Dados realizados pelo Autor

A tabela 1 vem descrevendo o tamanho amostral de cada estudo que fez diagnóstico de RPMO, a idade gestacional utilizada como base para classificar a RPMO e a relação existente ou não com ITU. Dessa forma, é possível demonstrar como esses estudos trataram os seus resultados.

Tamanho Amostral, idade gestacional RPMO e ITU

| Estudos | Tamanho Amostral | Idade gestacional RPMO | ITU |
|-----------------|------------------|------------------------|---------------|
| Scandiuzzi 2014 | 147 | ≤ 37 | Não comparado |
| Patriota 2014 | 124 | ≤ 35 | Não comparado |
| Crizóstomo 2016 | 22 | 23 – 37 | 47% |
| Medina 2014 | 96 | 22 – 37 | 34% |
| Terriquez 2014 | 34 | 20 – 37 | 36% |

Tabela 1: descrição do tamanho amostral, idade gestacional e relação com ITU.

A tabela 2 mostra os trabalhos que abordaram a ITU como fator de risco na gestação para o desfecho RPMO; é possível visualizar a amostra, o diagnóstico de ITU e sua classificação (bacteriúria assintomática, cistite ou pielonefrite) e qual antibiótico foi prescrito, e se essa prescrição foi recomendada por antibiograma.

Amostra, diagnóstico de ITU e Antibióticos

| Estudos | Amostra | Diagnóstico de ITU (Bacteriúria, Cistite, Pielonefrite) | Antibióticos |
|----------------------|---------|---|--|
| Pigosso et al., 2016 | 50 | 9 (18%) Diagnóstico de ITU, sendo 5 (10%) bacteriúria assintomática | Realizou teste de sensibilidade antimicrobiano para reconhecer os medicamentos eficazes, sendo estes (Ceftriaxona, Gentamicina, Nitrofurantoína e amicacina) |
| Mata et al., 2014 | 80 | 100% com diagnósticos de ITU | Avaliou qual o antibiótico mais prescrito sendo estes (Cefalexina 37,5%, Cefalotina 22,5%, ampicilina 16,25% e outras 23,75%) |
| Pereira et al., 2013 | 864 | 135 (16%) com diagnóstico de ITU, sendo 65 (7,5%) Cistite, 45 (5,2%) bacteriúria assintomática e 10 (1,2%) pielonefrite | Realizou teste de sensibilidade antimicrobiano para reconhecer os medicamentos eficazes, sendo estes (Norfloxacin, Nitrofurantoína e ceftriaxona). Avaliou qual antibiótico mais prescrito sendo estes (Norfloxacin 74%, Nitrofurantoína 40,7% e Cefalexina 11,8%) |

Tabela 2: Descrição da amostra, diagnóstico de ITU e prescrição do antibiótico.

O quadro 1 abaixo apresenta os resultados encontrados nos 7 artigos utilizados após a revisão bibliográfica, tendo como intuito facilitar a visualização da conclusão encontrada nos trabalhos, e se havia ou não perspectiva quanto a novos estudos para o futuro.

Tipo de estudo, analisou ou não uso do ATB e Conclusão

| Estudo | Tipo de estudo | Analisou ou não uso do ATB | Conclusão |
|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---|
| Pereira et al., 2013 | Estudo Coorte retrospectivo | Avaliou antibiótico | O uso da cultura de urina como rotina de triagem laboratorial pré-natal permite o diagnóstico e tratamento de ITUs em gestantes, proporcionando assim melhores condições perinatais. |
| Scanduzzi et al., 2014 | Estudo Coorte retrospectivo | Não realizado | Foi possível encontrar uma alta prevalência de cesárea nos casos de rotura prematura de membranas, e relacionaram este achado com a não realização adequada do pré-natal. |
| Patriota et al., 2014 | Estudo Coorte retrospectivo | Não realizado | Concluíram que como são altas as taxas de morbidade e mortalidade perinatal em gestantes com RPMO, é preciso ter maior vigilância aos sinais de infecção materna e melhor utilização do antibiótico. |
| Medina et al., 2014 | Estudo de série de casos e controles | Não Realizado | Concluiu que a ITU é um fator de risco e que pode ser modificado caso seja feito um pré natal adequado. |
| Terriquez et al., 2014 | Estudo Transversal | Não Realizado | Concluiu que a prevalência de ITU no hospital foi maior que a média nacional e que essa coexistência aumentou os riscos maternos fetais. |
| Mata et al., 2014 | Estudo Transversal | Avaliou antibiótico | Conclui que a não realização do pré-natal trouxe prejuízos ao binômio onde a ITU foi causa de desfechos desfavoráveis. Esses desfechos poderiam ser evitado se as gestantes fossem conduzidas da maneira correta com relação ao tratamento. |
| Crizóstomo et al., 2016 | Estudo Transversal | Não Realizado | Concluiu que os principais fatores de risco para RPMO foi a ITU seguida da anemia, e que esses achados corroboram com a literatura. |
| Pigosso et al., 2016 | Estudo Transversal | Avaliou Antibiótico | Foi possível encontrar uma alta incidência de ITU nas gestantes no município de Missal/PR, sendo que a bacteriúria assintomática foi a mais prevalente o que reforça a necessidade do pré-natal. Assim mostrou que isso pode reduzir a morbidade e mortalidade perinatal. |

Quadro 1: Tipo de estudo, Analisou ou não uso do ATB e conclusão.

DISCUSSÃO

Nesse estudo de revisão foi observado que de 100% da população gestante, 4% tiveram diagnóstico de RPMO; esse achado corrobora com a literatura, visto que todos os trabalhos utilizados analisaram as RPMO antes de 37 semanas, o que caracteriza idades gestacionais pré-termo (3, 6, 9, 11, 12).

Após confirmado o diagnóstico de RPMO, foi percebido que a ITU estava associada em 17% dos casos, mostrando que existe correlação entre ITU e RPMO; tal correlação pode ser explicada por uma estimulação bacteriana onde o hospedeiro gera uma resposta inflamatória com síntese de prostaglandinas diretamente através da via de Fosfolipase A2 e C ou, indiretamente, através de substâncias como a interleucina 1, interleucina 6 e interleucina 8, fator de necrose tumoral ou fator ativador plaquetário, explicando a associação entre amniorrexe prematura e infecção urinária (1, 4, 6).

Ao fazer uma análise descritiva dos estudos, foi possível observar (6, 9, 12) a relação entre ITU e a RPMO, encontrando valores de 34%, 36% e 47% respectivamente; já o nosso estudo, encontrou ITU em 17% das RPMO. Este dado nos chama a atenção, porque estes três estudos tiveram uma população amostral pequena, enquanto a nossa amostra foi de 6543 gestantes, com 308 diagnosticadas com RPMO e destas, 64 possuíam ITU. Em estudo que (6) mostrou uma taxa alta de ITU, correspondente a 47%; esse dado chama a atenção, porém, este trabalho teve uma amostra de 22 gestantes e todas apresentaram RPMO, o que pode ser um viés para causar erros de análise.

Alguns estudos (13, 14, 15) que analisaram gestantes que tinham somente diagnóstico de ITU e as suas complicações; para o nosso trabalho, só interessava a RPMO, desta forma, só estes dados foram abordados. Portanto, é possível perceber que o diagnóstico de ITU estava presente em 220 gestantes, das quais 50 tinham bacteriúria assintomática, mostrando uma incidência de 19%, fato que chama bastante a atenção quanto a rastrear esta patologia que pode evoluir para uma RPMO, mostrando assim, a importância de um bom acompanhamento de pré-natal com a realização de urocultura em cada trimestre da gestação, a fim de evitar comprometimento no prognóstico materno e fetal.

Pode-se observar que a Norfloxacin foi a medicação mais prescrita, com 100 prescrições, seguida de Nitrofurantoína, com 55 prescrições, e Cefalexina, com 46 prescrições (13, 14, 15), mas, segundo o Ministério da Saúde (10), a medicação de escolha seria a Nitrofurantoína. No entanto, quando analisamos que a Cefalexina foi o terceiro antibiótico mais prescrito, dois estudos (13, 15) mostraram que no teste de sensibilidade antimicrobiano a Ceftriaxona é o antibiótico que se mostrou eficaz para a *E. coli*. Dessa forma, é possível perceber que as cefalosporina de primeira geração parece não ser mais sensível, sendo recomendada a prescrição das cefalosporina de terceira geração.

Após as análises, foi observado o quão importante é o tratamento das infecções do trato urinário; dessa forma, o Ministério da Saúde (10) indica que o tratamento da infecção for por via baixa seja a nitrofurantoina ou amoxicilina, e para a infecção por via alta são recomendadas cefalotina e ampicilina. Ambos os tratamentos devem ser decididos mediante confirmação da infecção através da urocultura e antibiograma, nesse tocante é recomendado que sejam realizadas 6 consultas pré-natal, fato este que possibilita o rastreio da ITU.

No estudo (11), mostraram alta prevalência de cesárea nos casos de rotura prematura de membranas, e relacionaram este achado com a não realização adequada do pré-natal. O estudo (3) observou que são altas as taxas de morbidade e mortalidade perinatal em gestantes com RPMO, mostrando a importância da vigilância aos sinais de infecção materna e uma boa escolha do antibiótico. Portanto concluíram que a ITU é um fator de risco modificável caso seja feito um pré-natal adequado, aliado a cultura de urina (6, 9, 12 - 15).

Um fato que chamou bastante a atenção nos estudos foi a pesquisa de anemias associadas à RPMO, e o estudo (6) achou a anemia como um fator de risco para RPMO. Já está amplamente difundido na literatura que a anemia tem o maior nível de prevalência nas gestações, o que é presumível que este possa ser

um achado ao acaso, mas, fisiologicamente, uma anemia causa a supressão do sistema imunológico, o que pode não gerar resposta adequada e ser responsável por parte da bacteriúrias assintomáticas (3, 6, 9, 11, 12, 14, 15).

CONCLUSÕES

Foi possível concluir nesse estudo que a ITU tem relação direta com as RPMO, porém, é importante salientar que alguns trabalhos têm várias falhas metodológicas. Ao analisar cada estudo incluído na revisão, tivemos 3 estudos do tipo retrospectivo, 4 estudos transversais e 1 estudo do tipo série de caso controle; como se sabe, esses estudos têm nível C de evidência científica, o que pode nos nortear para a interpretação de dados, mas necessita de trabalhos com melhor descrição metodológica e se possível, que seja feito um estudo de coorte prospectivo ou ensaios clínicos randomizados que são os que tem melhor nível de evidência – nível A e B, respectivamente.

Portanto, é recomendado um bom acompanhamento de pré-natal com a realização de urocultura em cada trimestre da gestação, estando esse acompanhamento associado à redução do risco de RPMO. Assim, enfatiza-se a importância de realizar estudos que façam a análise de qual seria o melhor manejo para ITU, visto que ela é um grande fator complicador para a gestação, com desfechos que não são favoráveis ao binômio materno-fetal.

REFERÊNCIAS

1. Montenegro CAB, Braga A, Filho JR. Ruptura Prematura das Membranas Ovulares. “In”: Montenegro CAB, Filho JR, Rezende obstetrícia. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. P. 714-724
2. Bond et al., Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks’ gestation for improving pregnancy outcome. Cochran Databas of Syst Rev. 2017, 3. Art. No.: CD004735. DOI: 10.1002/14651858.CD004735.pub4
3. Patriota FA, Guerra LQVG, Souza RSA, Ruptura prematura das membranas antes da 35ª semana: resultados perinatais. Rev Bras Ginecol Obstet. 2014; 36(7):296-302
4. Osma LAF, Sánchez OAS, Ruptura prematura de membranas Fetales: de la fisiopatología hacia Los marcadores tempranos De la enfermedad. Rev Colom Obst y Ginecol. 2006; 57(4): 279-290
5. Barón VJ, Fisiopatología de laruptura prematura de membranas y marcadores. Rev medic cost ric y centroamer. 2013; lxx(607): 543 – 549
6. Crizóstomo CD, Barros BBA, Luz DS, O perfil das mulheres com amniorrexe prematura em uma maternidade da rede pública estadual. Rev Interd. 2016; 9(1): 135-142
7. Renzo DCG, Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes. Int J Gynecol Obstet 2019; 144: 340–346

8. Pessan EJ, Santiago LJ, Perini LHM, Infecção do trato urinário associado à ocorrência do trabalho de parto prematuro em gestantes hospitalizadas na maternidade da associação hospitalar santa casa de lins.[trabalho de conclusão de curso]. Lins: Centro Universitário Católico Salesiano *Auxilium*: Curso de Enfermagem; 2014
9. Terriquez AEJ, Martínez RAM, Aguilar ZML, Llanes MJ, Prevalencia de infección de vías urinarias en pacientes hospitalizadas con amenaza de parto pretérmino. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82: 737-743
10. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico.* 5ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
11. Scanduzzi MM, Pinheiro CT, Rodrigues NAA, Alcadiapani CMAF, Resultados maternos e perinatais na ruptura prematura de membranas. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2014; 16(4): 178-181
12. Medina YJ, Pillman BCM, Enciso FLR, Lavarello VEF, factores de riesgo asociados a la ruptura prematura de membranas en pacientes atendidas en el Hospital San Juan de Dios de Pisco, 2012. *Rev méd panacea.* 2014; 4(1): 13-16
13. Pereira VFE, Filho FAE, Oliveira MV, Fernandes OCA, Fé MSC, Coelho RL, Breda I, Urinary tract infection in high risk pregnant women. *Rev Patolog Tropi.* 2013; 42(1): 21-29
14. Mata SK, Santos PAA, Silva OMJ, Holanda LBJ, Silva LCF, Complicações causadas pela infecção do trato urinário na gestação. *Rev Espaço Saú.* 2014; 15(4): 57-63
15. Pigozzo GY, Silva MC, Peder DL, Infecção do trato urinário em gestantes: incidência e perfil de suscetibilidade. *Acta Biomed Brasiliens.* 2016; 7(1).

HIPOGLICEMIA NEONATAL RESULTANTE DA HIPERGLICEMIA MATERNA

NEONATAL HYPOGLYCEMIA RESULTING FROM MATERNAL HYPERGLYCEMIA

Beatriz M. A. A. Duarte¹

Clara A. M. C. Ramos¹

Fernando R. C. de Oliveira¹

Lara E. Gomes¹

Matheus P. Queiroz¹

Philippe B. da Fonte¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Ana Paula V. S. Esteves²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução A hipoglicemia neonatal é um efeito adverso determinado pela hiperglicemia pós-prandial devido a um defeito metabólico das gestantes que cursam com diabetes mellitus gestacional. A hiperglicemia materna culmina em excessivo transporte transplacentário de glicose, gerando hiperinsulinemia fetal levando a hipoglicemia neonatal.

Métodos: Foi realizado uma revisão de literatura por meio de pesquisas na base de dados do "PubMed" "New England Journal" e Scientific Electronic Library On-line (SciELO). Fontes anteriores a 2010 e artigos que relacionavam hipoglicemia neonatal com outras comorbidades.

Resultados: Foram encontrados nos materiais analisados uma relação entre hipoglicemia e diabetes gestacional. Realçando a forte incidência da hipoglicemia em neonatos que apresentaram as demais comorbidades.

Discussão: Apesar dos estudos trabalharem com amostras de tamanhos variados e fatores distintos eles concordam com a elevada incidência de hipoglicemia neonatal nas primeiras horas de vida associado ao descontrole glicêmico materno pré-natal.

Conclusão: Pode-se observar que gestantes obesas ou com sobrepeso, mesmo sem ter diabetes gestacional, podem apresentar neonatos com hipoglicemia, macrosomia. Além da maior taxa de cesárea merecendo, assim, cuidados especiais durante o acompanhamento pré-natal.

Descritores: hipoglicemia; recém-nascido; neonatal; hiperinsulinemia.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal hypoglycaemia is an adverse effect determined by postprandial hyperglycemia due to a metabolic defect in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Maternal hyperglycemia culminates in excessive transplacental glucose transport, generating fetal hyperinsulinemia leading to neonatal hypoglycemia.

Methods: A review of the literature was carried out by means of searches in the "PubMed" database "New England Journal" and Scientific Electronic Library Online (SciELO). Sources prior to 2010 and articles that related neonatal hypoglycemia with other comorbidities.

Results: A relationship between hypoglycemia and gestational diabetes was found in the analyzed subjects. Highlighting the strong incidence of hypoglycemia in neonates who presented the other comorbidities.

Discussion: Although the studies work with samples of different sizes and different factors, they agree with the high incidence of neonatal hypoglycemia in the first hours of life associated with maternal prenatal glycaemic control.

Conclusion: It can be observed that obese or overweight pregnant women, even without gestational diabetes, may present neonates with hypoglycemia, macrosomia. In addition to the higher cesarean rate, thus deserving special care during prenatal care.

Keywords: hypoglycemia; newborn; neonate; hyperinsulinemia.

INTRODUÇÃO

A hipoglicemia neonatal é um efeito adverso determinado pelo excesso de glicose pós-prandial devido a um defeito metabólico das gestantes que cursam com diabetes mellitus gestacional (DMG). Este defeito é caracterizado pela incapacidade do pâncreas de secretar insulina em proporções satisfatórias para atender a demanda de glicemia. A hiperglicemia materna culmina em excessivo transporte transplacentário de glicose, gerando prejuízos ao feto e posteriormente ao recém nato.¹

Esse estado hiperglicêmico materno obriga o feto a estimular precocemente o seu próprio pâncreas, ainda em formação, a partir de 12 semanas de idade gestacional (NOMURA et al., 2002). O causador pela maior incidência de malformações no feto é a hiperglicemia do meio intrauterino que se associa com o aumento de radicais livres de oxigênio. Durante o nascimento, após a ligadura do cordão umbilical, o recém-nascido absorve rapidamente a glicose pelo excesso na produção de insulina e, como consequência, desenvolve hipoglicemia neonatal.¹⁰

Esse estado hiperinsulinico fetal interfere na homeostasia fetal podendo levar também a macrosomia fetal traumstismos de parto hiperbilirrubinemia, policitemia e hipocalcemia. Além de aumentar a morte fetal intrauterino.¹¹

Atualmente, as alterações glicêmicas são as anormalidades metabólicas mais presentes na gestação. A prevalência de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) na população de gestantes é de 0,1% ao ano, a de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é de 2 a 3% ao ano, enquanto o diabetes *mellitus* gestacional (DMG) chega a atingir 17,8% das gestantes, a depender dos critérios aplicados ao grupo selecionado. No Brasil, a prevalência de DMG encontrada pelo grupo de Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional foi de 7,6%.²

Mulheres com diabetes (tipo 1, 2 ou gestacional) não controlado têm aumento do risco de complicações gestacionais, logo, a manutenção da glicemia em níveis normais antes e durante toda a gestação é essencial para o melhor prognóstico do recém-nascido. A hiperglicemia materna deve ser sempre evitada pois resulta em hiperglicemia fetal, o que predispõe à hipoglicemia quando o aporte de glicose é interrompido com o nascimento. A hiperinsulinemia tem sido documentada em recém-nascidos filhos de mães com DMG e diabetes insulino dependentes, e é provavelmente a principal causa da hipoglicemia neonatal.³

A hipoglicemia neonatal pode ser responsável pelo desenvolvimento neurológico deficiente, portanto, a Academia Americana de Pediatria e a OMS recomendam que testes de glicemia sejam realizados nos recém-natos sintomáticos, ou nos casos de mães com alterações metabólicas, hipertensas na gestação e usuárias de drogas ilícitas.⁴

A hipoglicemia neonatal aparece me cerca de 25% a 50% dos recém-nascidos de mães diabéticas e em 15% a 25% dos recém-nascidos de mães com DMG, entretanto, uma pequena parcela apresenta sintomas. A concentração mais baixa de glicose acontece entre 1 e 3 horas após o nascimento, e começam a se recuperar espontaneamente dentro de 4 a 6 horas. Os recém-nascidos com hipoglicemia tendem a ser

mais agitados e a apresentar tremores e hiperexcitabilidade nos três primeiros dias. Podem ocorrer também hipotonia, letargia e sucção deficiente.³

OBJETIVOS

Primário: Analisar, através de revisões de literatura, a relação entre hipoglicemia neonatal associada a hiperinsulinemia, decorrente da hiperglicemia materna antes e durante a gestação.

Secundário: Relacionar a importância do controle glicêmico materno, como meio de prevenir a hipoglicemia neonatal bem como suas complicações.

MÉTODOS

Foi realizado uma revisão de literatura, de artigos que utilizaram estudos observacionais e transversais analíticos, por meio de pesquisas na base de dados do *PubMed*, *NewEnglandJournal* e *Scientific Eletronic Library On-line* (SciELO), o descritor utilizado foi “hipoglicemia neonatal” “recém-nascido”, “diabetes” na língua portuguesa, artigos completos; na língua inglesa “diabetes”, “hypoglycemia”, “newborn”. Foram selecionados os filtros: 5 anos, “freefulltext”, “review” e os idiomas na língua inglesa e portuguesa. Também foram incluídos 3 livros, sendo eles “Obstetrícia Fundamental 13^oed”, “Endocrinologia Clínica 6^oed” e “Tratado de Pediatria 20^oed”. Foi acrescentado o filtro para artigos a partir de 2010.

DISCUSSÃO

Segundo Rehder⁵ e colaboradores (2011), foi analisado um estudo de coorte transversal que das 409 gestantes com curva glicêmica normal e rastreamento positivo para diabetes mellitus que analisadas nesse estudo de coorte transversal 2,2% dos casos de hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal foram observados, respectivamente além de outras complicações como exibidos na tabela a baixo:

Tabela 1. Distribuição dos desfechos perinatais desfavoráveis entre as 409 gestantes com rastreamento positivo e diagnóstico negativo para diabetes mellitus gestacional.

| <i>Resultado perinatal</i> | <i>N</i> | <i>%</i> | <i>IC95%</i> |
|-----------------------------------|----------|----------|--------------|
| <i>Cesárea</i> | 255 | 62,3 | 57,7 – 67,0 |
| <i>GIG</i> | 79 | 19,3 | 15,5 – 23,1 |
| <i>Prematuridade</i> | 58 | 14,2 | 10,8 – 17,6 |
| <i>Macrossomia</i> | 35 | 8,6 | 5,8 – 11,3 |
| <i>Polidrâmnio</i> | 26 | 6,4 | 4,0 – 8,7 |
| <i>Insuficiência respiratória</i> | 15 | 3,7 | 1,8 – 5,5 |
| <i>Hipoglicemia</i> | 12 | 2,9 | 1,6 – 4,6 |
| <i>Hiperbilirrubinemia</i> | 9 | 2,2 | 0,83 – 3,6 |

n: número de casos; GIG: grande para idade gestacional; IC95 %: intervalo de confiança de 95%

Existe um relacionamento estabelecido e aceito entre hipoglicemia neonatal e DMG, aproximadamente 50% dos bebês com mães com DMG desenvolveram hipoglicemia. No qual essa relação é favorecida por altos valores de IMC dessas mulheres. A prevalência de hipoglicemia neonatal está relacionada com o estado nutricional da mãe e com sua idade gestacional. Aproximadamente 2 a 4% dos recém-nascidos a termo desenvolveram hipoglicemia em comparação com 5 a 10% dos bebês prematuros.⁸

Analisando um estudo observacional com 774 díades mãe-filho cujo diabetes foi diagnosticada precocemente e a terapêutica com insulina foi iniciada com maior antecedência no segundo período (de 2008 a 2010) do que comparados aos nascidos no primeiro período (de 2008 a 2010), por conta disso foi registrado um aumento significativo da morbidade neonatal no grupo do primeiro período, com mais casos de hipoglicemia neonatal e de anomalias congênitas e maior taxa de recém-nascidos leves para a idade. Percebe-se que a hipoglicemia foi mais associada ao diagnóstico de DMG mais precoce (antes das 10 semanas em 24,1% das mães), a existência de valor de jejum e hipertensão. Apesar de a hipoglicemia ter sido mais frequente em recém-nascidos prematuros, tal associação não foi estatisticamente significativa. A hipoglicemia ocorreu mais frequentemente em recém-nascidos internados na UCIN (unidades de cuidados intensivos neonatais) com SDR (síndrome de dificuldade respiratória) e com clínica de patologia neurológica. Dessa forma a hipoglicemia foi mais associada com as morbidades envolvidas e com o quão precoce se deu o diagnóstico de DMG.⁶

Em estudo transversal que incluiu 342 neonatos. Observaram 17,78% casos de hipoglicemia em neonatos. A idade daqueles com hipoglicemia estava nos primeiros 2 dias em 83,6% dos casos. Dos neonatos com hipoglicemia, 13,11% apresentaram baixa saturação de oxigênio SpO₂. Dos neonatos hipoglicêmicos, 19,67% eram prematuros. Baixo peso ao nascer foi visto em 29,5% dos casos de neonatos hipoglicêmicos. Grande peso ao nascer foi visto em 11,47% (n = 7). Em 52,45% dos casos houve um baixo APGAR pontuação e isso está significativamente relacionado com a hipoglicemia.⁷

As doenças de base nos neonatos com hipoglicemia foram taquipnéia transitória do recém-nascido seguido por encefalopatia isquêmica hipóxica mais comumente, enquanto entre neonatos sem hipoglicemia, a taquipnéia transitória do recém-nascido era a mais comum seguido de síndrome de angústia respiratória, em seguida, encefalopatia isquêmica típica. Existe uma relação significativa entre essas causas e hipoglicemia, porque o oxigênio alimenta reações químicas da glicólise e glicogenólise. Asfixia de nascimento refletida como baixa pontuação APGAR foi presente em 52,45% dos casos, que é um fator de risco significativo pois perturba os mecanismos homeostáticos responsáveis pela correção de hipoglicemia.⁷

Em estudo de coorte retrospectiva com 522 puérperas, sendo 255 pacientes com diagnóstico de DMG e 267 pacientes sem DMG mostra-se que os recém-nascidos de mães com diabetes gestacional apresentaram mais risco de prematuridade (risco relativo [RR] 2,3; intervalo de confiança [IC] 95% 1,1-5,0), peso excessivo para a idade gestacional (RR 1,6; IC95% 1,1-2,5) evidenciando um risco de 60% maior de peso fetal excessivo e um risco de quatro vezes maior de hipoglicemia neonatal (RR 4,2; IC95% 1,4-12,3)

.Com isso foi observado um aumento de recém natos com hipoglicemia neonatal e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional entre mulheres com DMG em comparação com as pacientes que não receberam o diagnóstico de DMG (expresso na Tabela2). Sendo que número aumentado de recém-nascidos grandes é explicado pela hiperglicemia materna que leva a hiperinsulinemia fetal, utilização mais acentuada de glicose e acúmulo de adipócitos no feto [16-19].⁹

Tabela2. Desfechos neonatais de uma coorte de 522 puérperas atendidas em uma maternidade geral do SUS (Joinville, 2012-2013), sendo um grupo com diabetes mellitus gestacional e um grupo controle sem diabetes mellitus gestacional.

| <i>Diagnóstico</i> | <i>Grupo</i> | <i>N (%)</i> | <i>Risco relativo ajustado (IC 95%)</i> |
|---------------------------------------|--------------|--------------|---|
| <i>Prematuridade</i> | Sem DMG | 9 (3,4) | 2,3 (1,1-5,0) |
| | Com DMG | 20 (7,8) | |
| <i>Apgar baixo no primeiro minuto</i> | Sem DMG | 12 (4,5) | 1,9 (0,9-3,8) |
| | Com DMG | 22 (8,6) | |
| <i>Apgar baixo no quinto minuto</i> | Sem DMG | 2 (0,7) | 2,1 (0,4-1,9) |
| | Com DMG | 4 (1,5) | |
| <i>Pequeno para idade gestacional</i> | Sem DMG | 13 (4,8) | 0,9 (0,4-1,9) |
| | Com DMG | 11 (4,3) | |
| <i>Grande para idade gestacional</i> | Sem DMG | 26 (9,7) | 1,6 (1,1-12,3) |
| | Com DMG | 40 (15,7) | |
| <i>Hipoglicemia neonatal</i> | Sem DMG | 4 (1,5) | 4,2 (1,4-12,3) |
| | Com DMG | 16 (6,3) | |
| <i>Internação em UTI Neonatal</i> | Sem DMG | 9 (3,3) | 1,4 (0,6-3,2) |
| | Com DMG | 12 (4,7) | |

DMG: diabetes *mellitus* gestacional; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva

Analisando um estudo observacional analítico 774 díades mãe-filho cujo diabetes foi diagnosticada mais precocemente e a terapêutica com insulina foi iniciada com maior frequência no segundo período (de 2008 a 2010) do que comparados aos nascidos no primeiro período (de 2008 a 2010), foi registrado um aumento significativo da morbidade neonatal, com mais casos de hipoglicemia neonatal e de anomalias congênitas e maior taxa de recém-nascidos leves para a idade. Percebe-se que a hipoglicemia foi mais associada ao diagnóstico de DMG mais precoce (antes das 10 semanas em 24,1% das mães), a existência de valor de jejum e hipertensão. Apesar de a hipoglicemia ter sido mais frequente em recém-nascidos prematuros, tal associação não foi estatisticamente significativa. A hipoglicemia ocorreu mais frequentemente em recém-nascidos internados na UCIN (unidades de cuidados intensivos neonatais) com SDR (síndrome de dificuldade respiratória) e com clínica de patologia neurológica. Dessa forma a hipoglicemia foi mais associada com as morbidades envolvidas e com o quão precoce se deu o diagnóstico de DMG.⁶

Em estudo transversal que incluiu 342 neonatos. Observaram 17,78% casos de hipoglicemia em neonatos. A idade daqueles com hipoglicemia estava nos primeiros 2 dias em 83,6% dos casos. Dos neonatos com hipoglicemia, 13,11% apresentaram baixa saturação de oxigênio SpO₂. Dos neonatos hipogli-

cêmicos, 19,67% eram prematuros. Baixo peso ao nascer foi visto em 29,5% dos casos de neonatos hiperglicêmicos. Grande peso ao nascer foi visto em 11,47% (n = 7). Em 52,45% dos casos houve um baixo APGAR pontuação e isso está significativamente relacionado com a hipoglicemia.⁷

As doenças de base nos neonatos com hipoglicemia foram taquipnéia transitória do recém-nascido seguido por encefalopatia isquêmica hipóxica mais comumente, enquanto entre neonatos sem hipoglicemia, a taquipnéia transitória do recém-nascido era a mais comum seguido de síndrome de angústia respiratória, em seguida, encefalopatia isquêmica típica. Existe uma relação significativa entre essas causas e hipoglicemia, porque o oxigênio alimenta reações químicas da glicólise e glicogenólise. Asfixia de nascimento refletida como baixa pontuação APGAR foi presente em 52,45% dos casos, que é um fator de risco significativo pois perturba os mecanismos homeostáticos responsáveis pela correção de hipoglicemia.⁷

CONCLUSÕES

Foram encontradas evidências que mostraram que doenças como a obesidade, diabetes pré-gestacional, diabetes gestacional, uso de hipoglicemiantes orais, uso de insulina, doença hipertensiva específica da gravidez e hipertensão arterial sistêmica, história anterior de filho microssômico com hipoglicemia e administração intraparto de glicose são fatores relacionados com a incidência de hipoglicemia transitória neonatal. Desse modo, as gestantes obesas ou com sobrepeso, mesmo sem ter diabetes gestacional, podem apresentar recém-nascido com hipoglicemia, macrossomia além da maior taxa de cesárea merecendo, assim, cuidados especiais durante o acompanhamento pré-natal.

Levando em conta que as variáveis neonatais sofrem múltiplas influências e utilizam Protocolos diferentes para diagnosticar Diabetes Mellitus e distúrbios metabólicos se faz necessário a realização de mais estudos correlacionados que analisem as variáveis maternas com a hipoglicemia neonatal para que se possa desenvolver orientações seguras.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Carlos Pereira Nunes pelas orientações na construção do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Montenegro CAB, Rezende Filho JR. Diabetes Mellitus 43 “In”: Montenegro, CAB; Rezende Filho, JR – Tratado de Obstetrícia. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. P. 796-812
2. Junior RMM, Almeida SL, Forti A, Gusmão A, Vilar L. Diabetes Mellitus 50 “In” Vilar, L – Endocrinologia Clínica, 6ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. P. 617-632
3. Kliegman, RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JWS, Behrman RE. – Nelson: Tratado de Pediatria, 20ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier
4. Freitas PM, Caroline V, Kimura AF. – Perfil das mães de neonatos com controle glicêmico nas primeiras horas de vida. Revista da escola de Enfermagem da USP. Vol. 44 nº3. São Paulo. Disponível em:

- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342010000300012&lng=en&nrm=iso, com último acesso em 15 de abril de 2019.
5. Rehder PM, Pereira BG, Silva JLP. Resultados gestacionais e neonatais em mulheres com rastreamento positivo para diabetes mellitus e teste oral de tolerância à glicose - 100g normal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstetrícia*, v. 33, n. 2, p. 81-86. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032011000200005&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 17 de abril de 2019.
 6. Mimoso G, Oliveira G – Neonatal Morbidity and Gestational Diabetes: Coincidence or Consequence of the 2011 Protocol. *Acta Medica Portuguesa*, [s. l.], v. 30, n. 9, p. 589–598. Disponível em: <https://www.acta-medica-portuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/8033>. Com ltimo acesso em 16 de abril de 2019.
 7. Atrushi AM. Frequency and Risk Factors of Hypoglycemia in Neonatal Nursery in Duhok. *Isra Medical Journal* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 May 9];8(1):39–42. Available from: <http://search.ebsco-host.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=114935140&lang=pt-br&site=ehost-live>
 8. Domanski G, Lange AE, Allenberg H, Spoo RA, Heckmann M, Ittermann T, et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC Pregnancy & Childbirth* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2019 Jun 4];18(1):N.PAG
 9. Amaral AR, Silva JC, Ferreira BS, Silva MR e Bertini AM. Impact of gestational diabetes on neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *Scientia Medica*. V 25. N 1.
 10. Oliveira TS. (2016). DIABETES GESTACIONAL. [TCC]. Disponível em: <http://repositorio.fema.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/416>
 11. Romero, HM, Branco DMC, Bueno RDB, Régis RDVP. (2015). Índice de diabetes gestacional no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Rosa Pedrossian. *Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde*, 16(3).

REVISÃO DOS PROTOCOLOS NO TRATAMENTO DA SEPSE

REVIEW OF SEPSIS TREATMENT PROTOCOLS

Gabriel G. P. de Oliveira¹

Gabriela F. M. de Oliveira¹

Gabriela R. Basílio¹

Gabriella F. Gouvêa¹

Gustavo C. Silveira¹

Hugo J. de Oliveira¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Carlos P. Nunes²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A Sepse consiste em uma disfunção orgânica que ameaça a vida, sendo considerada um grave problema de saúde pública, registrando cerca de 600 mil casos novos a cada ano no Brasil. Em 2002 a Surviving Sepsis Campaign (SSC) desenvolveu um projeto que baseia o tratamento da Sepse em pacotes, chamada terapia precoce dirigida por metas (EGDT), com o objetivo de aprimorar o tratamento em relação ao tratamento convencional.

Objetivo: Comparar a implementação da terapia precoce dirigida por metas (EGDT) em relação ao tratamento clássico, observando se houve alguma melhora no tratamento dos pacientes.

Método: Esta revisão bibliográfica de sessenta e sete artigos apresentou uma comparação entre a terapia da Sepse guiada por metas e o tratamento clássico, contemplando seus aspectos da conduta da Sepse e sua representatividade na melhora do tratamento da Sepse.

Resultados: A implementação da terapia precoce dirigida por metas (EGDT) foi estudada em três grandes estudos controlados randomizados multicêntricos, os testes *Protocolised Care for Early Septic Shock* (ProCESS), *The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation* (ARISE) e o protocolo *Protocolised Management in Sepsis* (ProMISe) e não demonstraram benefício de resultados da terapia precoce dirigida por metas.

Conclusão: A terapia guiada por metas (EGDT) não apresentou melhora significativa no tratamento em relação ao tratamento clássico, não reduzindo a mortalidade dentro de 60-90 dias e nem aumentam a sobrevivência desses pacientes.

Descritores: Sepse; Cuidados Críticos; Tratamento Farmacológico

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is an organic dysfunction that threat life, being considered a serious public health problem, registering about 600 Thousand new cases each year in Brazil. In 2002 a Surviving Sepsis Campaign (SSC) desenvolved a project that based the treatment of sepsis in 6-hour protocol, called early goal-directed therapy (EGDT) with the goal of improving the treatment in relation to conventional treatment.

Aims: Compare the implementation of early goal-directed therapy (EGDT) in relation to classic treatment, observing if there was any improvement in patients treatment.

Method: This Literature Review of sixty-seven articles exhibited a comparison between the goal-directed therapy and the classic treatment, contemplating its aspects of the sepsis conduct and its representativeness in the improvement of the treatment of sepsis.

Results: The implementation of the early goal-directed therapy (EGDT) was studied in three big studies randomized controlled trials, the tests *Protocolised Care for Early Septic Shock* (ProCESS), *The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation* (ARISE) and the *Protocolised Management in Sepsis* (ProMISe) and have not shown benefit from early goal-directed therapy.

Conclusion: The early goal-directed therapy (EGDT) did not show a significant improvement in the treatment compared to the classic treatment, did not reduce the mortality within 60-90 days nor did they increase the survival of these patients.

Keywords: Sepsis; Critical Care; Drug Therapy.

INTRODUÇÃO

A Sepse pode ser definida como disfunção orgânica que ameaça a vida, causada pela resposta desregulada do hospedeiro à infecção¹.

Em 2016, foram emitidas novas definições de Sepse (Sepsis-3), nas quais a insuficiência de órgãos foi enfatizada e o uso dos termos “síndrome da resposta inflamatória sistêmica” e “Sepse grave” foram abandonados. A Sepse grave foi excluída das diretrizes e o SOFA rápido (qSOFA), composto pela presença de pressão arterial sistólica menor ou igual 100mmHg, incursões respiratórias maior ou igual a 22 e alteração no estado mental (Escala de Glasgow menor que 15), em vez da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), foi adotado para fins de triagem².

Pacientes com Sepse e choque séptico são frequentemente abordados no departamento de emergência. Em 2001, tiveram mais de 750.000 admissões e 215.000 mortes nos EUA atribuídos a seps e sua prevalência continua crescendo³. Representa um custo anual de 16,7 bilhões de dólares nos EUA⁴.

Estimativas indicam a existência de aproximadamente 600 mil novos casos de Sepse a cada ano no Brasil. Esse cenário tem impacto direto nos indicadores de morbimortalidade, sendo que as consequências da Sepse são responsáveis pelas causas de 16,5% dos atestados de óbitos emitidos, ou seja, em torno de 250 mil casos. Trata-se de um grave desafio para a saúde pública⁵.

Os dados nacionais mostraram que a mortalidade por Sepse nos hospitais públicos é superior da mortalidade mundial. Um estudo realizado pelo Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS) mostrou que cerca de 30% dos leitos de UTI do Brasil estão ocupados com pacientes com Sepse ou choque sépticos e a letalidade nesses pacientes de 55%⁶. A Sepse é a principal causa de morte não cardiológica em unidades de terapia intensiva (UTIs), com elevadas taxas de letalidade⁵.

O “pacote da Sepse” tem sido central para a implementação de a *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). Desenvolvidos separadamente da publicação de diretrizes pelo SSC, os pacotes foram a pedra angular para a melhora da qualidade do tratamento da Sepse. Como observado quando eles foram introduzidos, os elementos do pacote foram projetados para serem atualizados de acordo com as novas evidências e vem evoluindo adequadamente⁷.

A SSC desenvolveu diretrizes baseadas em evidências para o manejo da Sepse, ela foi criada em 2002 pela Sociedade Europeia de Medicina Intensiva, pelo *International Sepsis Forum* e pela *Society of Critical Care Medicine*. A SSC realizou um estudo de coorte prospectivo que mostrou que a utilização dos pacotes levou a uma redução de 25% do risco relativo na mortalidade. Embora a eficácia do EGDT seja incerta, os pacotes de Sepse melhoram os resultados⁸.

A identificação e conduta imediata com manejo apropriado nas horas iniciais após o desenvolvimento da Sepse melhoram os desfechos dos casos. As diretrizes elucidam que esses pacientes precisam de avaliação e tratamento urgentes, incluindo a ressuscitação fluídica inicial, enquanto buscam o controle da fonte, obtendo mais resultados laboratoriais e obtendo medidas mais precisas do estado hemodinâmico. Os

pacientes precisam de uma avaliação inicial detalhada e depois uma reavaliação de sua resposta ao tratamento⁷.

A implementação dos pacotes de Sepsis é um dos pilares dos programas de melhoria do desempenho dessa patologia, sendo associado um aumento significativo da adesão aos pacotes à redução da taxa de mortalidade².

A terapia precoce dirigida por metas (EGDT) é um protocolo quantitativo de ressuscitação que estabelece alvos fisiológicos, com o objetivo de restaurar a perfusão tecidual em pacientes com choque séptico, testado com sucesso em 2001, sendo a base para o pacote de seis horas⁸.

Assim, observado a importância da Sepsis pela sua prevalência nas emergências e nas unidades de terapia intensiva, o estudo do tratamento dessa patologia é de extrema relevância para a prática clínica. Dessa forma, a partir da implementação de um protocolo que preconiza que a Sepsis seja conduzida baseada em pacotes de metas, na tentativa de aprimorar a conduta frente ao tratamento clássico, faz-se necessária uma análise dos resultados comparando a condução baseada na abordagem por metas e a conduta clássica.

OBJETIVOS

Primário: comparar a abordagem da Sepsis baseada na terapia precoce dirigida por metas e o tratamento clássico;

Secundário: Entender o que é a Sepsis; Identificar o seu diagnóstico; Compreender melhor os pontos essenciais do tratamento da Sepsis.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada através da coleta de artigos utilizando as seguintes palavras-chave: *Goal-Directed Therapy for Septic, Sepses, Critical Care; Drug Therapy* no banco de dados PubMed. Além disso, foram usados o Roteiro de Implementação do Protocolo Assistencial Gerenciado da Sepsis (ILAS), Sepsis: um problema de saúde pública / Instituto Latino-Americano de Sepsis e *Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*.

Dessa pesquisa 67 (sessenta e sete) artigos foram encontrados, publicados em revistas e manuais internacionais nos últimos 5 (cinco) anos, nas línguas portuguesa e inglesa, sendo excluído estudos feitos em animais e selecionando as revisões sistemáticas que responderam ao questionamento inicial do trabalho.

DESENVOLVIMENTO

A Sepsis consiste em uma síndrome com anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas por uma infecção¹.

A Sepsis ocorre por um desequilíbrio entre a resposta inflamatória exacerbada sem uma contraposição adequada da resposta anti-inflamatória. Os fenômenos inflamatórios incluem ativação de citocinas,

produção de óxido nítrico, radicais livres de oxigênio e expressão de moléculas de adesão no endotélio, além de alterações importantes dos processos de coagulação e fibrinólise⁵.

Basicamente, temos alterações celulares e circulatórias, tanto na circulação sistêmica como na microcirculação. Quanto às alterações circulatórias, os pontos mais marcantes são a vasodilatação e o aumento de permeabilidade capilar, que atuam contribuindo para a hipovolemia relativa e hipotensão. Do ponto de vista da microcirculação, temos heterogeneidade de fluxo com redução de densidade capilar, trombose na microcirculação e alterações reológicas das células sanguíneas⁵.

Todos esses fenômenos coalescem para a redução da oferta tecidual de oxigênio e, por consequência, para o desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, com aumento de metabolismo anaeróbio e hiperlactatemia. Além disso, fazem parte dos mecanismos geradores de disfunção os fenômenos celulares de apoptose e hipoxemia citopática, quando há dificuldade na utilização de oxigênio pelas mitocôndrias⁵.

Como fatores de risco, temos o crescimento da população idosa e do número de pacientes imunossuprimidos, ou portadores de doenças crônicas, que facilitam o desenvolvimento de infecções graves, merecendo, então, cuidados especiais devido a vulnerabilidade de complicações decorrentes desse agravo. Além disso, a maior resistência de microrganismos e a falta de infraestrutura de atendimento em prontos-socorros e hospitais facilita sua disseminação⁵.

Não existe uma ferramenta de diagnóstico padrão ouro na Sepsis. As primeiras manifestações da Sepsis não são específicas ou particularmente sensíveis. No entanto, para limitar a disfunção orgânica e reduzir a mortalidade, o reconhecimento precoce é fundamental. Em pacientes de risco, um alto índice de suspeita deve ser mantido. Em pacientes suspeitos de possível infecção e Sepsis, devem ser realizados história detalhada, exame físico, exames de imagem apropriados e exames laboratoriais. Todos os dados são importantes para estabelecer a presença de Sepsis e sua origem⁹.

Esta associação levou à definição em Sepsis-3 que uma alteração no escore SOFA maior ou igual a 2 pontos, em um paciente com infecção, é usado para definir e diagnosticar Sepsis. Isto foi melhor avaliado e associado a uma mortalidade intra-hospitalar superior a 10% com um valor preditivo que parece melhor para pacientes na UTI⁹.

Nesse contexto, o Sepsis-3 descartou o conceito de SIRS e introduziu, em vez disso, qSOFA para triagem de Sepsis. O qSOFA é uma versão simplificada do escore SOFA que compreende apenas três variáveis. Os pacientes com um escore qSOFA de ≥ 2 devem ser considerados para a possibilidade de Sepsis⁹.

O qSOFA é uma ferramenta de cabeceira prontamente disponível, sem exames laboratoriais, e apresenta melhor desempenho em unidade de terapia intensiva (UTI). Vale ressaltar que alguns autores consideram que os critérios da SIRS ainda podem ser úteis².

Os princípios fundamentais para o manejo adequado da Sepse incluem: reconhecimento, controle da infecção, administração adequada e oportuna de antibióticos e ressuscitação com fluidos e drogas vasoativas¹⁰.

Os objetivos terapêuticos no manejo da Sepse são melhorar a oxigenação e a perfusão tecidual, fornecer terapia antimicrobiana com cobertura adequada e a reavaliação frequente por um clínico. O primeiro passo é o reconhecimento da Sepse através dos escores de SOFA¹⁰.

A ressuscitação inicial deve ser com cristalóides. Soluções colóides podem estar associadas a um risco aumentado de lesão renal aguda e um benefício marginal foi observado para ressuscitação com soluções contendo albumina. Cristalóides são mais baratos e prontamente disponíveis. Em pacientes com hipoperfusão, um mínimo de 30 mL / kg de líquido cristalóide intravenoso deve ser administrado dentro de 3 horas. Não há evidências que sugiram o volume ideal de fluido a administrar⁸.

As diretrizes do SSC de 2016 recomendam que os antibióticos intravenosos sejam administrados dentro de 1 hora após o reconhecimento da Sepse. Devido ao fato que para cada hora de atraso há um aumento linear no risco de mortalidade⁸.

É amplamente aceito e biologicamente plausível que a administração de antibióticos o mais cedo possível em pacientes com Sepse deve melhorar seus resultados, porém o desejo de encurtar o tempo para a administração de antibióticos também pode acarretar danos e custos, como pacientes recebendo antibióticos desnecessariamente¹¹.

Outras medidas que devem ser tomadas para eliminar um foco de infecção, consistem em controlar a contaminação em curso e restaurar a anatomia e função pré-mórbidas. A SSC recomenda que ocorra dentro das primeiras 12 horas após o diagnóstico, e o procedimento menos invasivo deve ser usado. Isso pode incluir drenagem de coleções de fluidos infectados, desbridamento de tecido sólido infectado e remoção de dispositivos e corpos estranhos, incluindo dispositivos de acesso intravascular ou cirurgia. Uma exceção importante, destacada nas diretrizes da SSC, é o caso da necrose peripancreática, na qual uma abordagem tardia é a preferida⁸.

O prognóstico do paciente esta diretamente relacionado ao diagnóstico e tratamento precoce e as condutas que visam a estabilização do paciente são prioritárias⁶.

Apesar de diretrizes bem estabelecidas, a implementação de processos adequados de assistência que melhoram a sobrevivência do paciente não são rotineiramente empregadas, assim em 2004 foi lançada Campanha de Sobrevivência à Sepse (*Surviving Sepsis Campaign – SSC*), uma iniciativa de onze sociedades mundiais, primariamente a *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, a *European Society of Critical Care Medicine (ESCCM)* e o *International Sepsis Forum*, que conta, desde seu início, com o apoio do Instituto Latino-Americano de Sepse. Foram então elaboradas e publicadas diretrizes para tratamento da Sepse, sendo as mesmas revistas em 2008 e 2012⁵. Foram então criados os pacotes (*bundles*) da Sepse. Conceitualmente, o pacote se refere a um conjunto de intervenções baseadas em evidências científicas

sólidas oriundas de estudos publicados na literatura sobre o tema e que, quando praticadas em conjunto, apresentam maior eficácia do que quando aplicadas individualmente. Inicialmente foram criados os pacotes de 6 e 24 horas⁵.

A publicação de 2016 da SSC visa o tratamento em pacotes de 3 e 6 horas, com seis intervenções diagnósticas e terapêuticas selecionadas entre as diretrizes e estabelecendo prioridades no tratamento inicial⁶.

No pacote de 3 horas deve ser realizado: coleta de lactato sérico para avaliação do estado perfusional, coleta de hemocultura antes do início da terapia antimicrobiana, início de antimicrobiano de largo espectro, por via endovenosa, na primeira hora do tratamento e reposição volêmica agressiva precoce em pacientes com hipotensão ou lactato acima de 2 vezes o valor de referência⁶.

Já no pacote de 6 horas (para pacientes com hiperlactatemia ou hipotensão persistente) deve ser realizado uso de vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65mmHg, reavaliação do status volêmico e da perfusão tecidual e nova mensuração de lactato para pacientes com hiperlactatemia inicial⁶.

Estudos vêm sendo realizados ao redor do mundo buscando compreender se esta prática baseada em metas é superior ao tratamento convencional dos centros hospitalares, com alguns deles demonstrando uma mortalidade menor com o uso da ressuscitação precoce. Foi baseado nesse contexto que um estudo randomizado abrangendo 56 hospitais ingleses foi realizado no ano de 2014¹².

Os pacientes foram, de forma aleatória, designados a grupos que utilizaram o protocolo de ressuscitação em seis horas ou os cuidados habituais do hospital em questão. Foram selecionados para participar dessa intervenção, indivíduos com 18 anos ou mais que, dentro das primeiras seis horas da sua admissão hospitalar, apresentaram uma infecção presumida ou comprovada, dois ou mais critérios para SIRS e hipotensão refratária ou hiperlactemia e que não atendiam a critérios de exclusão previamente estabelecidos¹².

Ao final do seu desenvolvimento, foi apontado como resultado uma mortalidade sem diferenças significativas entre os grupos. Além disso o grupo da ressuscitação rápida apresentou maior necessidade de suporte cardiovascular, maior tempo de internação na UTI, maior média no escore SOFA às 6 horas e um maior custo envolvido na abordagem desses pacientes. Esses achados são o oposto do que foi registrado por Rivers et al., que indica que, com o decorrer dos anos, houve uma evolução da terapia convencional no manejo da Sepsis, culminando na não superioridade da abordagem por metas sobre a conduta habitual¹².

Mais recentemente, três grandes estudos controlados randomizados multicêntricos, os testes *Protocolised Care for Early Septic Shock (ProCESS)*, *The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE)* e o *Protocolised Management in Sepsis (ProMISe)* não demonstraram benefício de resultados da terapia precoce dirigida por metas (EGDT) em comparação com os cuidados habituais em pacientes com choque séptico⁸.

Estudos multicêntricos mostram que não há diferença nos resultados entre o EGDT e os cuidados habituais. O estudo ProCESS de pacientes com choque séptico não mostrou diferença na mortalidade em 60 dias entre os grupos que receberam metas derivadas de monitoramento invasivo com terapia precoce dirigida por metas e aqueles que mantiveram um protocolo que não necessitava de monitoramento central ou por cuidados usuais. A mortalidade geral de 19% é muito menor do que a observada classicamente para choque séptico¹⁰.

Da mesma forma, a trilha randomizada multicêntrica do ARISE comparou o EGDT ao tratamento usual na Austrália e na Nova Zelândia e não mostrou diferença na mortalidade em 90 dias, com uma taxa de mortalidade geral de 18,7%. O ensaio clínico aleatório multicêntrico do PromiSe não mostrou diferenças nos resultados da terapia precoce dirigida por metas *versus* os cuidados habituais nos hospitais do NHS do Reino Unido. Uma meta-análise colaborativa dos três estudos também não mostrou diferença entre o EGDT e o tratamento usual¹⁰.

Um estudo conduzido em 51 centros (principalmente na Austrália e Nova Zelândia) nos quais pacientes com choque séptico precoce foram submetidos, aleatoriamente, ao EGDT ou ao tratamento usual, demonstrou que a ressuscitação hemodinâmica precoce, de acordo com o protocolo de terapia específico dirigido por metas (EGDT), melhorou os resultados em pacientes que se apresentaram à emergência com choque séptico, em comparação com a terapia usual¹⁰.

Já em outro estudo randomizado conduzido em 31 centros acadêmicos nos Estados Unidos não foi associada com um benefício de sobrevivência, em comparação com os cuidados habituais. Os pacientes no grupo EGDT receberam uma média maior de volume de fluidos, por via intravenosa, nas primeiras 6 horas do que aqueles no grupo de terapias habituais. A diferença absoluta no risco de morte para o grupo EGDT em comparação com o grupo de cuidados habituais foi de -0,3 pontos percentuais e o tempo de sobrevivência não diferiu significativamente entre os grupos. Ao final de 90 dias as taxas de mortalidade, de ambos os grupos, eram praticamente a mesma. Ou seja, em pacientes criticamente doentes que se apresentaram ao pronto-socorro com choque séptico precoce, a terapia precoce dirigida por metas não reduziu a mortalidade em 90 dias¹⁰.

Nos resultados secundários, a média de tempo de permanência no departamento de emergência após a randomização foi menor no grupo EGDT do que no grupo de cuidados habituais, mais pacientes no grupo EGDT do que no grupo de cuidados habituais receberam uma infusão de vasopressor, mas a duração mediana da infusão não diferiu significativamente entre os dois grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos, em relação ao número de pacientes com um ou mais eventos adversos. Também não houve diferenças significativas na mortalidade de 28 dias ou intra-hospitalar, duração do suporte do órgão ou tempo de internação hospitalar¹⁰.

No ano de 2001, Rivers e colaboradores publicaram um estudo randomizado feito em um único centro a respeito do protocolo de ressuscitação para pacientes que se apresentaram no departamento de emergência com choque séptico. A terapia específica avaliada foi o algoritmo de ressuscitação de 6h

(TPGM), guiado para otimização hemodinâmica, da pressão arterial, pressão venosa central e saturação venosa central de O₂ de 70% ou mais. Essa terapia diminuiu a mortalidade a curto prazo, se comparada com a ressuscitação padrão não protocolizada. Posteriormente, um número significativo de estudos não randomizados constataram benefícios com tal terapia guiada, mesmo nos casos de implementação incompleta da terapia precoce guiada por metas (TPGM)¹³.

A meta-análise em questão, a respeito dos ensaios clínicos randomizados que avaliam a TPGM, não mostra maior sobrevivência para pacientes que recebem tal estratégia terapêutica em comparação com os cuidados habituais ou com protocolos alternativos menos invasivos de ressuscitação hemodinâmica. A terapia precoce guiada por metas está, no entanto, associada ao aumento da admissão na UTI e no uso de vasopressores. As descobertas do estudo, portanto, não suportam a utilização sistemática do protocolo na terapêutica de todos os indivíduos com choque séptico ou, principalmente, sua inclusão nos guidelines da Campanha de Sobrevivência a Sepse (*Surviving Sepsis Campaign*)¹³.

Na revisão da literatura atual sobre o manejo de pacientes com choque séptico, os autores não encontraram benefícios para a diminuição da mortalidade na TPGM quando comparado com os cuidados habituais atuais³.

Embora a terapia precoce dirigida por metas forneça uma abordagem viável ao manejo desses pacientes, os componentes críticos do cuidado para o profissional envolvido incluem reconhecimento precoce da doença, administração precoce e apropriada de antibióticos, e reanimação agressiva com fluidos e medicamentos vasoativos conforme necessário para garantir a manutenção da pressão arterial média (PAM). A literatura atual não preconiza o uso obrigatório da monitorização hemodinâmica central (ou seja, pressão venosa central – PVC – e saturação venosa central – ScvO₂) no manejo rotineiro de pacientes com sepse ou choque séptico³.

Nos pacientes com choque séptico, foi observado um aumento na mortalidade com otimização hemodinâmica agressiva nas unidades de tratamento intensivo em relação ao grupo controle. No entanto, foi percebido uma diminuição da porcentagem da mortalidade em pacientes com choque séptico tratados com terapia precoce dirigida por metas (42,3 %) em relação ao tratamento clássico (56,8%)⁴.

Uma maior mortalidade foi encontrada também em um estudo randomizado realizado entre os anos de 2012 e 2013 na Zâmbia, localizada na África. Esse estudo abrangeu uma população e um cenário peculiar e importante, sendo marcado por jovens (muitos com diagnóstico de HIV) desnutridos, com risco de tuberculose e malária, atendidos em um ambiente sem acesso à ventilação mecânica. Um ponto importante da análise feita é que no grupo de pacientes que foi submetido ao protocolo de Sepse, todos receberam um *bolus* inicial de dois litros de fluido intravenoso dentro do período de uma hora da sua admissão podendo receber nas quatro horas seguintes um adicional de dois litros, infusão essa que foi o dobro da utilizada no grupo submetido ao tratamento convencional. Ao final percebeu-se piora da hipoxemia e taquipneia nos

pacientes submetidos ao protocolo e compreendeu-se que a rápida infusão em *bolus* facilita o desenvolvimento de insuficiência respiratória e edema agudo de pulmão, situações que necessitam de um importante suporte ventilatório¹⁴.

Ao relembrar o cenário em que essa pesquisa ocorreu, é possível compreender que a ausência do acesso à ventilação mecânica favoreceu o desfecho negativo encontrado. Com isso uma importante reflexão desse estudo é que, para definir protocolos, é preciso pensar em diferentes cenários clínicos e nas peculiaridades das populações envolvidas pois isso influencia o desfecho¹⁴.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, em que os pacientes foram identificados precocemente com choque séptico no departamento de emergência e receberam antibióticos e outras drogas foram avaliados os aspectos de suscetibilidade no pronto atendimento, não sendo encontrada nenhuma vantagem significativa, no que diz respeito mortalidade, da ressuscitação e dos outros cuidados de beira de leito que foram fornecidos de acordo com o julgamento do médico. Também não encontramos nenhum benefício significativo do uso de cateterismo venoso central e central monitorização hemodinâmica em todos os pacientes¹⁵.

CONCLUSÃO

A Sepsis é uma patologia cuja prevalência tem aumentado progressivamente. Sendo mais comum nas emergências e nas unidades de terapia intensiva, é importante que seu tratamento seja discutido e aprimorado, de forma que seja possível reduzir sua mortalidade e letalidade. Foi proposto um protocolo que orientasse uma terapia guiada, que atingisse melhores resultados no tratamento, chamado de da terapia precoce dirigida por metas (EGDT). O tratamento é baseado em pacotes, um de 3 horas e outro de 6 horas, diferente da terapia clássica.

Desse modo, vários estudos comparam a terapia precoce dirigida por metas e a conduta clássica, como o ProCESS, ARISE, ProMISe, que analisaram se houve real melhora no tratamento e na perspectiva de vida desses pacientes. A EGDT na emergência ou nas unidades de terapia intensiva, em comparação com a terapia convencional, não apresentou grandes diferenças em relação ao desfecho final, ou seja, não há diferença significativa entre o tratamento clássico e a terapia baseada em metas. A melhora na redução da mortalidade foi pouco significativa não demonstrando superioridade estatística.

São necessários mais estudos para avaliar se existe superioridade de uma das terapias.

REFERÊNCIAS

1. Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, [s.l.]: v. 315: n. 8: p.801-10. American Medical Association (AMA).
2. Kim HI, Park S. Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment. *Tuberculosis And Respiratory Diseases*, [s.l.], v. 82, n. 1, p.6-14, 2019. The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases (KAMJE).

3. Winters ME et al. Does Early Goal-Directed Therapy Decrease Mortality Compared with Standard Care in Patients with Septic Shock? *The Journal of Emergency Medicine*, [s.l.]: v. 52: n. 3:379-84. Elsevier BV.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, England, v. 345: n. 19: 1368-77.
5. Instituto Latino-Americano de Sepse. *Sepse: um problema de saúde pública*. Brasília: CFM, 2015. 90 p.
6. *Roteiro de Implementação de Protocolo Assistencial Gerenciado de Sepse / Instituto Latino-Americano de Sepse*. Brasília: CFM, 2019. 5º edição, 38 p.
7. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle. *Critical Care Medicine*, [s.l.]: v. 46:n. 6:997-1000.
8. Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgraduate medical journal*, v. 93:n.1104: 626-34.
9. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. *Sepsis and Septic Shock Strategies*. *Surgical Clinics of North America*, Elsevier. [s.l.], v. 97:n.6:1339-79.
10. Arise Investigators and the anzics clinical trials group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal of Medicine*. v 371:n 16: p 1496-1506.
11. Liu VX et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v.196: n.7: p. 856-63.
12. Mouncey PR et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v.372:n14:1301-11.
13. Angus DC et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Medicine*, [s.l.], v. 41:n9:1549-60.
14. Andrews B et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults with Sepsis and Hypotension. *American Medical Association (AMA). Jama* [s.l.]: v.318:n.13:1233-40.
15. The investigators ProCESS. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.]:v. 370:n18:1683-93.

UTILIZAÇÃO DE METILPREDNISOLONA NO TRATAMENTO DO TRAUMA RAQUIME-DULAR

USE OF METHYLPREDNISOLONE IN THE TREATMENT OF RAQUIMEDULAR TRAUMA

Duan C. R. Ledo¹

Gabriel S. A. Jardim¹

Dâmaris Cabral¹

Daniel C. Machado¹

Daniel P. M. Dias¹

Deborah R. Salgado¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Anamarina C. B. Brito²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A lesão da medula espinhal traz consequências devastadoras para o paciente e para o sistema público de saúde. A principal ação da metilprednisolona (MP) na lesão medular é a inibição do radical de oxigênio e seu efeito anti-lipídico por oxidação. Tendo em vista que a utilização da MP na abordagem clínica, assim como seu mecanismo de ação, ainda é controversa, notamos a necessidade de realizar esta revisão literária para esclarecer se é ou não recomendável a sua utilização no trauma raquimedular.

Objetivo: Avaliar se o uso da metilprednisolona é benéfico no tratamento do trauma raquimedular.

Métodos: os artigos foram encontrados utilizando duas bases de dados, a EBSCOhost e PubMed, sendo utilizados ao todo 18 artigos que respondiam à pergunta "A metilprednisolona é benéfica para o tratamento do trauma raquimedular?"

Discussão: Um dos principais obstáculos dos estudos que apoiavam a utilização da metilprednisolona como terapêutica no trauma raquimedular era a dificuldade em dizer se o benefício clínico seria vantajoso, ou não, em relação as

complicações decorrentes, seu risco e seu baixo efeito terapêutico comprovado. Portanto, alguns artigos não apoiam a MP como opção para terapia, não sendo mais utilizada na lesão medular aguda em decorrência de seu baixo grau de recomendação, grau 1.

Conclusões: O uso de MP atualmente deve ser abolido até que apareçam estudos com bom grau de evidência comprovando sua eficácia.

Descritores: Prednisolona; Traumatismos da Medula Espinal; Tratamento Farmacológico

ABSTRACT

Background: Spinal cord injury has devastating consequences for the patient and for public health system. The main action of methylprednisone (MP) in the spinal cord injury is the inhibition of the oxygen radicals and its anti-lipid effect by oxidation. Considering the use of MP in the clinical approach, as well as its mechanism of action, is still controversial, we noted the need to carry out this literary review to clarify whether or not its use in spinal cord trauma is feasible.

Aims: Evaluate whether the use of methylprednisone is beneficial in the treatment of spinal cord trauma.

Methods: This research was made with articles from two databases, EBSCOhost and PubMed, with a total of 18 articles answering the following question: "Is Methylprednisone beneficial to the treatment of spinal cord trauma?"

Discussion: One of the main obstacles of the studies that supported the use of methylprednisone as a therapy in spinal cord trauma was the difficulty in affirming its clinical benefit over its complications and risks. Therefore, some articles do not support MP as an option for therapy, and is no longer used in acute medullary injury due to its low degree of recommendation, grade 1.

Conclusions: The use of MP currently should be abolished until studies appear with a higher degree of evidence proving its effectiveness.

Keywords: Prednisolone; Spinal cord injuries; Drug therapy.

INTRODUÇÃO

A lesão da medula espinhal traz consequências devastadoras para o paciente e para o sistema público de saúde. Afeta cerca de 12.400 pessoas anualmente nos Estados Unidos e por consequência das graves deficiências causadas por esta lesão o custo para cada paciente ao longo da vida fica em torno de US\$ 1.100.000 a US\$ 4.500.000 ¹. A lesão medular aguda é caracterizada por duas fases patológicas, a primária e a secundária. A lesão primária é causada por trauma mecânico direto, já a lesão secundária é ocasionada por uma reação à lesão primária ².

Diversos estudos demonstram as possíveis ações da metilprednisolona (MP) na lesão medular, tais como redução do nível de catecolaminas no tecido lesionado, melhora na condução do estímulo nervoso e na transmissão reflexa das sinapses espinais além de regular o fluxo sanguíneo na medula espinhal, expandindo os pequenos vasos e prevenindo a sua contração. Além disso, a principal ação da MP na lesão medular é a inibição do radical de oxigênio e seu efeito anti-lipídico por oxidação ³. Alguns efeitos colaterais da utilização da MP são infecção da ferida, hiperglicemia e hemorragia gastrointestinal. Somado a isto, a utilização da MP predispõe o paciente a infecções respiratórias e urinária, além de sepse e miopatia induzida por esteroides ⁴.

Vários métodos já foram propostos para o tratamento da lesão raquimedular, contudo somente a aplicação de altas doses de metilprednisolona foi introduzida na prática clínica. Os estudos nacionais sobre lesões na medula espinhal aguda (NASICIS) II e III nos anos 90 tornaram essa terapia amplamente conhecido pelo mundo, mas logo tornou-se alvo de controvérsias e críticas ⁵. Em 2002 a Joint Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves (AANS/CNS) comitê de Diretrizes relatou que o tratamento com MP por 24 ou 48 horas é uma opção de tratamento para lesão medular aguda, contudo em 2013 este comitê foi atualizado relatando que a administração de MP não seria mais viável como terapia na lesão medular aguda ¹.

Dessa forma, atualmente algumas diretrizes não recomendam o uso rotineiro de metilprednisolona na lesão da medula espinhal, mas apesar disto pela variabilidade do nível da lesão e de sua gravidade, além do fato de que a maioria dos estudos tem deficiências metodológicas, alguns médicos não tem uma conclusão definitiva se deve ou não ser utilizada esta terapia ¹.

Tendo em vista que a utilização da MP na abordagem clínica, assim como seu mecanismo de ação, ainda é controverso devido efeitos que contribuem para uma melhora da lesão aguda medular em comparação com seus efeitos colaterais, notamos a necessidade de realizar esta revisão literária para esclarecer se é ou não viável a sua utilização no trauma raquimedular.

OBJETIVO

Avaliar se o uso da metilprednisolona é benéfico no tratamento do trauma raquimedular.

MÉTODOS

Para construção dessa revisão de literatura foram escolhidos três descritores no DeCs: Prednisolone, Spinal cord injuries e Drug therapy. Estes descritores foram utilizados na plataforma PubMed no dia 24/04/2018 separados pelo operador booleano AND e com os filtros 5 years e humans, sendo encontrado ao total 28 artigos. Foi utilizada também nesta mesma data a plataforma EBSCO host, com os mesmos descritores e operador booleano, sendo encontrado 2 artigos. Na PubMed foram excluídos 11 artigos, e na EBSCO host 1, pois não respondiam à pergunta: A metilpredinisona é benéfica para o tratamento do trauma raquimedular? Sendo utilizado um total de 18 artigos

DISCUSSÃO

Avaliando os 20 artigos que foram selecionados, foi observado que um dos principais obstáculos dos estudos que apoiavam a utilização da metilpredinisona como terapêutica no trauma raquimedular era a dificuldade em dizer se o benefício clínico era vantajoso, ou não, em relação as complicações decorrentes de seu uso. Tendo em vista que a melhora neurológica demonstrada pelos pacientes, na maioria das vezes, foi acompanhada de efeitos colaterais graves, a comunidade médica permanece em dúvida quanto a utilização da MP, apesar de seu uso rotineiro 6.

Foi observado não haver melhora da função motora após a utilização da MP em bolus nos pacientes vítimas de trauma raquimedular agudo.6 Em outro estudo, no qual participaram 1260 pacientes, uma melhora sensorial, mas não motora, foi encontrada, contudo, isto foi atribuído a um possível efeito do acaso sobre o estudo, gerando controvérsias quanto ao real efeito terapêutico da MP 4.

Simultaneamente à realização de outros estudos, a MP não apresentou maiores riscos para úlcera de decúbito, sepse, trombose venosa, infecção do trato urinário e respiratório, apesar de aumentar as chances de ocorrer hemorragia gastrointestinal. Contudo, neste mesmo estudo, foi percebido um alto risco de viés e imprecisão em relação aos efeitos colaterais observados durante a internação dos pacientes acometidos 7.

Devido as controvérsias em relação a MP, alguns estudos tem buscado outras formas terapêuticas para o trauma medular agudo, tal como a utilização da Eritropoetina a qual foi comparada com a MP em pacientes com idade entre 18 e 65 anos após lesão de C5 a T12 estáveis hemodinamicamente, o qual mostrou que a eritropoetina é superior ao MP nos estudos primários, mas concluiu que ainda é preciso estudos mais aprofundados sobre o tema 8. Além deste estudo, o NASCIS II comparou o uso da MP em altas doses com o antagonista opioide nalaxona e com placebo, contudo foi encontrada eficácia limitada dentre estes fármacos 9. Já o NASCIS III avaliou a eficácia do mesilato de tirilazad em relação à MP, não sendo encontrada diferenças entre ambas as drogas 9.

Diversas pesquisas tem demonstrado que o MP seria capaz de retardar o dano secundário na lesão raquimedular aguda por meio da inibição da peroxidação, inflamação e isquemia 10. É dito que após 1 hora

da aplicação da MP, há redução considerável dos núcleos picnóticos, associado a aumento da quantidade de astrócitos e oligodendrócitos sobreviventes na região ventrolateral da matéria branca 6.

Em um dos estudos, a idade dos pacientes utilizados estava entre 0 e 17 anos, sendo a maioria homens e brancos. Tendo como tempo de observação o período de 51 dias. Foi observada mínima diferença entre o grupo tratado com esteroides e aquele sem o medicamento sugerido. Por outro lado, os pacientes em uso de esteróides, com ou sem lesão medular, obtiveram um menor tempo de internação e menor escore de gravidade de lesão quando comparados ao grupo sem esteroides 11. Além disso, ao se comparar a evolução clínica de pacientes tratados com MP e pacientes sem esta terapia, observou-se uma melhora considerável no grupo tratado com o medicamento, evidenciando uma melhora na força motora e de contração esfínteriana em contradição ao grupo sem o tratamento, no qual não houve uma melhora tão pronunciada. No relatório da associação americana de lesão medular aguda citado pelo estudo, o uso de MP em altas dosagens seria de grande valia para a melhora das funções da coluna vertebral e seria, ainda, a primeira escolha no tratamento de danos medulares 3.

Em uma das pesquisas, cirurgiões ortopédicos e neurocirurgiões foram entrevistados quanto a sua crença na eficácia da MP e também nos seus benefícios neurológicos. Os resultados mostrados foram que 30,4% destes médicos utilizam a MP como padrão institucional e 36,7% utilizam por motivos médico-legais. Além disso, foi observado que cerca de 40% dos usuários de MP tem efeito benéfico clínico segundo os ortopedistas 12. Um questionário entregue a cirurgiões de coluna (ortopedistas e neurocirurgiões) sobre a utilização de esteroides na lesão da medula espinhal observou que não houve diferenças entre o uso de esteroides na lesão espinhal cervical completa e incompleta, tendo os mesmos resultados a nível de coluna toracolombar. Contudo, aproximadamente 50% dos cirurgiões utilizaram o protocolo NASCIS II, que indica a utilização de 30 mg/kg de MP em bolus, seguida de uma infusão de 5,4mg/kg/h durante 24 horas. Foi observado também que alguns cirurgiões não acreditam na eficácia deste tratamento 5.

Em estudo realizado em pacientes com trauma de medula espinhal aguda, enquanto eram ajustados fatores de confusão potenciais, não foi observado associação entre a exposição ao MP e melhora no escore motor da Associação Americana de Lesões Medulares (ASIA) ou no escore motor da medida de independência funcional (MIF). Também não foi observada resposta diferencial à terapia com MP entre os pacientes estudados neste coorte. Além disso, nenhuma associação com risco aumentado de infecção ou complicações GI no período de 30 dias foi observada entre os receptores de MP e os não-receptores 1.

Relatório publicado no The Lancet afirma que há consequências inesperadas e potencialmente prejudiciais quanto ao uso empírico de altas doses de metilprednisona 13. Efeitos colaterais nocivos foram notados tais como infecção da ferida, hiperglicemia que requer a administração de insulina e hemorragia gastrointestinal. Além disso foi observado que em pacientes com trauma de cabeça que recebem altas doses de MP tem aumento da mortalidade independente da gravidade da lesão 4. Outro estudo relatou não haver diferenças de evolução para melhora nas etapas iniciais entre os grupos tratados com MP (pacientes com NASCIS - II) e aqueles sem a terapia com esteróides (grupo controle). Os pacientes com NASCIS - II que

não receberam a terapia com MP apresentaram tempo consideravelmente maior de lesão até sua primeira avaliação 14-15.

A terapia com MP por 1 ou dois dias seria uma opção, porém evidências encontradas demonstram que os efeitos colaterais seriam mais frequentes e confiáveis quanto a sua ocorrência do que o próprio suposto efeito benéfico do medicamento. no entanto, o mesmo estudo afirma a existência de um efeito positivo quanto ao uso da MP na lesão de medula espinhal para a descompressão desta em pacientes com lesão de coluna cervical. Portanto, o estudo não contraindica nem indica seu uso, deixando ainda mais dúvidas a serem esclarecidas 16.

O tratamento com metilprednisolona para lesão medular aguda foi introduzido como tratamento para lesões medulares agudas (LMA) na década de 1980. Na época, o tratamento não demonstrou melhora neurológica em comparação com o grupo controle e complicações infecciosas foram documentadas 17.

Em 2002, a terapia com MP em altas doses no período inicial de um ou dois dias era recomendada para o tratamento de lesões medulares agudas, sendo utilizado mesmo com os efeitos colaterais já então relatados, devido seu alto benefício clínico descrito. No entanto, em uma atualização de 2013 a MP já não é mais uma opção para terapia, não sendo mais utilizada na lesão medular aguda em decorrência de seu baixo grau de recomendação, grau 1 18.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos abordados nesse artigo, podemos concluir que o uso de MP atualmente deve ser abolido até que apareçam estudos com bom grau de evidência comprovando sua eficácia. Isto dado ao fato de que os poucos estudos relatando seu benefício são de baixo grau de confiabilidade e estão relacionados com o acaso, enquanto aqueles que o contraindicam o associam a grandes complicações que sobrepujam seu benefício. Dessa forma, é necessário a realização de mais estudos quanto seu real efeito terapêutico, correta utilização e terapias substitutas.

REFERÊNCIAS

1. Sunshine JE, Dagal A, Burns SP, Bransford RJ, Zhang F, Newman SF, et al. Methylprednisolone Therapy in Acute Traumatic Spinal Cord Injury: Analysis of a Regional Spinal Cord Model Systems Database. *Anesth Analg.* April 2017. 124(4): 1200-1205.
2. Kamiya K. Koda M. Furuya T. Kato K. Takahashi H. Sakuma T. et al. Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control. *Eur Spine J.* 2015. 24(5), 963-967.
3. Dayong X, Libin Y, Yunpeng L, Yongqiang S. Clinical study of ganglioside (gm) combined with methylprednisolone (mp) for early acute spinal injury. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 2015 março, 28(2):701-704.
4. Hurlbert RJ. Hadley MN. Walters BC. Aarabi B. Dhall SS. Gelb DE. Et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery.* 2015. 76(suppl_1), S71-S83.

5. Miekisiak G, Kloc W, Janusz W, Kaczmarczyk J, Latka, D, Zarzycki D. Current use of methylprednisolone for acute spinal cord injury in Poland: survey study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. February 2014. 24(1): 269-273.
6. Sámano C, Nistri A. Mechanism of neuroprotection against experimental spinal cord injury by riluzole or methylprednisolone. *Neurochemical research*. 2019. 44(1), 200-213.
7. Evaniew N, Belley-Côté EP, Fallah N, Noonan VK, Rivers CS, Dvorak MF. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurotrauma*. 2016. 33(5), 468-481.
8. Dalla Costa D, Beghi E, Carignano P, Pagliacci C, Faccioli F, Pupillo E. et al. Tolerability and efficacy of erythropoietin (EPO) treatment in traumatic spinal cord injury: a preliminary randomized comparative trial vs. methylprednisolone (MP). *Neurol Sci*. 2015. 36(9), 1567-1574.
9. Karsy M, & Hawryluk G. Pharmacologic management of acute spinal cord injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2017. 28 (1), 49-62.
10. Bydon M, Lin J, Macki M, Gokaslan ZL, & Bydon A. The current role of steroids in acute spinal cord injury. *World Neurosurg*. 2014. 82(5), 848-854.
11. Caruso MC, Daugherty MC, Moody SM, Falcone RA, Bierbrauer KS, & Geis, et al. Lessons learned from administration of high-dose methylprednisolone sodium succinate for acute pediatric spinal cord injuries. *J Neurosurg Pediatr*. Outubro 2017. 567-574.
12. Schroeder, G. D., Kwon, B. K., Eck, J. C., Savage, J. W., Hsu, W. K., & Patel, A. A. (2014). Survey of cervical spine research society members on the use of high-dose steroids for acute spinal cord injuries. *Spine*, 39(12), 971-977.
13. Stahel PF. The inherent dangers of high-dose steroids for acute inflammatory conditions. *Lancet*. 388(10039), 102.
14. Hurlbert RJ, Hamilton MG. Methylprednisolone for Acute Spinal Cord Injury: 5-Year Practice Reversal. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* ,35 (1), Canada. 2008, 41-45.
15. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for the Treatment of Acute Spinal Cord Injury: Point. *Neurosurgery*. August 2014. 61(1): 32-35.
16. Harrop JS. Spinal cord injury: debating the efficacy of methylprednisolone. *Neurosurgery*. 2014. 61(CN_suppl_1), 30-31.
17. Jahromi BR, Frösen J, Hernesniemi J. The Impact of Guidelines on Clinical Practice: Survey of the Use of Methylprednisolone for Acute Spinal Cord Injury. *J Neurosurg*. 2016 set, 79(3):E516-E520
18. Fehlings MG, Wilson RJ. Methylprednisolone for the Treatment of Acute Spinal Cord Injury: Counterpoint. *Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting presentation on which this article is based is availab*, 2014, 61:36-42

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO GLAUCOMA CRÔNICO DE ÂNGULO ABERTO

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF
CHRONIC OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Iago C. da Rocha¹

Iara S. Ourofino¹

Ícaro C. Werneque¹

Isaque D. Rodrigues¹

Isis M. Resende¹

Jade A. N. N. Penha¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

João Maria Ferreira²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica que apresenta etiologia multifatorial e progressiva que pode resultar em cegueira se não for tratada de maneira adequada. O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico, ambos visando à diminuição da PIO e consequentemente do glaucoma, e desse modo se reduz a incidência de cegueira. A primeira linha terapêutica utilizada atualmente são os medicamentos tópicos, dentre estes os análogos de prostaglandinas.

Objetivo: Levando em consideração a alta prevalência e a gravidade do glaucoma crônico de ângulo aberto, o presente trabalho tem por objetivo central avaliar as terapias farmacológicas disponíveis.

Métodos: Para a construção desta revisão literária foram selecionados descritores: *Glaucoma open-angle, drug therapy e ocular hypertension* na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde.

Resultados: As mais diferentes drogas individualmente ou em conjunto se mostraram efetivas no controle da doença. Cabe também avaliar individualmente os efeitos adversos e a comodidade posológica para garantir uma adesão a terapia.

Conclusões: Após a realização do presente trabalho concluímos que nenhuma droga ou associação demonstrou superioridade absoluta. Portanto, o fundamental para a estabilização da doença é o uso contínuo da medicação independente de qual seja esta. A escolha da droga, da combinação e da posologia varia de acordo com cada paciente. Para que isso ocorra é fundamental o processo de esclarecimento do paciente sobre a gravidade da doença e sua evolução na ausência de uma terapia adequada.

Descritores: Glaucoma de ângulo aberto; tratamento farmacológico; hipertensão ocular

ABSTRACT

Introduction: Glaucoma is a chronic optic neuropathy that has a multifactorial and progressive etiology that can result in blindness if not treated properly. The treatment may be medicated or surgical, both aimed at decreasing IOP and consequently glaucoma, thereby reducing the incidence of blindness. The first line of therapy currently used is topical medications, including prostaglandin analogues.

Objective: Considering the high prevalence and severity of chronic open-angle glaucoma, this study aims to evaluate the available pharmacological therapies.

Methods: To construct this literary review, we selected the following descriptors: *Open-angle glaucoma, drug therapy and ocular hypertension* in the Virtual Health Library database.

Results: The most different drugs individually or in combination were effective in controlling the disease. Individual adverse effects and dosage convenience should be assessed individually to ensure adherence to therapy.

Conclusions: After completing the present study we conclude that no drug or association showed absolute superiority. Therefore, the key to the stabilization of the disease is the continuous use of the medication regardless of what it is. The choice of drug, combination and dosage varies according to each patient. For this to occur, it is fundamental to clarify the patient about the severity of the disease and its evolution in the absence of adequate therapy.

Keywords: Glaucoma open-angle; drug therapy; ocular hypertension

INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica que apresenta etiologia multifatorial e progressiva que pode resultar em cegueira se não for tratada de maneira adequada.^{1,2} O glaucoma afeta aproximadamente 3,5% da população entre 40 e 80 anos em todo o mundo.^{2,3} Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é caracterizado pela aparência anormal do ângulo iridocorneal. É a forma mais comum, representando 74% do total de casos.⁴

A elevação dos valores de pressão intra ocular (PIO) de maneira constante é o protagonista da patogênese do glaucoma.^{1,5} Esse aumento da pressão pode levar a lesão do nervo óptico e causar perda de campo visual variando desde alteração da acuidade até a cegueira.^{5,6,7} O glaucoma apresenta um tipo característico de dano ao nervo óptico e defeitos no campo visual.⁴ A cabeça do nervo óptico sofre degeneração, sendo caracterizada como “escavação” do disco óptico.³ Isso acentua os axônios das células ganglionares da retina, resultando em uma perda progressiva dos campos visuais.³

O aumento da PIO é o único fator de risco sobre o qual podemos agir para atenuar a evolução dessa patologia.^{1,8} Para prevenir ou evitar a progressão do glaucoma é necessário reduzir a PIO.⁶ Pois a doença se não tratada vai muitas vezes levar a uma perda completa da visão.³ A hipertensão ocular é reconhecida como o principal fator de risco, mas fatores como idade, o estilo de vida, história familiar, etnia, biomecânica da córnea e o sexo devem também serem consideradas.^{3,9}

No mundo, a primeira causa de perda de visão é a catarata, e a segunda o glaucoma.^{6,10} A OMS, em 2010, estimou que aproximadamente 39 milhões de pessoas eram cegas em todo o mundo.¹¹ Mais de 2% da população com idade superior aos 40 anos sofrem com glaucoma crônico de ângulo aberto.¹¹ Projeções mostram um aumento no número de casos para aproximadamente 120 milhões de pessoas em 2040, consequente ao envelhecimento da população.^{3,11} Dos portadores de glaucoma cerca de 10% são cegos bilateralmente.³ Menos de 50% dos pacientes em países desenvolvidos tem conhecimento sobre a doença até que apresentem redução dos campos visuais.³ E isso alimenta o risco de um controle ineficaz da PIO por um período prolongado que acelera o processo da perda da visão.¹²

O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico, ambos visando à diminuição da PIO e consequentemente do glaucoma, e desse modo se reduz a incidência de cegueira.¹¹ A primeira linha terapêutica utilizada atualmente são os medicamentos tópicos, são estes os análogos de prostaglandinas/prostamidas que apresentam boa eficácia e segurança para o paciente.¹⁰ O tratamento farmacológico a base de colírios é a forma mais utilizada e o seu sucesso depende da adesão do paciente à terapia.¹¹

OBJETIVO

Avaliar os melhores fármacos para o tratamento do glaucoma crônico de ângulo aberto.

MÉTODOS

Para a construção desta revisão literária foram selecionados três descritores no DeCs, são eles: glaucoma open-angle, drug therapy e ocular hypertension. Esses descritores foram utilizados na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com o operador booleano “AND” no dia 08/05/2019. Foram utilizados filtros: espécie humana e artigos a partir de 2014, sendo encontrados 152 artigos e 15 deles selecionados, pois ajudavam na resposta da seguinte questão: Quais as melhores terapias farmacológicas para o glaucoma crônico de ângulo aberto?

DESENVOLVIMENTO

O tratamento inicial do glaucoma de ângulo aberto e da hipertensão ocular é baseado principalmente em hipotensores ópticos tópicos, com o objetivo de retardar ou prevenir a progressão da doença e a perda da visão.⁵ Os fármacos de primeira linha são os análogos de prostaglandinas¹², Brinzolamida 1%/brimonidina 0,2%, que é a única combinação fixa que não contém betabloqueador e são eficientes para tratar o glaucoma.¹²

A adesão ao tratamento é primordial para a sua eficácia, e pode ser influenciada por variáveis, como idade, raça, estilo de vida, número de comorbidades que acometem os olhos e principalmente a complexidade do tratamento.⁵ Dentre essas, uma das únicas que pode ser mudada é a complexidade do tratamento, com alterações em relação a posologia e quantidade de fármacos.⁵

Muitos pacientes requerem múltiplos agentes redutores de PIO para atingir e manter sua PIO alvo.⁹ A solução para melhorar a adesão pode ser o uso de medicações combinadas, porém com a desvantagem que se o paciente deixar de realizar uma aplicação, estará sem o efeito de ambos os medicamentos.⁵ As terapias combinadas costumam ser eficazes quando administradas conforme prescrito, mas a adesão ao tratamento pode diminuir com o aumento do número de medicamentos individuais.⁹ Medicamentos de combinação fixos permitem a administração concomitante com instilação única, com o potencial da eficácia da redução da PIO aditiva e um regime de dosagem simplificado.⁹

Um estudo realizado na Inglaterra entre os anos de 2008 e 2012 mostra que o número de prescrições de terapias farmacológicas para o glaucoma aumentou consideravelmente devido ao maior número de diagnósticos.⁴ Além disso também foi possível comprovar um aumento da média de idade da população e com isso a maior duração do tratamento.⁴ O que tem grande repercussão financeira pelo aumento do custo total do tratamento médico para essa população.⁴

Há evidências crescentes de que o uso prolongado de drogas antiglaucomatosas pode induzir toxicidade na superfície ocular (principalmente em relação aos conservantes contidos nas fórmulas desses colírios), podendo causar doença na superfície ocular e desconforto ocular, o que desse modo acaba afetando a qualidade de vida do paciente.¹ Com o objetivo de melhorar a adesão e reduzir os desconfortos, novas formulações sem conservantes vem sendo desenvolvidas.¹

Uma classe comumente prescrita para a redução da PIO é a dos análogos de prostaglandinas, que agem no receptor prostanoide F reduzindo a PIO pelo aumento do fluxo de humor aquoso.⁶ O ONO-9045

em associação com EP3 e agonista de prostanoide F potencializa os seus efeitos, o que em macacos, manteve a PIO reduzida por mais tempo e isso se dá pelo aumento do fluxo trabecular e uveoscleral.⁶ É considerado seguro para adultos normotensos e saudáveis.⁶

Esta combinação foi testada em um estudo realizado com pessoas na faixa etária entre 18 e 85 anos, ambos os sexos, com hipertensão intraocular bilateral e glaucoma de ângulo aberto leve a moderado.⁶ Este concluiu que o ONO-9045 foi bem tolerado, manteve a PIO reduzida por mais tempo e atingiu a PIO alvo de maneira mais prática quando comparado com os análogos de prostaglandinas convencionais.⁶

Outro estudo comparou a combinação fixa de Brinzolamida 1%/ brimonidina 0,2% com análogos de prostaglandina.¹² Essa pesquisa foi um estudo randomizado, durando 6 semanas, com pacientes a partir de 18 anos de idade que possuíam glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão intraocular.¹² Esse concluiu que a associação foi mais efetiva para reduzir da PIO quando comparada aos pacientes que receberam análogos de prostaglandinas associados a placebo.¹²

Os efeitos colaterais tiveram maior ocorrência na associação medicamentosa do que no placebo.¹² O evento adverso mais prevalente durante o estudo foi visão embaçada.¹² Outros efeitos adversos comuns são irritação, prurido e hiperemia ocular.¹² E diante desses dados sobre eficácia e efeitos colaterais se concluiu que a associação deve ser usada após tentar uso de análogos de prostaglandinas em monoterapia que não obteve sucesso, ajudando a chegar na PIO alvo ou nos casos de pacientes que não toleram terapia com betabloqueadores.¹²

Este é um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos.¹³ Com objetivo de comparar o poder na redução da PIO de Latanoprostene bunod (LBN 0,024%) um novo análogo de prostaglandina F_{2α} doador de óxido nítrico (NO).¹³ LBN é um fármaco com duas moléculas ativas.² Após sua administração ele é metabolizado em ácido latanoprost e mononitrato de butanodiol que é posteriormente metabolizado em 1,4butanodiol e NO.^{2,8} O ácido latanoprost e NO mostraram que cada um atua de forma intrínseca na redução da PIO. O ácido latanoprost, que é um metabolito ativo, atua reduzindo a PIO pelo aumento do fluxo de saída do humor aquoso pela via uveoscleral através da remodelação da MEC e relaxamento do músculo ciliar.^{2,8} O NO atua no aumento da permeabilidade da malha trabecular e no canal de Schelman e isso ocorrerá através de ativação de vias onde irá culminar no relaxamento do citoesqueleto e aumentando a saída do humor aquoso.² Nesse estudo o LBN 0,024% foi administrado uma vez ao dia à noite, já o maleato de timolol 0,5% administrado duas vezes ao dia.¹³

Um teste em três modelos pré-clínicos de hipertensão ocular (primata não-humano hipertensivo ocular induzida por laser, cão glaucomatoso e coelho hipertensivo ocular transitório), a administração de LBN diminuiu rapidamente a PIO. O modelo de coelho foi insensível a latanoprost equimolar, sugerindo que os efeitos de LBN neste modelo foram mediados exclusivamente pelo NO.¹³ Outro recente estudo de fase 3 com um desenho semelhante descobriu que o LBN à noite foi significativamente melhor do que o timolol 0,5% no que diz respeito à redução da PIO ao longo do dia.¹³ A percentagem de indivíduos com

uma redução da PIO $\geq 25\%$ foi relativamente maior no grupo LBN (31,0%) quando comparado com o grupo timolol (18,5%).¹³

Outro estudo que também visava avaliar a LBN 0,024% foi feito em indivíduos do Japão e teve duração de tratamento de 12 meses e é a pesquisa mais longa relatada para essa droga.¹⁴ A segurança do tratamento foi avaliada durante o estudo, baseada em avaliações clínicas oculares e não oculares.¹⁴ Os eventos adversos mais prevalentes foram cosméticos e típicos de análogos de prostaglandinas como: hiperemia conjuntival, irritação ocular, dor ocular, crescimento dos cílios, e hiperpigmentação da íris.^{2,14} No entanto ficou evidenciado que os indivíduos japoneses tem maiores propensões de eventos adversos do que outras populações avaliadas.²

Um tratamento para ser considerado padrão-ouro para Glaucoma de ângulo aberto tem que reduzir a pressão intraocular e não provocar taquifilaxia (termo usado quando um fármaco perde sua eficácia durante o tratamento e é necessário modificar o agente que reduz pressão intraocular).¹⁴ Por isso é fundamental um estudo longo com o LBN.¹⁴ Durante as primeiras 4 semanas pode se observar uma redução rápida de pressão intraocular em 22% dos pacientes.¹⁴ Ao final de 52 semanas tem-se uma redução sustentada e progressiva da PIO.¹⁴

A pressão intraocular é maior em indivíduos não asiáticos.¹⁴ Embora os achados indiquem um futuro promissor na utilização de LBN, a interpretação desses resultados é limitada pela falta de efeito comparativo com indivíduos não asiáticos.¹⁴ Outros estudos realizados comprovaram que com uma dose administrada ao dia no período da noite gera uma efetiva redução da PIO, com uma redução sustentada durante 1 ano em indivíduos americanos e europeus com glaucoma de ângulo aberto, e os indivíduos japoneses foi relatado uma normotensão na PIO durante o tratamento.²

Um comparativo feito com 420 indivíduos divididos em grupos fazendo uso de LBN 0,024% ou timolol 0,5%.⁸ Após o início do tratamento foi estabelecido 9 momentos para medir PIO, às 8h, 12h e 16h da semana 2, 6 e no terceiro mês.⁸ O estudo levou em consideração dois desfechos para comparar a eficácia dos medicamentos, o desfecho primário foca na PIO e foi observado uma redução de 1 mmHg a menos no grupo fez o uso de LBN 0,024%.⁸ O desfecho secundário avalia a capacidade do medicamento em manter a redução da PIO.⁸ E nesse caso os pacientes que utilizaram o LBN obtiveram melhores resultados.⁸

Um estudo controlado, randomizado, realizado em 2 cidades dos Estados Unidos (Seattle, Washington e Baltimore, Maryland), no período entre 2007 e 2010. Teve como população estudada um público com pelo menos 18 anos e era diagnosticada com glaucoma de ângulo aberto.⁵ O objetivo do estudo era de comparar a adesão, durante 12 meses, a terapia com combinação fixa de travoprost 0.004%/timolol 0,5% (CFTT) e com uso separado do travoprost 0.004% e do timolol 0,5% (TRAV + TIM).⁵

Comparado aos pacientes em uso de TRAV + TIM, os pacientes em uso de CFTT tiveram melhor aderência ao longo dos meses.⁵ Já que a combinação simplifica a administração, aumentando a praticidade

e favorecendo a adesão.⁵ A eficácia não foi um foco desse estudo, visto que essa já consta em outras pesquisas anteriores, porém ambos os tratamentos tiveram eficácia em reduzir a PIO dos pacientes estudados.⁵ E também apresentaram boa tolerabilidade.⁵

Concluiu-se que a adesão à terapêutica tem uma influência multifatorial e a complexidade ao tratamento é uma das poucas modificáveis.⁵ Pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular que necessitam de mais de uma medicação para controle, medicamentos combinados podem auxiliar para uma melhor adesão ao tratamento.⁵

Um estudo realizado durante 6 semanas comparou o poder de redução da PIO da combinação BBFC (inibidor da anidrase carbônica brinzolamida 1% e o agonista α 2-adrenérgico brimonidina 0,2%)+TRAV com aqueles que receberam placebo+TRAV.⁹ Reduções da PIO clinicamente relevantes foram observadas após apenas 2 semanas de tratamento.⁹ A combinação de BBFC+TRAB apresentou resultados superiores.⁹ A hiperemia conjuntival foi a adversidade mais comum observado em ambos os grupos.⁹

O tratamento para o glaucoma depende da administração de colírios hipotensores oculares.¹⁰ Estudos examinaram as várias razões para instilação inadequada de gotas nos olhos, dentre elas fatores de risco como baixa acuidade visual, idade avançada e comorbidades físicas.¹⁰ O estudo analisou através de vídeos feitos diariamente na casa do paciente a colocação do colírio para ver se essa estava sendo correta em relação ao número de gotas (quanta maior a dose maior o risco de efeitos adversos) e se tinha toque com a superfície ocular (aumenta o risco de infecções).¹⁰ O resultado apontou que 75-82,8% instilaram com sucesso a gota na superfície ocular.¹⁰ O erro mais frequente que ocorreu em 29% dos casos foi o toque do frasco na superfície ocular.¹⁰

Levando em consideração que o glaucoma é uma patologia assintomático e requer tratamento e acompanhamento durante a vida toda, o estudo teve o objetivo de analisar a adesão ao tratamento em uma clínica geral no Reino Unido.¹¹

A adesão dos pacientes foi definida como a diferença do número real de prescrições coletadas anualmente em comparação as 12 prescrições exigidas.¹¹ Também se avaliou fatores de risco para a baixa adesão sendo eles idade, diagnóstico, comorbidades, uso de diferentes colírios e sua classe.¹¹ Ao todo 206 foram diagnosticados e possuíam prescrição para o tratamento do glaucoma.¹¹ O resultado foi que a taxa de adesão global foi de 100%, porém isso foi menor na faixa etária entre 20-59 anos, com 62%; e maior na faixa etária entre 90-99 anos de idade, com 111%.¹¹ Em geral mais da metade (51,6%) demonstraram baixa adesão.¹¹ Ou seja, pacientes com até 59 anos coletaram em média 2,3 menos prescrições por ano e aqueles com idade entre 90-99 anos coletaram 1,3 mais prescrições das 12 requeridas anualmente.¹¹

Com isso o estudo demonstrou que a adesão ao tratamento do glaucoma é em geral, ruim.¹¹ Variando significativamente com a idade do paciente.¹¹ A explicação para a não adesão dos jovens não foi comprovada, mas se relacionou com um padrão de vida mais ativo, gerando um esquecimento da colocação do colírio, além do estereótipos de que o glaucoma é uma doença de pessoas mais velhas.¹¹ Já em pacientes

de idade mais avançada o problema estaria relacionado devido a dificuldade de instilar a medicação, sendo que os pacientes ficariam sem a medicação antes do previsto para a próxima prescrição.¹¹

Diante da gravidade da doença, é de extrema importância que os pacientes jovens sejam alvo de intervenções educacionais, para que eles entendam a importância do uso regular do medicamento.¹¹ Já nos idosos, é necessário a intervenção educacional, demonstrando a técnica de colocação do colírio e fornecer ajuda com os dispositivos de adesão.¹¹ Ambas atitudes aplicadas em um ambiente de atenção primária, evitando assim visitas desnecessárias ao serviço oftalmológico hospitalar.¹¹

Os análogos de prostaglandinas são a primeira linha terapêutica para o tratamento da pressão intra-ocular elevada devido à sua boa eficácia e perfil de segurança positivo.¹ Tafluprost 0,0015% é a primeira formulação livre de conservantes de uma preparação análoga de PGF2a demonstrou ser bem tolerada.¹ Os betabloqueadores não costumam induzir nenhum efeito colateral local, exceto por uma redução na produção de lágrimas relacionada ao bloqueio do receptor beta-adrenérgico nas glândulas lacrimais.¹ Entretanto, uma expressão aumentada de marcadores imunoinflamatórios foi observada no epitélio conjuntival de pacientes com glaucoma tratados com timolol não preservado e muitos efeitos colaterais têm sido demonstrados para betabloqueadores preservados.¹

O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar os sinais de longa duração da doença da superfície ocular, a fim de avaliar a segurança, e sintomas, para avaliar a tolerabilidade, de Tafluprost 0,0015% e de preservativo livre de maleato de timolol 0,1%.¹ Efeitos colaterais sistêmicos também foram registrados para avaliar a segurança geral. Em nosso estudo, a segurança dos medicamentos diz respeito à presença e à quantidade de efeitos colaterais da função corneana e lacrimal, bem como a qualquer evento adverso sistêmico.¹

Neste estudo transversal, observacional os participantes tiveram origem dos atendimentos no serviço de glaucoma da Clínica de Olhos da Universidade de Turim.¹ Os participantes foram divididos em três grupos: o primeiro era formado por quem fez monoterapia com PF Tafluprost 0,0015% por pelo menos 36 meses; o segundo usou timolol com conservantes por pelo menos 36 meses; e o terceiro se trata do grupo controle onde não se fez uso de colírios ou lentes de contato durante o período da pesquisa.¹

Todos os sujeitos foram questionados em busca de sintomas oculares por questionários, então foram submetidos a um exame oftalmológico completo.¹ As melhores imagens foram escolhidas e o valor médio para cada parâmetro estudado foi considerado para análise estatística.¹ Analisou-se os seguintes parâmetros: densidade celular epitelial basal (célula / mm²), refletividade estromal (ativação de queratócitos), número de nervos sub-basais, tortuosidade do nervo sub-basal, refletividade do nervo sub-basal e densidade das células endoteliais.¹

Refletividade estromal, número de nervos sub-basais, tortuosidade do nervo sub-basal e refletividade e densidade de células endoteliais foram considerados para análise estatística.¹

Os resultados mostram que os doentes tratados com Tafluprost ou Timolol não diferem nos sinais e sintomas clínicos.¹ Por outro lado, a comparação com controles revela diferenças significativas em alguns parâmetros da córnea, sugerindo um efeito colateral dos compostos ativos sobre as camadas da córnea após uma terapia de longo prazo.¹ Foram encontradas algumas alterações na córnea em ambos os grupos, de modo que o próprio composto ativo pode levar a um comprometimento da superfície ocular.¹ Tafluprost não afeta a estabilidade da lágrima em contraste com o Timolol; este fato pode ser particularmente benéfico em doentes com doença do olho seco ou com uma superfície ocular já rompida.¹ Conclui-se que é incerto se as alterações da superfície ocular e da córnea observadas em pacientes tratados com colírios sem conservantes se devem ao próprio composto ativo, ou melhor, aos excipientes.¹ Portanto, mais estudos são necessários para investigar esse problema.¹

Os medicamentos atualmente disponíveis e amplamente utilizados por administração tópica direcionam predominantemente o fluxo não convencional e interfere na via convencional por meio de respostas secundárias ou indiretas.³ Drogas que atuam através desse mecanismo são: alfa/ betabloqueadores, alfa-bloqueadores, alfa2-agonistas, derivados de prostaglandinas e beta-bloqueadores.³

Os análogos de prostaglandinas são os mais amplamente utilizados algo em torno de 25-50% dos pacientes em seu uso não conseguem atingir o alvo terapêutico de redução de cerca de 20% da PIO.³ Isto vem motivando o desenvolvimento de novos fármacos que atuem diretamente na via convencional e esses o fazem através da matriz extracelular (MEC), para uma melhor eficácia do alvo terapêutico.³

Esses novos fármacos tem como objetivo uma maior modulação da MEC, abrangendo a desestruturação do citoesqueleto, a diminuição da contratilidade e o aumento do turnover da MEC via proteínas dependentes de zinco, que estão associadas a uma melhor eficácia no controle da PIO.³ A maior saída de humor aquoso é pela via convencional, conseqüentemente apresentando melhor resultado em reduzir a PIO.³ Os fármacos inibidores Rho quinase (ROCK) são os que estão mais adiantados na sua pesquisa e sendo aprovados no Japão e fase III nos EUA, outros fármacos desenvolvidos são os macrolídeos marinhos, agonistas dos receptores de adenosina e de prostanoídes, juntamente com formulações de siRNA ainda estão sendo avaliados.³ Além desses, tem sido feito estudos de alterações genéticas que atuem na modulação da MEC pela via convencional para uma maior de saída do humor aquoso.³

CONCLUSÃO

Após realização do presente trabalho, pudemos observar que existem diversos estudos avaliando a eficácia terapêutica e os efeitos adversos das diferentes drogas disponíveis no mercado. A principal classe farmacológica envolvida no tratamento do glaucoma crônico de ângulo aberto é a de análogos de prostaglandinas.

A associação de ONO-9045 com análogos de prostaglandinas um menor resultado de redução de PIO com poucos efeitos adversos. A combinação fixa de Brinzolamida 1%/ brimonidina 0,2% com análogos de prostaglandina gerou um maior número de efeitos colaterais e, portanto essa combinação deverá ser utilizada apenas quando a terapia individual ou outras combinações não tiverem obtido sucesso.

Uma das drogas mais novas o LBN associa o poder análogos de prostaglandinas com a doação de NO. O que permite o uso de uma única dose diária facilitando a adesão ao tratamento pela maior comodidade posológica.

Os autores concluíram que nenhuma droga ou associação demonstrou superioridade absoluta em relação as demais. Portanto, o fundamental para a redução da PIO e a estabilização da doença é o uso contínuo da medicação independente de qual seja esta. A escolha da droga, da combinação e da posologia varia de acordo com cada paciente. Para que isso ocorra é fundamental o processo de esclarecimento do paciente sobre a gravidade da doença e sua evolução na ausência de uma terapia adequada.

REFERÊNCIAS

1. Rolle T, Spinetta R, Nuzzi R. Long term safety and tolerability of Tafluprost 0.0015% vs Timolol 0.1% preservative-free in ocular hypertensive and in primary open-angle glaucoma patients: a cross sectional study. *BMC Ophthalmology* (2017) 17:136 DOI 10.1186/s12886-017-0534-z
2. Kaufman PL. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024% for IOP lowering in glaucoma and ocular hypertension. *EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY*, 2017 VOL. 18, NO. 4, 433–444 <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1293654>
3. O’Callaghan J, Cassidy PS, Humphries P. Open-angle glaucoma: therapeutically targeting the extracellular matrix of the conventional outflow pathway. *EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS*, 2017 VOL. 21, NO. 11, 1037–1050 <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1386174>
4. Heng JS, Wormald R, Khaw PT. Geographical variation in glaucoma prescribing trends in England 2008–2012: an observational ecological study. *BMJ Open* 2016;6:e010429. doi:10.1136/bmjopen-2015010429
5. Baenebey HS, Robin AL. Adherence to Fixed-Combination Versus Unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017 Apr;176:61-69. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.002. Epub 2016 Dec 18.
6. Ellis EM, Berlin MS, Ward CL, Sharphe JA, Jamil A, Harris A. Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan: results of a 28-day, double-masked, randomised study. *British Journal of Ophthalmology* 2017;101:796-800.
7. Hayashi K, Yoshida M, Manabe S, Yoshimura K. Prophylactic Effect of Oral Acatazamide against Intraocular Pressure Elevation after Cataracts Surgery in Eyes with Glaucoma. 2017 by the AAmerican Academy of Ophthalmology. This is an open Access article under the CC BY-NC-ND license ([HTTP://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)). Published by Elsevier Inc.

8. Weinreb RN, Sforzolini BS, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Ophthalmology* 2016 May;123(5): 965-973
9. Feldman RM, Katz G, McMenemy M, et al. A randomized trial of fixed-dose combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% as adjunctive therapy to travoprost 0.004%. *American Journal of Ophthalmology* 2016;165:188–97
10. Chen YY, Wang T, Liu C, Wu K, Chiu S, et al. Tolerability and efficacy of bimatoprost 0.01 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension evaluated in the Taiwanese clinical setting: the Asia Pacific Patterns from Early Access of Lumigan 0.01 % (APPEAL Taiwan) study. *BMC Ophthalmology* (2016) 16:162 DOI 10.1186/s12886-016-0338-6
11. Tse AP, Shah M, Jamal N, Shaikh A. Glaucoma treatment adherence at a United Kingdom general practice. *Eye* (2016) 30, 1118–1122 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0950-222X/16 www.nature.com/eye
12. Fechtner RD, Myers JS, Hubatsch DA, Budenz DL, DuBiner HB. Ocular hypotensive effect of fixed combination brinzolamide/ brimonidine adjunctive to a prostaglandin analog: a randomized clinical Trial. *Eye* (2016) 30, 1343–1350 Official journal of The Royal College of Ophthalmologists www.nature.com/eye
13. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, et al Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The LUNAR Study. *Am J Ophthalmol.* 2016 Aug;168:250-259. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.012. Epub 2016 May 20.
14. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. Received: June 14, 2016/Published online: July 25, 2016 The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com
15. Park MS, Patel MM, Sarezky D, Rojas C, Choo C, Choi M, Liu D, Rademaker AW, Tanna AP. Inter-Rater Agreement in the Assessment of Video Recordings of Eye Drop Instillation by Glaucoma Patients. *PLoS One.* 2016 Jan 5;11(1):e0145764.

GEMELARIDADE E A SÍNDROME DA TRANSFUSÃO FETO-FETAL

TWINNING AND TWIN-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

Caio P. Cordeiro¹

Gabriel S. Santos¹

Julia I. Stefanon¹

Monique M. Lopes¹

Raysa N. F. Raposo¹

Vitória V. Ferreira¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Ana Paula V. S. Esteves²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

ABSTRACT

Introduction: The fetofetal transfusion syndrome is a complication of twin pregnancies characterized by the presence of a single placenta with unbalanced passage of blood from one fetus to another;

Objectives: To review the fetofetal transfusion syndrome with a focus on pathophysiology and intervention through fetoscopy;

Methods: The Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO) database and the Cochrane Library were used to perform this work. In addition to the book of Obstetrics and Gynecology Rezende 13th edition;

Discussion: The perinatal prognosis is related to gestational age, the earlier it is diagnosed, the worse the prognosis;

Conclusion: Fetoscopy is the gold standard procedure for the treatment of PFT. This technique coagulates the vascular anastomoses present in the placental area of each fetus in the monochorionic twin pregnancy.

Keywords: Fetofetal Transfusion; twinning; fetoscopy.

RESUMO

Introdução: A síndrome de transfusão feto-fetal é uma complicação de gestações gemelares caracterizada pela presença de uma só placenta com passagem desbalanceada de sangue de um feto para o outro;

Objetivos: Revisar a Síndrome de transfusão feto-fetal com foco na fisiopatologia e intervenção através da fetoscopia;

Métodos: Para a realização desse trabalho foi utilizado a base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e também Cochrane Library. Além do livro de Ginecologia e Obstetrícia Rezende 13ª edição;

Discussão: O prognóstico perinatal está relacionado com a idade gestacional, quanto mais cedo for diagnosticado tem-se o pior prognóstico;

Conclusão: A fetoscopia é o procedimento considerado padrão ouro no tratamento da STFF, essa técnica coagula as anastomoses vasculares existentes na área placentária de cada feto na gestação gemelar monocoriônica.

Descritores: Síndrome de transfusão feto-fetal; gemelariade; fetoscopia.

INTRODUÇÃO

A síndrome de transfusão feto-fetal (STFF) é uma das complicações mais graves que pode ocorrer em gestações gemelares monocoriônicas¹. Essas gestações são caracterizadas quando há somente uma placenta para ambos os fetos, podendo ter um ou dois sacos gestacionais. Esta condição clínica STFF, ocorre em 10 a 30% das gestações gemelares monocoriônicas, tem como causa a passagem desbalanceada de sangue de um dos fetos (doador) para o outro (receptor), por meio de anastomoses vasculares placentárias artério-venosas². Essa síndrome leva a um risco elevado de mortalidade fetal e neonatal, como também morbidade cardíaca e neurológica que afetam o desenvolvimento nos fetos sobreviventes.

O gêmeo doador se torna hipovolêmico, produzindo menos urina e menos líquido amniótico, resultando em oligodrâmnio. O gêmeo receptor fica hipervolêmico, produzindo mais urina e excesso de líquido amniótico (polidrâmnio). Isso pode levar a complicações como parto prematuro, ruptura prematura de membranas, hidropisia fetal e/ou morte de um ou ambos os gêmeos³.

O diagnóstico pré-natal baseia-se na ultrassonografia, quando há polidrâmnio com bexiga cheia no receptor e oligoâmnio com bexiga vazia no gêmeo doador³. O sistema de classificação mais utilizado é o de Quintero que descreve a gravidade da doença em cinco etapas.

Existem várias opções de tratamento. Estes incluem: a remoção repetida de líquido amniótico excessivo (aumento da redução); tratamento a laser dos vasos anormais na placenta (cirurgia endoscópica a laser); punção da membrana entre os gêmeos (septostomia); e o final seletivo da vida de um gêmeo (feticídio seletivo)⁴. As evidências mostraram que o tratamento com laser foi associado a mais bebês que estavam vivos sem anormalidades neurológicas quando comparados com a remoção do excesso de líquido amniótico⁴.

OBJETIVOS

Abordar a Síndrome de transfusão feto-fetal com foco na fisiopatologia e intervenção através da fetoscopia.

MÉTODOS

Para a realização desse trabalho foi utilizado a base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e também a Cochrane Library. Além do livro de Ginecologia e Obstetrícia Rezende 13ª edição.

Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “gemelariade”, “transfusão feto-fetal”; “fetoscopia”. Os critérios utilizados para se realizar a busca foram: descritores do assunto, estudos publicados entre os anos de 2009 e 2016, em português e produções científicas escritas, principalmente, por pesquisadores na área da saúde. A segunda busca feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), contemplou os descritores “transfusão feto-fetal”, “fisiopatologia” e “fetoscopia”, onde

foram selecionados dois artigos para a leitura na íntegra. A terceira busca feita na ScientificElectronic Library Online (SciELO), contemplou os descritores: “fisiopatologia”, “gemelaridade” e “prognostico”, onde foram selecionados dois artigos para a leitura na íntegra. A terceira busca feita na Cochrane Library, contemplou os descritores: “intervenção”, “fetoscopia”, “tratamento”, onde foi selecionado um artigo internacional.

Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados. Para que ao final chegasse a um resultado satisfatório que redigiu esse trabalho.

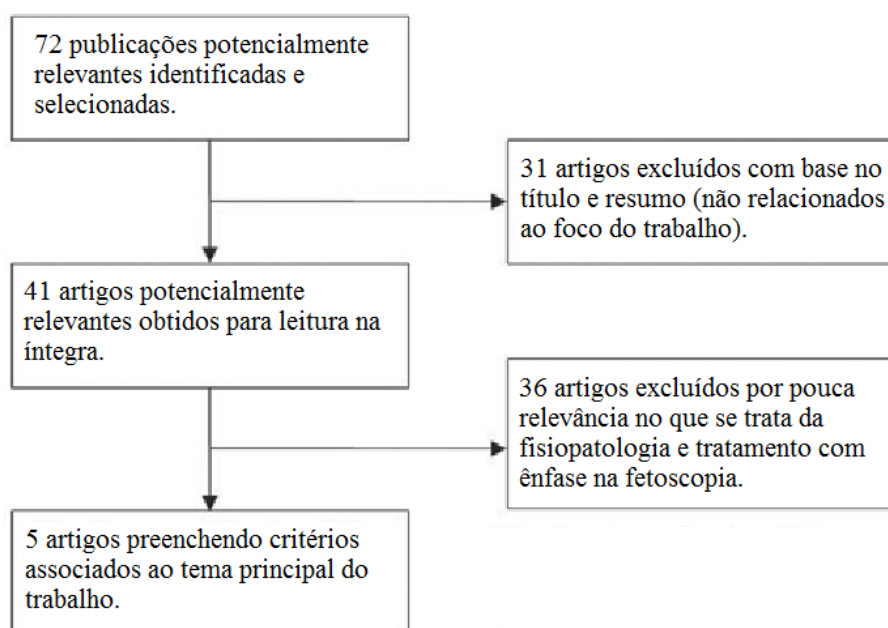
RESULTADOS

Consta abaixo um quadro sinóptico com a quantidade de artigos encontrados a partir do momento que se associou os descritores “síndrome de transfusão feto-fetal” AND “fetoscopia” e logo após como foi o fluxo de busca.

Quadro 1. Número de citações obtidas com a estratégia de busca definida.

| ESTRATÉGIAS DE BUSCA | NÚMERO DE CITAÇÕES OBTIDAS | | |
|--|----------------------------|--------|-----|
| | COCHRANE | SCIELO | BVS |
| Síndrome de transfusão feto-fetal AND fetoscopia | 38 | 8 | 26 |

Quadro 2. Fluxograma de busca.



DISCUSSÃO

O desenvolvimento de STFF pode ocorrer rapidamente ou ter uma evolução mais lenta, com pequena ou até mesmo nenhuma repercussão fetal. O prognóstico perinatal está relacionado com a idade gestacional, ou seja, quanto mais cedo for diagnosticado tem-se o pior prognóstico⁵.

Em gestações gemelares monocoriônicas são frequentes as anastomoses vasculares, sendo identificados quatro tipos⁶: Arteriovenosas (AV); Veno-arteriais (VA); Arterio-arteriais (AA); Venovenosas (VV).

Os achados fisiopatológicos, da doença em questão, deram-se a partir de modelos computadorizados. De tal forma, a fisiopatologia pode ser compreendida por dois acontecimentos sequenciais: o desequilíbrio das anastomoses vasculares placentárias e a resposta cardiovascular. O desenvolvimento de STFF é devido a um aumento das forças hidrostáticas e das forças osmóticas com uma mudança no direcionamento dos fluxos. Tal ocorrido deve-se ao desequilíbrio entre as conexões vasculares diante do número de maiores anastomoses AV, com o fluxo sanguíneo em única direção preferencial. Por fim, é relevante ressaltar que a STFF não ocorrerá caso as anastomoses estejam equilibradas, com fluxo sanguíneo bidirecional.

A passagem desbalanceada de sangue de um feto (doador) para outro (receptor) por meio destas anastomoses, pode resultar em uma diferença do volume do líquido amniótico, ocorrendo hipovolemia, oligúria e oligodrâmnio no doador e hipervolemia, poliúria e polidrâmnio no receptor.

Para realizar o diagnóstico de STFF é feita uma ultrassonografia, em que observa-se antes ou após 20 semanas de gestação, respectivamente, a presença de: polidramnia concomitante a oligodrâmnio. Ocorre muita discrepância no tamanho dos fetos, entretanto, esse achado não é necessário para diagnóstico. O feto doador é acometido por oligodrâmnio enquanto o receptor é polidrâmnio.

Com base nos achados ultrassonográficos, foi criado um sistema de classificação com intuito de proporcionar de forma padronizada e de descrever a gravidade da STFF. O mais utilizado é o de Quinteiro que é dividido em 5 fases:

Fase 1: Oligodrâmnio e sequência do polihidrâmnio, sendo a bexiga do gêmeo doador visível. O Doppler é normal;

Fase 2: Oligodrâmnio e sequência do polihidrâmnio, com bexiga do doador não visualizada. O Doppler é normal;

Fase 3: Oligodrâmnio e sequência do polihidrâmnio, com bexiga do doador não visualizada e Doppler anormal. Observa-se: fluxo diastólico ausente ou reverso na artéria umbilical, fluxo reverso na onda A do ducto venoso, ou fluxo pulsátil na veia umbilical em um dos fetos;

Fase 4: Um ou ambos os fetos apresentam sinais de hidropisia;

Fase 5: Um ou ambos os fetos morreram.

Com o objetivo de tratar os fetos que apresentam STFF, a fetoscopia a laser é atualmente considerada o padrão ouro para o tratamento. É feito com o uso do raio laser para coagulação dos vasos placentários responsáveis pela transfusão entre gêmeos durante a gravidez.

O procedimento cirúrgico é feito da seguinte forma: inicialmente a mãe é sedada com benzodiazepínicos, combinada ou não com anestesia peridural. Após a anestesia local da pele, uma lâmina de 3,2mm de diâmetro com trocarte (Instrumento perfurante, encabado, que se acompanha de uma cânula, usado para fazer punções) é introduzida na cavidade amniótica do feto receptor. Essa introdução é guiada por ultrassonografia, como mostrado na figura 1. O trocarte é retirado e é introduzido um fetoscópio de 2,0mm de diâmetro com uma fibra laser de 400 microns através do canal lateral da lâmina. Uma série de tiros a laser é realizada, usando pulsos de 20 a 4 watts em 3 segundos, como mostra na figura 2.

O fetoscópio é então retirado e o excesso de líquido amniótico no saco do receptor é drenado, até que a quantidade de fluido atinja índices normais. Após isso é feito o fechamento da pele, e feito a avaliação do bem-estar fetal por ultrassonografia. Para evitar a ocorrência de parto prematuro foi feito betamiméticos intravenosos por 12 horas após o procedimento. Outra avaliação ultrassonográfica fetal deve ser realizada antes de realizar a alta.

Figura 1: Imagem ultrassonográfica do fetoscópio dentro da cavidade uterina. O fetoscópio está voltado para a superfície da placenta e ambos os fetos podem ser vistos em uma visão transversal.



FIGURE 1 - Ultrasonographic image of the fetoscope inside the uterine cavity. The fetoscope is facing the placental surface, also both fetuses can be seen in a transversal view.

Fonte: Pedreira D A Lapa³.

Figura 2: Imagem fetoscópica onde se observa o vaso placentário que será coagulado e a ponta da fibra do laser antes e depois do disparo do laser.

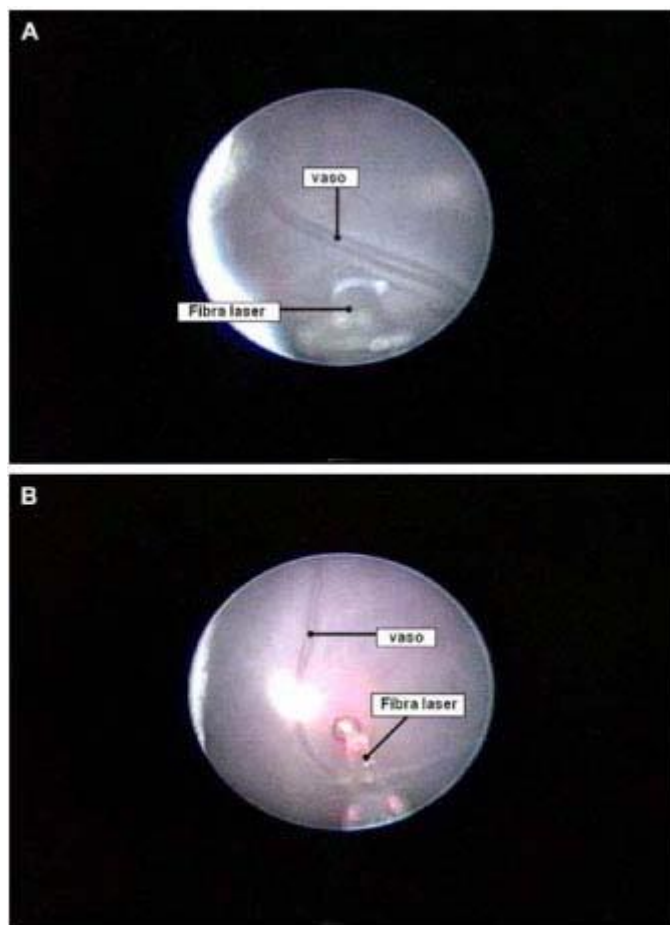


FIGURE 2 - Fetoscopic image, note the placental vessel that will be coagulated and the laser fiber tip, right before (a) and after (b) the laser shot.

Fonte: Pedreira D A Lapa³.

A maior coorte publicada na literatura até o momento, com avaliação de 682 gestantes tratadas com FCL, evidencia uma sobrevida global de 67,4% para ambos os fetos e de 90,6% para pelo menos um dos fetos⁷. Trabalhos recentes também reportam taxas de atraso neurológico menores que 5% em gemelares tratados com FCL⁸. Isso se explica pelo fato da FCL tratar a causa patogênica primária da STFF, com a ablação das anastomoses vasculares placentárias e promovendo, dentro de um modelo teórico, a “cura” da patologia.

CONCLUSÃO

A fetoscopia é um procedimento a laser considerado atualmente padrão ouro no tratamento da STFF. Essa técnica coagula as anastomoses vasculares existentes na área placentária de cada feto na gestação gemelar monocoriônica. É feita com apoio da ultrassonografia. Embora seja a conduta mais sofisticada, é também a que demanda maior preparo do profissional, pois as complicações incluem, rotura prematura das membranas, bem como sangramento vaginal, e descolamento de placenta.

A coagulação endoscópica das anastomoses é por enquanto o único procedimento invasivo comprovado por estudos randomizados que melhora a sobrevivência neonatal. O resultado positivo alcança índice de 64% para ambos os fetos, aumentando para 85% em caso de somente um feto. O risco de infecção é baixo, apenas 2%, o que não dispensa o bom acompanhamento pós-natal.

Segundo um dos estudos práticos referidos nesse projeto, foram observadas oito gestações com um total de dezesseis fetos, porém somente em dez foram realizadas a fetoscopia à laser. Todos os fetos sobreviveram ao pós-operatório; dois gêmeos morreram nas 48 horas seguintes de pré-natal e um morreu no décimo sétimo dia depois da cirurgia. Dezoito meses de acompanhamento pós-operatório, os cinco fetos restantes estão vivos e bem.

REFERÊNCIAS

1. Franciscani AAR, Resende B, Costa CR, Souza FBC, Ferreira FLR, Cardoso MFP, et. Al. Síndrome de transfusão feto-fetal. *RevMed Minas Gerais* 2010; 20 (2 Supl 1): S68-S7268. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1056>
2. Peralta CFA, Ishikawa LE, Passini Júnior R, Bennini Júnior JR, Nomura ML, Rosa IRM et al. História natural das gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas com e sem transfusão feto-fetal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet]. 2009 June [cited 2019 Apr 29] ; 31(6): 273-278. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n6/02.pdf>
3. Lapa PDA, Lorenzo AG, Drummond CL, Oliveira RCS, Deustch ADA, Taborda WG. Laser for the treatment of twin to twin transfusion syndrome. *Acta Cir. Bras.* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Apr 29]; 20(6): 478-481. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502005000600015
4. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of tein-tein transfusion syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Issue 1. Art. No.:CD002073. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002073.pub3/epdf/abstract>
5. Bebbington M. Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(1):15-20. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000400008
6. Papanna, Ramesha, Johnson A, Wilkins-Haug L. "Twin-twin transfusion syndrome and twin anemia polycythemia sequence: Pathogenesis and diagnosis." *UpToDate Retrieved March (2017)*. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/twin-twin-transfusion-syndrome-and-twin-anemia-polycythemia-sequence-pathogenesis-and-diagnosis>
7. Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the US Fetus experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 May;204(5):393.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.001. Epub 2011 Mar

15. Disponível em: <https://www.epublicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/viewFile/18421/14338>

8. Gray PH, Poulsen L, Gilshenan K, Soong B, Cincotta RB, Gardener G.. Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. Am J ObstetGynecol 204: 159.e1–159.e6. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/v14n2a12.pdf

FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

RISK FACTORS AND PREVENTION OF BREAST CANCER

Ana Luiza R. Oliveira¹

Fabiana S. Michelini¹

Francisco C. Spada¹

Karine G. Pires¹

Leonardo O. Costa¹

Samuel B. C. Figueiredo¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Adriana P. Lemos²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: Atualmente, vem aumentando o número de morbimortalidade por doenças não transmissíveis, como as cardiovasculares e o câncer. O câncer de mama, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma, é o que tem a maior incidência na população. Acontece quando há proliferação exacerbada e desordenada de células, resultado de modificações genéticas que provoquem aumento dos níveis de estrogênio. Diversos fatores de risco tornam os indivíduos mais predispostos, como idade avançada, história familiar e pessoal, hábitos de vida, entre outros. O fator mais importante é o gênero, sendo as mulheres mais predispostas do que os homens, devido à maior quantidade de tecido mamário. Por ser uma patologia relacionada a elevadas taxas de mortalidade, é importante a adoção de medidas para prevenção e detecção precoce.

Objetivos: Avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama e a importância da prevenção.

Métodos: Trata-se de uma revisão bibliográfica simples, em que foram selecionados artigos que abordavam temas relacionados aos objetivos do estudo.

Resultados: Foram analisados dados acerca do número de óbitos na cidade de Teresópolis e as taxas de incidência e de mortalidade no Brasil.

Conclusão: Através dos resultados obtidos, foi possível responder os objetivos do estudo. Muitas referências mostraram relação direta entre exposição aos fatores de risco e desenvolvimento do câncer de mama. Políticas de prevenção ineficazes aumentam as taxas de incidência dessa neoplasia e, caso não sejam detectadas precocemente, tratadas nos estágios iniciais e adequadamente, correlacionam com maior número de óbitos.

Descritores: neoplasia de mama; epidemiologia; fatores de risco; prevenção.

ABSTRACT

Background: Currently, the number of morbidity and mortality due to noncommunicable diseases, such as cardiovascular diseases and cancer, has increased. Breast cancer, excluding cases of non-melanoma skin cancer, is the one with the highest incidence in the population. It happens when there is exacerbated and disordered proliferation of cells, result of genetic modifications that cause increase of estrogen levels. Several risk factors make individuals more predisposed, such as old age, family and personal history, life habits, among others. The most important factor is gender, with women being more predisposed than men because of the greater amount of breast tissue. It is pathology related to high mortality rates, so, it is important to adopt measures for prevention and early detection. **Aims:** Its purpose is to evaluate the risk factors for the development of breast cancer and the importance of its prevention.

Methods: This is a simple bibliographic review, in which articles were selected that addressed themes related to the objectives of the study.

Results: Were analyzed on the number of deaths in the city of Teresópolis and the incidence and mortality rates in Brazil.

Conclusions: Through the obtained results, it was possible to answer the objectives of the study. Many references have shown a direct relation between exposure to risk factors and development of breast cancer. Ineffective prevention policies increase the incidence rates of this neoplasm and, if not detected early, treated in the early stages and adequately, correlate with a higher number of deaths.

Keywords: breast neoplasms; epidemiology; risk factors; prevention.

INTRODUÇÃO

Atualmente, as principais causas de adoecimento e óbito na população mundial são as doenças e agravos não transmissíveis (DANT). Estima-se que, em 2008, as DANT foram responsáveis por 36 milhões de óbitos (36%), com destaque para as doenças cardiovasculares (48%), seguido do câncer (21%). Através de dados epidemiológicos e demográficos, é possível perceber que os casos de câncer estão se tornando cada vez mais frequentes na sociedade, sinalizando, assim, um impacto maior para os próximos anos. (1)

A partir da década de 80, foram desenvolvidas no Brasil políticas públicas referentes ao câncer de mama, principalmente através do Programa Viva Mulher, apresentado em 1998. Houve nesse período, o início do incentivo federal às ações para o Controle do Câncer de Mama, que tem como finalidade diminuir a exposição aos fatores de risco, melhorar a qualidade de vida das pacientes com essa patologia e reduzir o índice de mortalidade. Todos esses objetivos se encontram em concordância com as diretrizes atuais da política de controle do câncer, publicadas pela Portaria GM/MS 1 nº 874, de 2013, e com a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer. (2)

O câncer de mama ocorre quando há uma proliferação exacerbada das células, ou seja, uma multiplicação rápida e desordenada celular que pode ocorrer por fatores ambientais e genéticos. Além disso, o estrogênio tem grande atuação no crescimento das células da mama, o que resulta em um potencial aumento de modificações genéticas, sendo assim, qualquer fator que aumente os níveis de estrogênio, conseqüentemente, aumenta o risco de desenvolvimento do câncer. (3,4)

Os fatores de risco que estão mais vinculados ao desenvolvimento do câncer de mama são a idade avançada – segundofator de risco mais forte – as características reprodutivas, ahistória familiar e pessoal, os hábitos de vida e as influências ambientais.No entanto, o fator de risco mais importante é o gênero, já que no sexo feminino a doença tem uma maior frequência chegando à incidência de 100 a 150 vezes superior quando comparado com o sexo masculino, este fato é explicado pela quantidade superior de tecido mamário e exposição ao estrogênio endógeno nas mulheres. (4,5,6)

A história pessoal e familiar tem influência quando há um ou mais componentes da família com menos de 50 anos de primeiro grau com câncer de mama, assim como câncer de mama bilateral ou câncer ovariano em um ou mais familiar de primeiro grau independentemente da idade, câncer de mama em componente familiar do sexo masculino e também câncer de mama e/ou doença mamaria benigna anteriores. (6,7)

A doença é estrogênio-dependente, sendo assim características reprodutivas estão ligadas a ela e englobam a menarca precoce que ocorre aos 11 anos ou em idades inferiores, a menopausa tardia que ocorre aos 55 anos ou mais, primigesta com 30 anos ou mais e mulheres que não tiveram nenhuma gestação ao longo da vida. (3,6)

Existe um número pequeno de câncer ocasionado por uma predisposição familiar, e dois genes de alto risco foram identificados: BRCA1 e BRCA2. Esses genes, quando mutados, oferecem um maior risco

ao desenvolvimento da doença, apesar de acometer uma a cada 1000 mulheres que desenvolvem o câncer antes dos 50 anos de idade. O risco de mulheres sem mutações nesses genes ter neoplasia de mama é 12%, de 55-65% quando há mutação no gene BRCA1 e 45% quando há mutação no gene BRCA2. (4,8,9)

É notável a influência das enzimas relacionadas com a metabolização de compostos cancerígenos e reparação do DNA na suscetibilidade de vários tipos de câncer, inclusive no carcinoma de mama. (4,10)

A superfamília de enzimas glutathione-S-transferase (GST) são proteínas corpóreas de destaque, elas realizam a metabolização celular e são encontradas em todas as espécies eucarióticas. A sua ausência está associada a um índice de câncer de mama elevado na população. (4,10)

As GST, proteínas multifuncionais, agem catalisando as reações entre a glutathione e os compostos lipofílicos genotóxicos e citotóxicos. Nota-se que, quando um indivíduo não tem tais proteínas, há dificuldade na metabolização dos compostos citados, o que culmina no acúmulo destes no interior das células formando lesões, as quais desencadeiam um processo carcinogênico. (4,10)

Há variações genéticas das GST e que são representados por alguns genes que possuem as siglas: GSTM1 (glutathione S-transferase Mu 1), GSTT1 (glutathione S-transferase teta-1) e GSTP (Glutathione S-transferase P 1). Tais genes possuem relação com o surgimento do câncer de mama e cada um se localiza em um cromossomo específico, sendo assim existe uma correlação entre os fatores étnicos e a ausência destes genes. Relata-se que 60% dos asiáticos, 20% dos caucasóides e 40% dos africanos têm polimorfismos, não produzindo os genes por conta de uma deleção homocigótica aumentando, assim, a suscetibilidade a diversos tipos de cânceres. (4,10)

Além de todos os fatores relacionados à história médica que aumentam o risco citado anteriormente, pode-se citar também:

- Radiações ionizantes de altas doses nas mamas de uma mulher em idade jovem (por exemplo, para o tratamento de linfoma);
- Diabetes tipo 2 (independente da obesidade);
- Certas condições benignas da mama, como hiperplasia atípica, história de carcinoma ductal ou lobular in situ e alta densidade do tecido mamário (a quantidade de tecido glandular em relação ao tecido adiposo medido em uma mamografia). (4,6,7,9)

A associação entre os hábitos de vida e o desenvolvimento de câncer de mama, resultando em fatores de risco classificados como potencialmente modificáveis, se baseia em:

- Obesidade, prioritariamente no climatério, a qual produz elevadas quantidades de estrogênio gerado pelo tecido adiposo;
- O consumo regular de bebidas alcoólicas em quantidades superiores a 60 gramas diárias também tem relação com a gênese de neoplasia de mama, visto que esta possui um metabólito chamado acetaldeído, o qual é carcinogênico, imunodepressor e estimulador da produção de estrogênio;

- Tabagismo que apesar de ser considerado um fator de risco, ainda é controversa sua ação no aparecimento de tal patologia;
- Usos de hormônios pós-menopausa (reposição hormonal de estrogênio e progesterona combinados);
- Dietas de alto teor calórico;
- Inatividade física. (4,6,7,9)

A amamentação por pelo menos um ano é um fator protetor ao desenvolvimento dessa neoplasia maligna.

No que diz respeito aos aspectos que visam prevenir o câncer de mama, existe uma divisão em prevenção primária, secundária e terciária, sendo baseada na intervenção e o estágio de progressão da doença. (4)

Na prevenção primária a intervenção precede a instalação do processo patológico e se baseia em alterar a exposição aos fatores que culminam no aparecimento da doença, tendo como objetivo a redução do número de pessoas acometidas, diminuindo o risco do aparecimento de novos casos. No entanto, muitos fatores relacionados com a neoplasia, como idade, eventos reprodutivos (menarca, gestações, menopausa), história familiar e histologia nas biópsias mamárias não podem ser modificáveis. Apesar disso, há medidas que podem prevenir primariamente a doença, citam-se algumas, como: controlar o peso, ingerir bebidas alcólicas com moderação, realizar uma alimentação balanceada, exercitar-se, amamentar, proteger contra a exposição à radiação iônica e aos pesticidas. (4,11)

A prevenção secundária acontece quando não se tem sintomas, mas biologicamente a patologia já se iniciou e tem como intuito alterar a progressão da doença por meio de vias que concedam uma detecção e tratamento precoces. Objetivando isso, é importante conceder ensinamentos a população e aos profissionais da área de saúde para que possam reconhecer facilmente os sinais e sintomas precoces, isso pode efetivar-se através de campanhas educativas e capacitação dos profissionais. (4)

Ao iniciar o rastreio, está sendo realizada a prevenção secundária, interferindo na história natural da doença, evitando desta forma a sua progressão a estágios mais avançados, onde desencadeará piores prognósticos. De acordo com as diretrizes do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, o rastreamento do câncer de mama deve ser realizado em mulheres com mais de 40 anos de idade, por meio de exame físico e mamografia anual. Segundo o INCA, o rastreamento deveria restringir-se à idade entre 50 e 69 anos, por meio da mamografia à ultrassonografia em casos de mamas densas, ou à ressonância magnética, naquelas com alto risco familiar para câncer de mama. (11,12)

Visando essa detecção precoce, existem hoje três estratégias para o rastreamento do câncer de mama, são eles: mamografia (MMG), exame clínico das mamas (ECM) e autoexame das mamas (AEM). (3)

A MMG é um exame radiográfico utilizado preferencialmente em mulheres acima de 40 anos de idade com a finalidade de encontrar mudanças sugestivas de malignidade, antes mesmo do aparecimento dos sinais e sintomas. (4,6)

O ECM é um método que ainda não tem reconhecimento científico da sua contribuição na diminuição da mortalidade por câncer de mama. A Sociedade Americana de Câncer sugere o início do ECM aos 20 anos de idade, com uma regularidade trienal até os 39 anos, a partir desta idade deverá ser anual. Além disso, não reconhecer tumores em estágio I, com um tamanho inferior a 2 cm de diâmetro, é uma das limitações observadas no ECM, já que aqueles são impalpáveis. O ECM deve fazer parte do exame ginecológico e físico e ser realizado independente da idade da mulher servindo como base para os exames complementares. A mamografia encontra alterações que podem não ter sido detectadas no ECM, mas mesmo assim não o substitui. É preconizado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) a efetuação anual do ECM, a partir dos 40 anos de idade. (3,4,6)

Por definição, o AEM consiste em um procedimento em que a mulher observa e palpa as próprias mamas e as estruturas anatômicas acessórias, visando detectar mudanças ou anormalidades que possam indicar a presença de um câncer. É recomendado a sua realização mensal entre o sétimo e o décimo dia depois da menstruação, isso porque é nessa época em que a mama está menos consistente, indolor e com um tamanho reduzido. No entanto, as mulheres que não menstruam mais, como na amamentação, histerec-tomias e climatério, a indicação é para que escolha aleatoriamente um dia do mês e repita sempre nele nos meses subsequentes. (3,6,13)

O AEM não possui evidências científicas seguras quanto a sua eficácia na redução da mortalidade por esse tipo de câncer. No controle da saúde, o AEM é apropriado, visto que além de não possuir efeito adverso, proporciona a participação da mulher em seus próprios cuidados. Há algumas desvantagens, como: realização exacerbada de biópsias de lesões benignas, sensação de segurança inapropriada após resultado de exames falso-negativos e perturbação psicológica nos falso-positivos. (3,6)

O autoexame da mama vem sendo desestimulado nas últimas décadas pelo Ministério da Saúde por conta dos resultados dos ensaios clínicos randomizados elaborados na Rússia e na China, que comprovaram a sua falta de eficácia. No entanto, não se deve subestimar a relevância da mulher permanecer em alerta para o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas de nódulos mamários e deve-se sempre orientar a paciente que, diante de uma situação desse tipo, a avaliação médica o mais precoce possível é extremamente importante, visto que quando há alterações no AEM pode-se ter uma doença em estágios mais avançados. (3,6,14)

A prevenção terciária acontece quando já se teve o início biológico da doença, assim como dos sintomas. Ela tem como finalidade a recuperação ou a manutenção do equilíbrio funcional. A melhora na qualidade de vida é proporcionada por esta prevenção, já que a doença em si e o tratamento dela trazem constantemente limitações sensitivas, motoras, cognitivas, dolorosas e psicológicas. Inúmeras vezes mulheres com o carcinoma mamário e que frequentam núcleos de reabilitação não demonstram alteração na

qualidade de vida, de um modo geral. A circunstância de estarem recebendo apoio e orientação faz com que estas pacientes tenham a oportunidade de não só trocar experiências, como também de terem uma recuperação biopsicossocial. (14)

A amenização da depressão, ansiedade, angústia e medo é proporcionada quando há uma intervenção de terapeutas e psicólogos, ajudando na recuperação e no enfrentamento da doença. Por fim, há também a recuperação física, a qual é proporcionada com a finalidade de evitar complicações que possam desencadear em limitação nos movimentos dos membros superiores após procedimentos cirúrgicos, como a mastectomia, sendo assim, resulta em um retorno mais rápido à realização de atividades cotidianas, sejam profissionais, afetivas e até mesmo domésticas. (14)

Como já foi citado anteriormente, os números de casos de câncer vêm aumentando nos últimos anos, de forma que, hoje em dia, essa doença corresponde à segunda causa de adoecimento e óbito na população mundial. Além disso, pelo fato de que o tumor maligno de mama é um dos mais prevalentes no Brasil, o presente trabalho buscou elucidar os fatores de risco para o desenvolvimento de tal patologia, assim como as várias formas de prevenção associadas.

OBJETIVOS

Primário: Reconhecer os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama;

Secundário: Revisar os critérios de prevenção do câncer de mama.

MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica simples referente ao câncer de mama visando angariar conhecimento a respeito de seus fatores de risco e prevenção, bem como a sua epidemiologia.

As pesquisas foram realizadas na plataforma Google Acadêmico, SCIELO, LILACS, EBSCO, COCHRANE, em que foram empregadas as seguintes palavras como forma de pesquisa: “câncer de mama”, “fatores de risco”, “prevenção”, “epidemiologia”, “genes”, “detecção precoce”. Na busca, foram selecionados artigos publicados no período que compreende os anos entre 2010 a 2018, apenas um único estudo teve 2003 como seu ano de publicação.

Na busca por artigos na plataforma Google Acadêmico, através dos termos “câncer de mama” e “fatores de risco”, utilizando os critérios adotados, houve um total de 16.400 resultados. Além disso, nesta mesma plataforma, foram pesquisados “câncer de mama” e “Revista Brasileira de Ginecologia”, obtendo 5.470 resultados.

Persistindo a pesquisa nesta mesma seara, na mesma plataforma supracitada, Pesquisou-se os termos “câncer de mama” e “prevenção”, em que teve 15.400 artigos como resultados.

Através da base de dados ampla disponibilizada, dois livros de ginecologia foram escolhidos como fonte de materiais, ambos denominados “Tratado de Ginecologia”.

Por fim, selecionou-se dois trabalhos publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) nos anos de 2015 e 2018 que abordavam a epidemiologia e a Diretriz para Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da avaliação da estimativa de câncer de mama no Brasil publicada pelo Instituto Nacional do Câncer, no ano de 2018, junto à análise dos dados também disponibilizados pelo INCA e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade e Registros de Câncer (SIM/MS), foi possível determinar um aumento na incidência e no índice de mortalidade com essa patologia como a causa etiológica. (15,16,17)

Mediante essas informações, no ano de 2010, verificou-se cerca de 49.240 novos casos, com um risco em torno de 49 para cada 100.000 habitantes. Já em 2015, a neoplasia maligna de mama representou cerca de 25% do total de cânceres femininos, com, aproximadamente, 57.120 casos novos nesse período. Para 2018, foram estimados 59.700 casos novos (29,5%), que representam uma taxa de incidência que varia em torno de 51,29 casos por 100.000 mulheres. (18)

Ademais, como já exposto anteriormente, houve um acréscimo importante na taxa de mortalidade ao longo dos anos, representando a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira. Por meio de uma análise comparativa ao longo dos anos analisados, percebeu-se uma curva ascendente, totalizando, em 2018, 15.403 óbitos, correspondendo a cerca de 16,2% do total de mortes ocasionadas por neoplasias malignas no Brasil. (15,16,17)

Com a utilização do DATASUS, foi possível avaliar também o número de óbitos e a taxa de mortalidade do sexo feminino por câncer de mama no município de Teresópolis ao longo de 10 anos. Os resultados encontrados estão listados na seguinte tabela:

| Tabela 1: Número de óbitos e taxa de mortalidade no município de Teresópolis | | |
|---|---------------|--|
| Ano | Óbitos | Taxa de mortalidade (por 100 mil pessoas) |
| 2010 | 9 | 7,44 |
| 2011 | 12 | 9,38 |
| 2012 | 9 | 7,44 |
| 2013 | 15 | 11,19 |
| 2014 | 18 | 12,68 |
| 2015 | 15 | 11,03 |
| 2016 | 7 | 4,83 |
| 2017 | 18 | 9,52 |
| 2018 | 9 | 5,56 |
| 2019 (janeiro a março) | 4 | 10,0 |
| Total | 116 | 8,80 |

(Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/nirj.def>)

Por intermédio desses dados, é notado um acréscimo considerável no Brasil e um valor importante na cidade de Teresópolis. Com base no que já foi exposto no presente trabalho e com o intuito de reduzir tais índices e de controlar a doença, é recomendado que se tenha uma compreensão acerca da importância

do conhecimento quanto à exposição aos fatores de risco e à prevenção, intimamente relacionada à detecção precoce.

A incidência do câncer de mama nas mulheres é muito alta, se comparada aos outros tipos de cânceres, o que justifica a necessidade cada vez maior de haver a detecção precoce, o que possibilitará uma prevenção também precoce, visando a queda desses índices e maior qualidade de vida para todas as mulheres.

Foram coletados dados indicando que grande parte das mulheres que, hoje, possuem a patologia, começou a suspeitar por meio da palpação e a partir daí procuraram o serviço de saúde, sendo esse meio, portanto, de extrema importância para a detecção precoce. (3)

Estudos analisados mostraram que muitas mulheres com mais de 35 anos nunca realizaram mamografia, que é a estratégia de rastreio indicada pelo Ministério da Saúde, por diversas variáveis: falta de informação, dificuldade de realização, falta de solicitação, condição sociodemográfica prejudicada, falta de equipamentos disponíveis, despreparo dos profissionais de saúde.

Uma análise de programas de rastreamento dos serviços de base populacional feito entre o sexo feminino na faixa etária entre 40 e 69 anos demonstrou que a mamografia regular associada ao atendimento é capaz de reduzir em 40 a 45% o índice de mortalidade por câncer de mama.

Dados do SUS de 2011 demonstraram que, da população que deveria realizar a mamografia, menos de 30% assim o fizeram e para que ocorra a efetiva redução na mortalidade, é necessário que pelo menos 70% das mulheres entre 50 e 69 anos realizem o rastreamento e a detecção precoce, segundo orientação da OMS. Mais da metade das mulheres procuram os serviços de saúde para tratamento quando já se encontram em estágios muito tardios da doença. Isso dificulta o tratamento, porque quanto mais cedo é descoberto, melhor o prognóstico. Por isso, mais uma vez, destacamos a importância da detecção precoce dessa patologia. (3)

O INCA e o Ministério da Saúde publicaram através de estimativas que os países altamente desenvolvidos têm atingido uma estabilidade em relação à incidência de câncer de mama seguida de uma queda na última década, assim como a tendência ao declínio das taxas de mortalidade. Entretanto, os países de baixa e média rendas não têm a mesma resposta positiva, tendo o diagnóstico em estágios avançados da doença, o que conseqüentemente aumenta a morbidade. O diagnóstico precoce é uma das soluções para isso e é pautada em profissionais de saúde capacitados para avaliar os casos suspeitos, junto ao serviço de saúde preparado para receber as pacientes e solucionar os casos suspeitos, associado à população com atenção aos sinais e sintomas suspeitos. (1) É necessário cada vez mais incentivar a detecção precoce para que melhore cada vez mais a qualidade de vida das mulheres, o que irá aumentar auto-estima e terá benefícios quanto ao prognóstico.

Diversos fatores contribuem para a proteção em relação ao câncer de mama. Dentre estes fatores se faz mister citar a prática de uma vida saudável. Para isso é imperiosa uma alimentação saudável e balanceada, o que possibilita a incorporação de elementos protetores contidos neste tipo de insumo, como o licopeno no tomate, a quercetina na maçã, dentre outros. Acompanhado a isto é essencial a prática de atividade física, responsável pela redução da incidência do câncer de mama em torno de 20 a 40% dos casos. Adotando este estilo de vida evita-se a obesidade, grave fator de risco para este tipo de câncer. Neste mesmo sentido, cabe evitar o tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas e tomar precauções quanto a exposição a pesticidas e à radiação iônica.

É imprescindível notar a forte influência genética nesta enfermidade. É fato notório que a mesma desenvolve-se quando há uma perda de controle sobre células da mama, que passam a se multiplicar rapidamente e intoxicam o organismo. Para interromper este processo, tóxico para o organismo humano, certas enzimas são primordiais. Caso ocorra qualquer problema em algum gene destas enzimas, as mesmas apresentarão defeitos e, conseqüentemente, o câncer se desenvolverá. Dentre estes genes temos que citar a família GST: GSTM1, GSTT1 e o GSTP, estritamente relacionados com o câncer de mama. Inclusive, estudo feito entre 2010-2014 em Guadalajara/México com 558 pessoas diagnosticadas com câncer de mama, evidenciou que 45% das mesmas apresentaram depleção do gene GSTM1, ratificando sua importância.

Em relação ao autoexame das mamas, que foi bastante difundido no século XX, atualmente, o Ministério da Saúde não incentiva a realização desse procedimento, visto que seus riscos superam os benefícios. Como já exposto no presente trabalho, foram realizados dois estudos importantes que não conseguiram comprovar sua eficácia, fazendo com que nos últimos 10 anos, esse exame deixasse de ser recomendado pelas políticas de rastreamento precoce do câncer de mama. (2)

Como método de rastreamento, o AEM apresenta limitações que estão relacionadas com a sensibilidade e especificidade do exame, que, embora sejam difíceis de serem determinadas, quando comparadas com as da mamografia e do exame clínico das mamas, são baixas, variando em torno de 12% a 41%. A baixa capacidade de dar positivo em mulheres que apresenta a doença maligna é responsável pelos elevados índices de falso-negativos nesse exame, assim como o contrário, mostrando que esse exame também apresenta elevados percentuais de dar resultados positivos em mulheres que não apresentam tal patologia. (2)

Apesar de o Ministério da Saúde estar, hoje em dia, desestimulando o autoexame das mamas, é extremamente importante diferenciá-lo da autopalpação e observação das mamas, bastante confundido pelas mulheres. Este está relacionado com o conhecimento do corpo, tornando as mulheres mais conscientes do aspecto normal de suas mamas, além dos sinais e sintomas suspeitos de neoplasia maligna. A diferença de um para o outro está relacionada com a questão de que o autoexame trata-se da realização de um método específico de autoexame, em que há a aplicação de um método padronizado de rastreamento e com uma periodicidade fixa. (2)

CONCLUSÕES

A importância de se conhecer os fatores de risco para câncer de mama está relacionada não só com fatores genéticos, mas sim com um somatório de fatores de risco, incluindo os ambientais, onde quanto menos exposição a mulher tiver a fatores de risco para câncer de mama, menores são as chances do surgimento do câncer de mama na mulher.

Dentre os riscos mais aceitos pela comunidade científica, pode-se apontar laços familiares diretos, como mãe com câncer de mama ou irmã com câncer de mama, o que eleva em 2 a 3 vezes a chance do surgimento do câncer de mama, além de que se tanto a mãe quanto a irmã tiverem câncer de mama, essa chance aumenta mais ainda.

A taxa de mortalidade por câncer de mama é alta. Muitos estudos indicam que para haver uma redução nos índices de mortalidade e sequelas graves, é necessário que as políticas de saúde incentivem cada vez mais o rastreamento e detecção precoce do câncer de mama, uma vez que os resultados mostram que em países socioeconomicamente desenvolvidos, o índice de mortalidade do câncer é considerado baixo devido a detecção precoce e nos subdesenvolvidos esse índice é maior, pela demora em detectar o câncer.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Professor Carlos Pereira Nunes pela contribuição e ajuda durante o período de formatação do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: INCA. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil, 2015.
3. Ohl ICB, Ohl RIB, Chavaglia SRR, Goldman RE. Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa. Rev Bras Enferm [Internet]. 2016 Julho-Agosto [citado em 12 maio 2019]; 69(4):793-803. Disponível em: <https://www.redalyc.org/html/2670/267046623024/>
4. Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. Rev Bras Canc, 2003 Jun; 49(4): 227-238.
5. Munhoz MP, Oliveira J, Gonçalves RD, Zambon TB, Oliveira LCN. Efeito do Exercício Físico e da Nutrição na Prevenção do Câncer. Ver Odont Araç. 2016 Maio-Agos; 37 (2): 09-16.
6. Silva PA, Riul SS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Rev Bras Enferm. 2011 Nov-Dez; 64(6): 1016-21.

7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta: American Cancer Society; 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
8. Sociedade Brasileira de Mastologia - Câncer de Mama. Regional Piauí, 2017. p 25-29. Disponível em: <http://www.sbmastologia.com.br/medicos/wp-content/uploads/2018/03/Câncer-de-Mama-Consenso-da-SBM-Regional-Piauí-2017.pdf>
9. Schnitt SJ, Lakhani SR. Breast cancer. In: Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. p 362-373. World Health Organization (WHO).
10. Santos AL, Dias DA, Barros AMMSB, Hollanda LM. Genes da superfamília glutationa-S-transferases (GSTM1, GSTP1, GSTT1) e a sua relação com o risco e desenvolvimento do câncer de mama. Anais 2016: 18ª Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes. A prática interdisciplinar alimentado a Ciência, 2016 outubro 24-28. Aracaju (SE). Universidade Tiradentes/Enfermagem.
11. Frasson A, Bertuol M, Michelon JR, Gomes DF. Prevenção Primária do Câncer De Mama. In: Oliveira HC, Lemgruber I. Tratado de Ginecologia Febrasgo Volume II. Tijuca, RJ. Revinter. 2001. p 917-922.
12. Junior RF, Soares LR. Câncer de Mama. In: Lasmar RB. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 54-58
13. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, Issue 2. p 2-9
14. Bushatsky M, Lima KD, Moraes LX, Gusmão LTB, Barros MBSC, Filho ASSF. Câncer de mama: ações de prevenção na atenção primária à saúde. Rev Enferm. 2014 Out; 8(10): 3429-36.
15. INCA. Conceito e Magnitude do câncer de mama. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
16. INCA. Estatísticas de câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
17. INCA. Síntese de Resultados e Comentários. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
18. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_2010_incidencia_cancer.pdf

IDADE MATERNA AVANÇADA E SEUS DESFECHOS

PREGNANCY ADVANCED MATERNAL AGE AND IT'S OUTCOMES

Breno de P. Barboza ¹

Camila Calil¹

Isabella G. P. F. Trigo¹

Jhony X. Eller¹

Lara R. Silva¹

Milla R. Vaz ¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Ana Paula V. S. Esteves ²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: O termo “idade materna avançada” é reconhecido para definir mulheres que dão à luz com idade igual ou superior a 35 anos. A gravidez tardia tornou-se uma realidade mundial no século XXI e vem sendo uma tendência crescente, tendo em vista atores como o aumento da inserção feminina no mercado de trabalho e o maior tempo de estudo das mulheres. Porém, tal situação se torna um problema, visto que gestação acima de 35 anos é configurada como de alto risco, por aumentar as chances de desenvolver complicações.

Objetivos: Este estudo objetivou analisar os riscos e consequências de uma gestação acima dos 35 anos.

Metodologia: O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literaturas científicas publicadas nos últimos 10 anos sobre os desfechos da gestante com idade avançada, nos idiomas inglês e português, excluindo-se artigos que não se enquadrassem nos critérios selecionados.

Resultados: O estudo dos artigos selecionados revelou associação entre idade materna avançada e maior risco de desenvolvimento de repercussões importantes, tanto à nível gestacional (pré eclampsia, diabetes gestacional, abortamentos e cesárea), como materno (aumento da incidência de infecções, hemorragia puerperal e anemia) e perinatais (prematuridade, morte neonatal e morte fetal).

Conclusão: Apesar do aumento da incidência e dos riscos numa gravidez idosa, o avanço da medicina no atual cenário mundial propiciou que a gestação pudesse ocorrer de forma normal, reduzindo o número de óbitos maternos e neonatais, desde que haja acompanhamento pré-natal correto e rigoroso, os cuidados básicos sejam seguidos e o auxílio médico seja realizado.

Descritores: gestação; complicações; parto; consequências; perinatal.

ABSTRACT

Background: The term "advanced maternal age" is recognized to define women who give birth at least 35 years of age. Late pregnancy has become a worldwide reality in the 21st century and has been a growing trend, in view of factors such as the increase in female labor market insertion and the longer study time of women. However, this situation becomes a problem, since gestation over 35 years is configured as high risk, increasing the chances of developing complications.

Aims: This study aimed to analyze the risks and consequences of pregnancy over 35 years.

Methods: The present work deals with an integrative review of scientific literature published in the last 10 years on the outcomes of pregnant women with advanced age, in the English and Portuguese languages, excluding articles that did not meet the criteria selected.

Results: The study of the selected articles revealed an association between advanced maternal age and an increased risk of significant repercussions, both at gestational (preeclampsia, gestational diabetes, abortion and cesarean), maternal (increased incidence of infections, puerperal hemorrhage and anemia) and perinatal levels (prematurity, neonatal death and fetal death).

Conclusions: In spite of the increased incidence and risks in an elderly pregnancy, the advancement of medicine in the current world scenario has allowed pregnancy to occur normally, reducing the number of maternal and neonatal deaths, provided there is correct and rigorous prenatal care, basic cares is followed and medical assistance is provided.

Keywords: pregnancy; complications; labor; consequences; perinatal.

INTRODUÇÃO

A gestação é um processo fisiológico que culmina em muitas mudanças físicas e emocionais na mulher, contudo, muitas vezes, as gestantes podem desenvolver patologias ou agravar condições maternas preexistentes. Um dos fatores de risco é a faixa etária acima de 35 anos (1).

A gestação em mulheres com mais de 35 anos tem se tornado uma realidade mundial. Alguns fatores como o aumento da inserção feminina no mercado de trabalho, maior tempo de estudo entre as mulheres e melhorias nos métodos anticoncepcionais têm contribuído para esse fenômeno. Além dos movimentos pró-mulheres, ativos desde meados dos anos de 1970, auxiliando-as nas conquistas sobre direitos e liberdades, inclusive sobre o exercício da sua própria sexualidade (2).

O termo “idade materna avançada” (AMA) é amplamente reconhecido para definir as mulheres que dão à luz com idade igual ou superior a 35 anos, sendo uma tendência crescente e que está relacionada a várias complicações na gravidez (3).

A gravidez tardia é classificada de alto risco por ter a chance de desenvolver complicações como diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, trabalho de parto prematuro. Nessa idade, as mulheres estão mais suscetíveis a alterações patológicas, a qual favorecem a diminuição da fertilidade, dificuldades no trabalho de parto, aumentando o risco para abortos, hemorragias e o desenvolvimento de doenças genéticas e crônicas, como a síndrome hipertensiva específica da gravidez e a eclâmpsia. (2).

OBJETIVOS

Primário:

- Analisar as repercussões fetais, neonatais e obstétricos da idade materna avançada.

Secundários:

- Discutir os aspectos socioculturais que levaram ao aumento da incidência da idade materna avançada.
- Identificar na literatura os riscos gestacionais da gravidez acima de 35 anos.
- Buscar uma possível solução para prevenir os desfechos negativos da idade materna avançada.

MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Ebsco como fontes de pesquisa, iniciada em março de 2019, revisando a literatura científica publicada nos últimos 10 anos (2009-2019) sobre os desfechos da gestante com idade avançada. Utilizando como palavras chave: “idade materna avançada e integrativa” (pregnancy advanced maternal age).

Foram encontrados três mil quatrocentos e cinquenta e oito artigos e destes, dez foram selecionados para servirem como embasamento teórico do trabalho, de acordo com o quadro 1. Tendo como critério de

inclusão: artigos de língua portuguesa ou inglesa, embasamento teórico e publicados nos últimos dez anos. Foram excluídos artigos fora do tema principal e de outras línguas que não o português e inglês.

Quadro 1- AMOSTRA DE ARTIGOS

| Base | Resultado | Número de artigos inclusos |
|--------|-----------|----------------------------|
| PUBMED | 2800 | 5 |
| EBSCO | 318 | 2 |
| SCIELO | 340 | 3 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Devido ao grande número de artigos em buscas preliminares, o presente estudo optou por selecionar os artigos que apresentassem dados condizentes e que fossem realmente relacionados com os objetivos do trabalho.

DISCUSSÃO

A gestação de mulheres com idade avançada está atrelada à constantes riscos e várias complicações. O risco de natimortos aumenta proporcionalmente ao aumento da idade da mãe, o que demonstra a grande importância das pesquisas para melhorar esse cenário de potencial risco clínico, preocupando-se com a manutenção da vida materna e claro, para que o conceito tenha plenas condições de sobrevivência. (4)

A expansão da relevância do tema é em decorrência de haver uma tendência crescente, essencialmente nos países de alta renda, nos quais a expectativa de vida aumentou significativamente. Além disso, com a independência da mulher e sua introdução cada vez maior no mercado de trabalho, a gestação tardia torna-se ainda mais evidente no cenário atual e de tal forma, é necessário que a medicina acompanhe esse novo contexto, sem minimizar ou privar a sua importância, garantindo a qualidade de vida e o bem estar do binômio mãe-filho.

Os avanços tecnológicos de reprodução assistida (ART) são fundamentais para o benefício de diversas mulheres, entre elas as com dificuldade de engravidar e que por muitos anos tentaram pelo método tradicional, falharam e só depois de atingirem uma certa idade procuraram métodos alternativos; as que engravidaram acidentalmente por não se prevenirem ao acreditar que com aquela idade não mais engravidariam e ainda as que atrasaram a gravidez por escolha, pelo estilo de vida que levam, sendo a carreira profissional um dos principais motivos que moldam essa decisão. (5)

Diante destas alternativas, evidencia-se uma ampliação do espectro das escolhas que a mulher pode ter sobre os âmbitos que permeiam sua vida, tornando-a mais independente e facilitando sua manutenção no meio familiar. Entretanto, há uma maior predisposição a desdobramentos materno-fetais a serem considerados para aquelas que optam pela gestação em idade avançada.

Os riscos da gestação tardia decorrem desde o período embrionário, pois, durante a vida fetal, em torno da 20ª semana de gestação, existem aproximadamente sete milhões de folículos primordiais. Cada

um deles contém um oócito estagnado na prófase da primeira divisão meiótica (diplóteno), até que o processo de ovulação se inicie, entretanto, durante a vida reprodutiva, apenas 400 a 500 folículos serão ovulados. (6)

A partir disso, evidenciamos que a mulher já nasce com seus oócitos, porém com o envelhecimento fisiológico, a qualidade e quantidade de seus óvulos encontram-se diminuídas e, por consequência, há a maior probabilidade de disfunções e alterações genéticas na gravidez acima de 35 anos, aumentando assim as chances de malformações fetais. (6).

Quando estudada isoladamente, a idade materna avançada esteve associada à hipertensão arterial, apresentação anômala, diagnóstico de sofrimento fetal intraparto, parto por cesárea e hemorragia puerperal. A incidência de infecções – incluindo as dos trato urinário e respiratório – e anemia também estão aumentadas em mulheres com idade avançada, assim como os números de abortos e hemorragia pré-parto. (5,7).

Ao ser comparada à faixa etária mais jovem, as taxas de diabetes gestacional, hipertensão gestacional e parto cesáreo foram mais comuns na faixa etária materna avançada, assim como a admissão à unidade de terapia intensiva neonatal. As gestantes maiores que 35 anos ainda apresentaram maiores chances de terem filhos prematuros, sendo também um fator associado aos desfechos perinatais desfavoráveis. (1)

Grande parte dos resultados das gestações em países ditos desenvolvidos tem a interrupção relacionada à disfunção placentária, portanto, são necessários mais estudos com objetivo de examinar a relação existente entre a maternidade em idade avançada e causas e motivos que levam à disfunção placentária que não são, ainda, claros o suficiente para explicar esse aumento do risco de natimortos nessas mulheres. (3)

Ademais, foi observado maior risco de prematuridade e baixo peso ao nascer em filhos de gestantes acima dos 40 anos, devido aos fatores ligados às patologias maternas já exemplificadas, assim como à inadequada adesão as consultas pré-natais, evidenciado pelo estudo realizado por Ximenes e Oliveira. (7).

Destarte, a maior parte das repercussões de uma idade materna avançada podem ser minimizadas por um pré-natal de início precoce e intenso acompanhamento da gestação, evidenciando-se então que, por mais que haja uma problemática em torno da gestação idosa, não se deve descartar ou proibir sua condição, e sim desferir medidas cautelosas para a qual, permitindo que ocorra de forma normal. (1).

Diante das informações citadas, é possível analisar a maior susceptibilidade de intercorrências durante a gestação avançada, como hemorragia, infecções, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional. Entretanto, os avanços da medicina nas tecnologias de reprodução e a realização de um pré-natal bem feito propiciam a mulher maior bem estar consigo e sua saúde, ampliando sua independência e capacidade de escolha.

CONCLUSÃO

O estudo realizado sobre os riscos de uma gestação em idade materna avançada, nos mostrou como, no contexto do século XXI, é cada vez mais comum que mulheres engravidem acima dos 35 anos, devido a fatores como maior expectativa de vida, inserção no mercado de trabalho, maior tempo de estudo, visando

estabilidade financeira antes de engravidar, entre outros. Tendo em vista que a gestação idosa se tornou uma realidade mundial, é necessário que a medicina se adapte ao contexto, buscando formas de tornar possível que a gravidez ocorra de forma normal, reduzindo ao máximo suas complicações tanto para a mãe, quanto para o concepto.

Uma gama de desfechos negativos foi evidenciada quando uma gestação ocorre acima dos 35 anos, como ocorrência de doenças típicas da gravidez com maior frequência, como pré-eclâmpsia, hipertensão, diabetes gestacional, além de outras complicações obstétricas como um maior número de partos prematuros, risco de abortamentos, sofrimento fetal, apresentações anômalas, parto cesárea, alterações funcionais na placenta (DPP E PP), além de maiores riscos de hemorragia puerperal.

Para o recém-nascido, foi observado uma maior prevalência de baixo Apgar, natimortalidade, baixo peso ao nascer e prematuridade, estes associados a complicações mais tardias, como a síndrome da angústia respiratória (SAR) e a própria morte perinatal. Observamos ainda maior probabilidade de disfunções e alterações genéticas na gravidez acima de 35 anos, aumentando assim as chances de malformações fetais, embora poucas literaturas abordem este tema, tornando-se necessário um maior estudo acerca dele.

Dentro desse contexto, o estudo nos mostrou que o avanço da medicina no atual cenário mundial proporcionou que houvesse elevação do número de partos bem-sucedidos em mulheres mais velhas, assim como a redução do número de óbitos maternos e neonatais em comparação aos anos anteriores. Porém, para que a gestação idosa seja bem-sucedida, é necessário que profissionais de saúde conscientes a respeito do tema e suas intercorrências atuem de forma assídua, de forma a orientar as gestantes sobre os possíveis riscos e como evitá-los, e, principalmente, prestar um minucioso e adequado acompanhamento pré-natal e assistência ao trabalho de parto, parto e puerpério. Da mesma forma, é de suma importância a atenção aos cuidados com o recém-nascido, podendo desta forma, atenuar os efeitos deletérios da idade materna avançada tanto para este, quanto para a mãe.

REFERÊNCIAS

1. Almeida BBP; Morales JDC; Luz, GDS; Rissardo LK; Pelloso SM; Antunes MB. Idade materna e resultados perinatais na gestação de alto risco. *Nursing (São Paulo)*, v. 21, n. 247, p. 2513-2517, 2018.
2. Aldrighi JD; da Silva Ribeiro S; Wall ML; Züge SS; Souza SRRK. Perfil sociodemográfico y obstétrico de mujeres en edad materna avanzada. 2018.
3. Lean SC. Idade materna avançada e resultados adversos da gravidez: uma revisão sistemática e meta-análise. *PloS um*, v. 12, n. 10, p. e0186287, 2017.
4. Aldrighi JD, Wall ML, Souza SRRK. Vivência de mulheres na gestação em idade tardia. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 39, 2018.
5. Kiersnowska I, Węgrzyn P. Problemas de saúde durante a infância 35 anos de idade: uma revisão de literatura sintética. *Ciência Médica*, 12, 4, 2018.
6. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD. *Ginecologia de Williams*. 3ª ed. Porto Alegre: Mac Graw Hill Education; 2016.

7. Cecatti JG, Faúndes A, Surita FG, Aquino M. O impacto da idade materna avançada sobre os resultados da gravidez. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 1998.
8. SánchezBJM; Serrano YP; Soler JRM. La edad materna avanzada como elemento favorecedor de complicaciones obstétricas y del nacimiento. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, v. 19, n. 5, p. 789-802, Pinar del Rio Set, - Out. 2015.
9. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC pregnancy and childbirth*, v. 18, n. 1, p. 343, 2018.
10. Rezende CL, Souza JC. Qualidade de vida das gestantes de alto risco de um centro de atendimento à mulher. *Psicólogo informação*, 16(16), 45-69, 2012.

DOENÇA DE STEINERT: PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES E TRATAMENTOS

STEINERT'S DISEASE: A REVIEW OF IT'S MAIN COMPLICATIONS AND TREATMENTS

Anna Beatriz D. Cortinhas¹

Daniel M. G. Freire¹

Felipe A. S. Pereira¹

Giovanna Regina G. I. dos Santos¹

Maria Vitória B. Toth¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Pedro Henrique N. Cezar²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: O trabalho consiste numa revisão bibliográfica a respeito da doença de Steinert, chamada também de distrofia miotônica do tipo 1. Foram relacionadas as principais complicações da doença em questão com seus respectivos tratamentos.

Objetivos: Descrever as complicações clínicas da Doença de Steinert e como os tratamentos específicos podem auxiliar na qualidade de vida dos pacientes.

Métodos: revisão bibliográfica realizada entre Setembro e Novembro de 2019 a partir de artigos sem datas limites de publicação, nas bases de dados: Lilacs, Cochrane, Scielo, PubMed, além de livros e dissertações.

Resultados: Após a revisão dos artigos referenciados, as principais complicações que se instalam com o passar da doença têm relação estrita com o progredir da fraqueza e miotonia dos pacientes. As funções relacionadas aos músculos da face e pescoço são os mais afetados enquanto as complicações pulmonares e cardíacas são as mais graves sendo responsáveis por uma maior morbimortalidade.

Conclusões: Pode-se inferir que, embora ainda não haja medicamentos específicos para impedir a progressão da doença, os tratamentos auxiliares se mostraram eficazes

para minimizar as complicações e otimizar a qualidade de vida do paciente.

Descritores: Distrofia Miotônica; Doença de Steinert; Complicações; Tratamento

ABSTRACT

Introduction: This scientific paper consists in a bibliographic review about Steinert's disease, also known as type I Myotonic Dystrophy. The most common medical complications of the disease were pointed along the core of this paper such as its respective treatments.

Objective: The aim of this article was to comprehend how these complications affect the patient that is a carrier of Steinert's Disease and how the proposed treatments help to improve the patients' quality of life.

Methods: the paper was written upon researches on the following platforms: Lilacs, Cochrane, PubMed, Scielo and text medical books. There were no limits imposed on the publishing dates of the articles used to write this bibliographic review. The research was made during the following months of 2019: September, October and November.

Results: after the overhaul of all articles that are referenced on this scientific paper, we came to the conclusion that the most prevalent complications of type I Myotonic Dystrophy are strictly related to the progressive depletion of strength and muscular tonus of the disease carriers. The motor functions related to the muscles of the face and neck are the most common complications, while the pulmonary and cardiac alterations have the most life threatening hazard.

Conclusion: although there are not any drugs yet approved to treat Steinert's Disease, physiotherapy and speech therapy have been proven to help improve patients' quality of life and help slow down the rapid course of the disease and the medical complications tied to it.

Keywords: Myotonic Dystrophy; Steinert's Disease; Complications; Treatment

INTRODUÇÃO

A distrofia miotônica, também conhecida por doença de Steinert ou miotonia atrofica foi descoberta em 1909, por Steinert. A distrofia consiste numa doença genética autossômica dominante, que se expressa de forma variável de individuo para individuo e é caracterizada pela expansão dos nucleotídeos CTG na região 3'' do gene da quinase proteica, no cromossomo 19.^{1,2,3}

É a distrofia muscular mais comum da fase adulta.^{4,5}

A cada 100 mil indivíduos, 4 apresentam a distrofia miotônica e a incidência é de 1:8500.^{2,3,6}

A doença de Steinert é caracterizada por uma dificuldade de relaxamento muscular após contração do mesmo, associado à progressiva fraqueza muscular e atrofia de grupamentos musculares, principalmente de mãos e pés; músculos do pescoço e face.^{1,2} A distrofia é de caráter progressivo e irreversível.⁵

Ela se subdivide em 4 formas clinicas, as quais variam em gravidade e início dos sintomas. A primeira forma clinica é congênita, ainda no período pré-natal, que pode ser observada pela pouca movimentação do feto intraútero e dificuldade de sucção, deglutição e respiração, decorrentes da hipotonia e fraqueza muscular, apresentadas ao nascer.¹ A forma infantil conta com uma hipotonia e fraqueza generalizadas, que por sua vez, provocam os sinais e sintomas miotônicos ao redor de 5 a 10 anos de idade. A terceira forma clinica é chamada de clássica, que ocorre na fase adulta, ao redor da segunda a terceira década de vida. Nessa fase, as alterações mais comuns são catarata, disfagia, disartria, taquicardia, fibrilações ventriculares, cardiomiopatias, disfunção cognitiva, infertilidade, diabetes mellitus, e outros.^{1,3} É comum também os pacientes apresentarem bloqueio de ramos.⁷

A última e quarta forma clínica consiste na forma leve da doença, em que o comprometimento muscular é discreto, e, por isso, as implicações e complicações naturais e esperadas da doença, não se apresentam de forma tão significativa quanto nos outros grupos.¹ Essa forma, aparece mais ao final da idade adulta, onde também é comum a calvície frontal no sexo masculino. A forma mais grave da doença é a forma congênita, sendo possível concluir que, quanto mais cedo os sinais e sintomas se expressam, mais grave é a doença.³

Por se tratar de uma doença rara, o trabalho torna-se relevante à medida que esclarece as diferentes apresentações, bem como suas comorbidades e os tratamentos disponíveis para o mesmo.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Descrever as complicações clínicas da Doença de Steinert e como os tratamentos específicos podem auxiliar na qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODOS

Foi feita uma revisão bibliográfica na qual utilizaram-se 22 artigos, dentre eles revisões bibliográficas, ensaios clínicos e livros texto, que foram pesquisados durante os meses de Setembro e Novembro de 2019 dentro das bases de dados: PubMed, Cochrane, Scielo e Lilacs, além de livros e dissertações.

Como o tema é sobre uma doença pouco prevalente, não restringimos a uma data limite de publicação dos artigos utilizados como referência, uma vez que essa, restringiria o espectro de pesquisa. Sendo assim, todos aqueles que encontramos e estavam de acordo com o que abordaríamos no estudo, foram utilizados. Os idiomas selecionados para busca foram: português, inglês e espanhol. Os demais artigos que não se encaixaram nesses critérios não foram incluídos no presente trabalho.

Os critérios de exclusão utilizados para a pesquisa foram: estudos em animais, artigos em idiomas diferentes dos supracitados, estudos que não abordavam os tratamentos ou complicações da Doença de Steinert.

Para a pesquisa dos artigos científicos, foram utilizadas as palavras chave: distrofia miotônica, doença de Steinert, complicações e tratamento, tanto em português quanto em inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A miotonia, primeira manifestação da doença, o déficit motor e a atrofia progridem lentamente. Nos membros é mais distal, sendo evidenciado um retardo na descontração muscular após contração voluntária. Isso acontece por conta de uma diminuição do potencial de repouso das células musculares, por conta da abertura anormal dos canais de sódio, secundária à mutação causadora da doença.⁸

Inicialmente, o diagnóstico da Doença de Steinert (também chamada de Distrofia Miotônica tipo 1 – DM1) é clínico, priorizando a observação dos Esternocleidomastoídeos pequenos, miotonia de apreensão e de percussão e miopatia distal.⁶ Entretanto, o estudo tomográfico de crânioencéfalo, dosagens de enzimas derivadas do tecido muscular, biópsia muscular, estudo do DNA e eletroneuromiografia são exames que podem ser confirmatórios.⁶

Por ser um distúrbio generalizado da musculatura esquelética, a doença apresenta um caráter multissistêmico, acometendo o jovem adulto de forma heterogênea.² Houve predomínio do gênero masculino em relação ao feminino no que diz respeito à fraqueza muscular, além de ser mais frequente nos membros inferiores do que outros grupamentos.¹

Por conta da atrofia muscular sistêmica, os músculos da língua, mandíbula, face e pescoço também são muito afetados.² Isso proporciona características marcantes à face dos pacientes, como face longa, triangular, estirada e flácida.^{2,3}

Essa fraqueza leva ao acúmulo de secreção brônquica, dificuldade de deglutição e fala, o que propiciam infecções e distúrbios respiratórios.^{2,3} Junto a isso, há uma redução da ventilação pulmonar e tosse inefetiva, já que ambos acontecem às custas dos músculos esqueléticos.⁹

Um estudo observou que, em 95% dos pacientes investigados, havia desordens de deglutição, sendo 45% dessas, de caráter leve, 30% de caráter moderado e 20% de caráter grave.³

Além disso, esse mesmo estudo, demonstrou que 100% dos pacientes apresentavam alterações nos músculos mastigatórios, da língua e do véu do palato, contribuindo de forma significativa para os distúrbios de deglutição tanto de alimentos líquidos, pastosos e sólidos, como apresentados nas tabelas 4 e 5.³

Tabela 4. Retardo de esvaziamento, penetração laringeal e aspiração traqueal observados na deglutição de substâncias líquidas.

| (N = 20) | N | % |
|-------------------------|----|----|
| Retardo de esvaziamento | 12 | 60 |
| Penetração | 4 | 20 |
| Aspiração | 4 | 20 |

Obs: Em determinada situação o mesmo indivíduo pode apresentar mais de um evento.

Tabela 5. Retardo de esvaziamento, penetração laringeal e aspiração traqueal observados na deglutição de substâncias pastosas.

| (N = 20) | N | % |
|-------------------------|----|----|
| Retardo de esvaziamento | 14 | 70 |
| Penetração | 4 | 20 |
| Aspiração | 4 | 20 |

Obs: Em determinada situação o mesmo indivíduo pode apresentar mais de um evento.

Fonte: Chiappetta, Ana Lúcia de Magalhães Leal, 2001³

Além dessas, a fraqueza da laringe, faringe e esfíncteres esofágicos desses pacientes resultam em pouca participação dos mesmos no processo de deglutição.⁹ A tabela a seguir mostra que o processo de mastigação também é muito afetado, sendo o principal.³

Tabela 2. Funções do sistema estomatognático – Respiração, Mastigação, Fala e Voz em pacientes com DMS.

| | Respiração | | Mastigação | | Fala | | Voz | |
|----------------|------------|-----|------------|-----|------|-----|-----|-----|
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Normal | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 25 | 9 | 45 |
| Alterado | 17 | 85 | 11 | 55 | 11 | 55 | 7 | 35 |
| Muito alterado | 3 | 15 | 9 | 45 | 4 | 20 | 4 | 20 |
| Total | 20 | 100 | 20 | 100 | 20 | 100 | 20 | 100 |

Fonte: Chiappetta, Ana Lúcia de Magalhães Leal, 2001³

Esses distúrbios e dificuldades, deixam o paciente com distrofia miotônica mais propensos a pneumonias aspirativas. Não obstante, esses pacientes possuem peristalse gastroesofágica reduzida, associada com o fechamento incompleto da laringe e cordas vocais durante a deglutição e também contribuem para processos aspirativos que evoluam para pneumonias aspiravas.¹⁰

Em alguns pacientes, também há redução do drive neurogênico do tronco cerebral, que pode levar a complicações respiratórias terminais.¹⁰ Estas complicações respiratórias, em especial pneumonia e insuficiência respiratória, são responsáveis por cerca de metade da mortalidade da DM1.¹¹

A fraqueza muscular e a miotonia estão também intimamente relacionados com o tempo de contração e relaxamento do músculo do estribo, que está prolongado nos pacientes portadores da doença de Steinert.¹

Essa alteração funcional do músculo, gera prejuízo no processamento auditivo central dos pacientes, afetando sua capacidade acústica e inteligibilidade de fala.¹

A ausência do reflexo do estribo também pode sugerir algum grau de comprometimento do complexo olivar superior ao emitir o comando neural do nervo facial para contração do músculo do estribo, assim como comprometimento ao gerenciar a seletividade da audição e ruídos externos.¹

O estudo também provou que 7 pacientes, de uma amostragem com 13, apresentam perda auditiva neurossensorial grave, não esperadas para idade e que foram atribuídas à doença de Steinert, sendo considerados, em relação a audição, idosos funcionais.¹

Na Síndrome de Steinert o coração pode ser afetado com certa frequência, embora a maioria das alterações sejam subclínicas.⁷

Os danos incluem alterações dos sistemas de condução das fibras His-Purkinje, gerando alterações de transmissão elétrica nos átrios, bloqueios de ramos direito e esquerdo.⁷

Arritmias estão presentes em até 50% dos casos, sendo as alterações no ritmo ditas graves, como as ventriculares, menos frequentes.⁷ O acometimento cardíaco em muitos casos antecede o músculo esquelético, estando presente em até 80% desses pacientes, sendo a segunda causa mais comum de óbito, após causas respiratórias.¹²

Com a progressão da doença pode surgir o comprometimento da contratilidade da musculatura cardíaca.¹²

No estudo de L. Gomes et. al, de 2014, foram avaliados 31 pacientes com DM1 de forma retrospectiva num centro especializado cardiovascular, mostrando que 38% apresentaram BAV 1º grau e 51% apresentaram alterações da condução ventricular no ECG.¹³

A análise biopsial, demonstra fibrose intersticial perivascular, infiltração gordurosa e miocardite focal, como as principais alterações decorrentes da síndrome.¹⁴

Possivelmente a fibrose acomete seletivamente a região subendocárdica em alguns pacientes.¹⁵

O ECG mostra aumento dos intervalos PR e do complexo QRS. Em geral, trata-se de alterações subclínicas, porém a longo prazo podem evoluir para formas mais graves com aparecimento de sinais e sintomas, tais como falta de ar, tontura, desmaios, síncope e morte súbita.¹⁴

A ICC é um acometimento mais raro, podendo incidir em até 1,8% dos pacientes com Steinert, com sintomatologia congestiva presente, em alguns casos secundários a limitações devido à própria síndrome, como a impossibilidade de realizar atividade física, além de disfunções cognitivas.¹⁴

Uma outra hipótese causal para tais anormalidades histológicas, seria uma alteração no metabolismo energético miocárdico.¹⁶ Foi demonstrado que a distrofia leva a um comprometimento na função da proteína quinase serina-treonina, o que leva a diminuição do uso de glicose e fosforilação, acarretando em diminuição da taxa metabólica da musculatura cardíaca, o que leva ao dano dos miócitos, com consequente formação de fibrose que contribui para as alterações no sistema de condução do coração, levando a tendência à arritmias.¹⁶

A tabela 1 demonstra algumas dessas alterações, a partir da análise histológica das fibras cardíacas comprometidas pela doença.¹⁶

Table 1
Light and electron microscopy findings in cardiac muscle

| Findings | Histology of cardiac disease in myotonic dystrophy | |
|---------------------|--|-----------------------------|
| | Most frequent | Occasional |
| Light microscopy | Myocyte hypertrophy | Myofibre disarray |
| | Fatty infiltration | Infiltration of lymphocytes |
| | Interstitial fibrosis | |
| Electron microscopy | Myofibrillar degeneration | Abnormal mitochondria |
| | Prominent I bands | |

Fonte: M.F. Phillips, 1997¹⁶

Devido à ocorrência dos distúrbios de condução serem comuns nos pacientes com DM1, um acompanhamento cardíaco rigoroso se faz necessário como rotina em todos os casos, incluindo monitoramento Holter 24 horas, eletrocardiograma basal, ecocardiograma e Eletrocardiograma com média de sinal.¹⁷

Além disso, embora a maior parte dos casos possam evoluir inicialmente de maneira assintomática, uma história pessoal ou familiar prévia de desmaios, palpitações, falta de ar, lipotimia e síncope devem ser investigadas cuidadosamente, uma vez que podem sugerir a presença de arritmias.¹⁷

Os pacientes com DM1 possuem elevado risco de morte súbita, atrelado possivelmente a bloqueios atrioventriculares de alto grau ou taquiarritmias ventriculares, por isso é importante o implante de marca-passo ou desfibrilador cardioversor implantável em 3-22% dos casos para evitar o desfecho fatal.¹⁴

Com o grande risco de morte súbita e o desconhecimento sobre a real progressão da doença, um baixo limiar para a conduta invasiva nesses pacientes é fortemente indicada.^{14,17}

Sobre a superioridade do uso de cardioversor-desfibrilador implantável em relação ao marcapasso para todos os indivíduos com arritmias de qualquer tipo na prevenção da morte súbita, chegou-se à conclusão que algumas perguntas ainda não foram respondidas para definir esse aspecto.¹⁴

Entre os questionamentos, os principais indagam se o marcapasso poderia impedir a evolução da perda da função ventricular, reduzindo o risco de morte súbita ou se o cardioversor-desfibrilador implantável poderia melhorar a sobrevida de modo amplo nos pacientes com alterações da condução de tempo mais prolongado.¹⁴

No entanto, as arritmias atrioventriculares que se encaixarem nas indicações clássicas, bem como as arritmias ventriculares que também atenderem aos critérios para tal, deverão ser tratadas em caráter de urgência por meio do marcapasso e do cardioversor-desfibrilador implantável, respectivamente.^{14,17}

A tabela abaixo (tabela 3), mostra as indicações clássicas para a colocação do implante marcapasso, e quando presentes não devem ser postergadas.¹⁷

Table 3 Cardiac involvement in DM1

| | |
|-------------------------|--------------------------------------|
| Conduction system | ▶ Atrioventricular block, any degree |
| Arrhythmias | ▶ Supraventricular |
| | –atrial premature complexes |
| | –atrial tachycardia |
| | –atrial flutter |
| | –atrial fibrillation |
| | ▶ Ventricular |
| | –ventricular premature complexes |
| | –ventricular tachycardia |
| | –ventricular fibrillation |
| Ventricular function | ▶ Systolic function impairment |
| | ▶ Diastolic function impairment |
| Ischaemic heart disease | |
| Mitral valve prolapse | |

Fonte: Pelargonio, G, 2002 ¹⁷

Quando os critérios clássicos sugerirem arritmias ventriculares, um cardioversor-desfibrilador implantável deve ser inserido no paciente.¹⁷

A doença é incurável, entretanto, a fisioterapia é indicada, já que pode diminuir a velocidade da progressão da injúria e manter as amplitudes de movimento e força muscular.⁶

O tratamento multidisciplinar se faz muito importante, uma vez que esses pacientes precisam de atenção específica para cada uma de suas complicações. O tratamento fonoaudiológico e nutricional é imprescindível para que os pacientes com distúrbio de deglutição possam ter melhor qualidade de vida, uma vez que parte desses apresentam déficits nutricionais por conta da disfagia que desenvolvem.³

O tratamento fonoaudiológico por sua vez, auxilia o fortalecimento da musculatura dos lábios, língua, palato e bochechas, assim como faringe e laringe, auxiliando na mastigação e peristalse respectivamente.²

Além disso, esse mesmo acompanhamento auxilia na perda auditiva e padrão audiológico típico que os pacientes portadores da Distrofia Miotônica apresentam.¹

Nenhum tratamento medicamentoso tem se mostrado eficaz isoladamente, entretanto, já foram feitos alguns estudos a respeito e outros estão em análise.⁶

Um pequeno estudo realizado no Reino Unido em 1987 mostrou que 50% da análise (10 pacientes) apresentou uma melhora subjetiva dos sintomas com o uso de Nifedipina (5 usando 10mg e 5 usando 20mg), nenhum dos pacientes em análise mostrou uma piora da miotomia durante o estudo.¹⁸

Outros dois pequenos estudos randomizados mostraram um efeito significativo da imipramina e da taurina na distrofia miotônica.¹⁹ Além de um outro estudo que demonstrou um efeito significativo com o uso de Clomipramina.¹⁹ Entretanto, todos esses estudos não tiveram um “*washout period*” (que é definido como um tempo entre dois tratamentos em que, ao invés de começar logo a segunda terapia, deve-se esperar até que a primeira saia do organismo do paciente) e, com isso, há uma grande possibilidade de um efeito de transferência.¹⁹

Existem alguns Ensaios Clínicos para assegurar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de muitas doses de ISIS-DMPKRx subcutânea e ERX-963.^{20,21} Entretanto, o segundo ainda está na fase 1 e o primeiro foi concluído em Junho de 2018 com resultados inconclusivos.^{20,21}

Outro ensaio clínico finalizado em 2018, que pesquisou os efeitos da Mexiletina na deambulação, miotomia, função, força e dor muscular, função gastrointestinal, condução cardíaca e qualidade de vida na DM1, concluiu que o medicamento é bem tolerado, efetivo e seguro quando utilizado por 7 semanas como tratamento da miotonia do DM1.²²

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através deste estudo nos levaram a um maior conhecimento sobre a doença de Steinert, uma doença rara, cujo seu acometimento é multissistêmico, por ser um distúrbio generalizado da musculatura esquelética. Desse modo, foi possível evidenciar quais alterações são mais observadas e quais acometimentos trazem maior dano na qualidade de vida do paciente.

Diante do acometimento muscular sistêmico da Doença de Steinert, conseguimos entender que o acometimento dos músculos mastigatórios contribui de maneira significativa para os distúrbios de deglutição e estes são os principais responsáveis pela principal complicação respiratória infecciosa da doença, que é a pneumonia aspirativa. Além disso, outra complicação abordada, foi a auditiva, na qual compreendemos que o acometimento do músculo do estribo ocasiona um prejuízo no processamento auditivo central. Foi possível observar que as principais complicações cardíacas evidenciadas na DM1 se dão pela mudança na condução das fibras His-Purkinge, gerando alterações como bloqueios de ramos direito e esquerdo, arritmias, entre outras. Dentre essas, a arritmia se mostrou a principal alteração percebida e de suma importância, tendo em vista que pode evoluir para morte súbita quando ventriculares ou atrioventriculares de alto grau. Porém, como evoluem e o tempo de progressão precisam de mais estudos afim de ser melhor elucidado. Contudo o tratamento deverá ser ágil, uma vez que, não foram percebidas outras causas para tal desfecho.

Em relação ao tratamento da progressão da miotonia, o presente estudo nos mostra que o acompanhamento multidisciplinar é de grande importância, sendo tratadas e acompanhadas cada uma das possíveis complicações por equipes especializada. Além disso, estudos ainda estão em desenvolvimento em relação ao uso de medicamentos específicos para a doença. No entanto, também podemos concluir, que não há um

tratamento específico que regrida a injúria, ou que diminua velocidade de progressão da mesma, sendo utilizada, somente, a fisioterapia como conduta específica atualmente.

REFERÊNCIAS

1. Lins, L. L., Padovani, C. M. C. A., Lucena, R., Argolo, L. S. D., Fernandes, L. C., Guimarães, C. V. N. D. F., & Queirós, F. C. D. (2008). Achados audiológicos em indivíduos com distrofia miotônica de Steinert.
2. de Freitas, A. E., & Carneiro, M. A. S. P. Atuação fonoaudiológica em pacientes disfágicos que apresentam Distrofia Miotônica de Steinert: revisão literatura Performance speech in patients with dysphagia presenting myotonic dystrophy of Steinert: literature review.
3. Chiappetta, A. L. M. L., Oda, A. L., Zanoteli, E., Guilherme, A., & Oliveira, A. S. B. (2001). Disfagia orofaríngea na distrofia miotônica: avaliação fonoaudiológica e análise nasofibrolaringoscópica. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 59(2B), 394-400
4. Carezzi, T., & Bauer, M. C. (2003). Abordagem hidroterapêutica em fortalecimento muscular para pacientes portadores de distrofia miotônica de Steinert ñ uma revisão bibliográfica. *ConScientiae Saúde*, (2), 83-88.
5. Rêgo, E. M., Martin, M. M., ieira Dibai Filho, A., Fávero, F. M., Oliveira, A. S. B., & Fontes, S. V. (2012). Efeitos da Liberação Miofascial Sobre a Flexibilidade de um Paciente com Distrofia Miotônica de Steinert. *Revista Neurociências*, 20(3), 404-409.
6. Carezzi, T., & Bauer, M. C. (2003). Abordagem hidroterapêutica em fortalecimento muscular para pacientes portadores de distrofia miotônica de Steinert ñ uma revisão bibliográfica. *ConScientiae Saúde*, (2), 83-88.
7. Cabrera Bueno, F., Jiménez-Navarro, M. F., Ruiz-Ruiz, M. J., Gómez-Doblas, J. J., Rodríguez-Bailón, I., & Teresa, E. D. (2001). Insuficiencia cardíaca como manifestación cardiológica inicial de la distrofia miotónica de Steinert. *Revista Española de Cardiología*, 54(7), 917-919.
8. Cambier J, Massoun M, Dehen H. *Neurologia*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2005
9. Périco, R. M., Fagundes, A. L. S. C., & Madeira, K. (2015). Análise espirométrica de portadores de distrofia muscular progressiva cadastrados em uma unidade de referência do extremo sul catarinense no período de 2006 a 2012. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 19(2).
10. Hannon, V. M., Cunningham, A. J., Hutchinson, M., & McNICHOLAS, W. A. L. T. E. R. (1986). Aspiration pneumonia and coma—an unusual presentation of dystrophica myotonia. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 33(6), 803-806.
11. Araújo, T. L., Resqueti, V. R., Bruno, S., Azevedo, I. G., Júnior, M. D., & Fregonezi, G. (2010). Força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes com distrofia miotônica. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 16(6), 892-898.
12. Jiménez, M., Besa, S., & Fajuri, A. (2014). Insuficiencia cardíaca secundaria a distrofia de Steinert. *Revista chilena de cardiología*, 33(3), 223-227.

13. Gomes, L., Pereira, T., & Martins, L. (2014). Perfil cardiovascular na distrofia muscular miotônica tipo 1: estudo de uma série de casos seguida num centro especializado. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 33(12), 765-772.
14. Nigro, G., Papa, A. A., & Politano, L. (2012). The heart and cardiac pacing in Steinert disease. *Acta Myologica*, 31(2), 110.
15. Mörner, S., Lindqvist, P., Mellberg, C., Olofsson, B. O., Backman, C., Henein, M., ... & Forsberg, H. (2010). Profound cardiac conduction delay predicts mortality in myotonic dystrophy type 1. *Journal of internal medicine*, 268(1), 59-65.
16. Phillips, M.F., Harper, P.S. Cardiac disease in myotonic dystrophy, *Cardiovascular Research*, Volume 33, Issue 1, January 1997, Pages 13–22.
17. Pelargonio, G., Russo, AD, Sanna, T., De Martino, G. e Bellocchi, F. (2002). Distrofia miotônica e o coração. *Coração* , 88 (6), 665-670.
18. Grant, R., Sutton, D. L., Behan, P. O., & Ballantyne, J. P. (1987). Nifedipine in the treatment of myotonia in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 50(2), 199-206.
19. Trip, J., Drost, G. G., van Engelen, B. G., & Faber, C. G. (2006). Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd004762.pub2
20. Ionis Pharmaceuticals, I. (2014). A Safety and Tolerability Study of Multiple Doses of ISIS-DMPKRx in Adults With Myotonic Dystrophy Type 1. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. National Library of Medicine (US): Bethesda (MD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02312011>
21. Expansion Therapeutics, Inc. (2019). Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ERX-963 in Adults With Myotonic Dystrophy Type 1. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. National Library of Medicine (US): Bethesda (MD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959189>
22. Logigian, E. L., Martens, W. B., Moxley, R., McDermott, M. P., Dilek, N., Wiegner, A. W., ... & Thornton, C. A. (2010). Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, 74(18), 1441-1448.

DESAFIOS DO RASTREIO DE CÂNCER DE COLO EM HOMENS TRANSGÊNEROS

CHALLENGES OF CERVICAL CANCER SCREENING IN TRANSGENDER MEN

Lucas M. P. Florido¹

¹ Aluno de graduação de medicina do Unifeso

Ethel M. H. Elian²

² Médica preceptora da Atenção Básica do Curso de Medicina do UNIFESO

RESUMO

Introduction: Cervical cancer is a major cause of mortality and its main risk factors are HPV infection and smoking. One of its forms of prevention is Pap smear screening. Although trans men have a higher prevalence of risk factors for this condition, they are less likely to be up-to-date than cis women, indicating the need to know the difficulties this population faces and to think of solutions to increase the screening.

Objectives: Discuss the obstacles to proper cervical cancer screening in the transgender population, as well as address measures that can be taken to improve adherence to screening.

Methods: In PubMed, the following descriptors were used, *transgender* AND *papanicolau*, having found 19 articles and selected 16. In LILACS, the following descriptors, *transgender* AND *screening* were used, having found 6 articles and selected 2. **Discussion:** The biggest challenges are related to lack of knowledge by professionals and prejudice with trans patients, dysphoria exacerbated by the exam, and effects of androgenic hormone therapy that causes vaginal atrophy, which causes greater pain with the speculum and more unsatisfactory samples.

Conclusion: The key point to improve screening is the implementation of content about trans men and early contact with this population in the academic training of health professionals to enable greater knowledge and empathy on their part, allowing dignified and quality care to patients. In addition, more inclusive institutions and implementation of new screening methods such as HPV vaginal swab self-collection.

Descritores: transgênero; rastreio; papanicolau; neoplasias do colo do útero

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is a major cause of mortality and its main risk factors are HPV infection and smoking. One of its forms of prevention is Pap smear screening. Although trans men have a higher prevalence of risk factors for this condition, they are less likely to be up-to-date than cis women, indicating the need to know the difficulties this population faces and to think of solutions to increase the screening.

Objectives: Discuss the obstacles to proper cervical cancer screening in the transgender population, as well as address measures that can be taken to improve adherence to screening.

Methods: In PubMed, the following descriptors were used, *transgender* AND *papanicolau*, having found 19 articles and selected 16. In LILACS, the following descriptors, *transgender* AND *screening* were used, having found 6 articles and selected 2.

Discussion: The biggest challenges are related to lack of knowledge by professionals and prejudice with trans patients, dysphoria exacerbated by the exam, and effects of androgenic hormone therapy that causes vaginal atrophy, which causes greater pain with the speculum and more unsatisfactory samples.

Conclusion: The key point to improve screening is the implementation of content about trans men and early contact with this population in the academic training of health professionals to enable greater knowledge and empathy on their part, allowing dignified and quality care to patients. In addition, more inclusive institutions and implementation of new screening methods such as HPV vaginal swab self-collection.

Keywords: transgender; screening, papanicolau test; uterine cervical neoplasms

INTRODUÇÃO

Estudos populacionais indicam que cerca de 0,5% dos adultos se identificam como transgêneros, o que corresponde a 25 milhões de pessoas em todo o mundo¹. Homens transexuais são pessoas que tiveram o sexo feminino designado ao nascer, mas que se identificam como masculino no espectro de gênero^{2,3}. A maioria desses indivíduos não realiza a remoção cirúrgica dos seus órgãos reprodutivos e, portanto, continuam sob risco de desenvolver alguns tipos de câncer como o de colo cervical e necessitam do mesmo cuidado indicado a população cis como exames preventivos e imunizações^{2,4,5,6}.

O câncer de colo tem a presença do HPV (papilomavírus humano) como etiologia principal em 99% dos casos, sendo seus tipos principais o HPV-16 e HPV-18^{2,7}. A infecção por esse vírus é a infecção sexualmente transmissível (IST) mundialmente mais comum e sua transmissão ocorre mesmo com o uso de métodos de barreira⁸. Além disso, existem outros fatores que podem aumentar a incidência do câncer de colo como tabagismo, histórico de violência sexual, imunossupressão, sobrepeso e uso prolongado de contraceptivos^{8,9}. Destes, o principal é o tabagismo, pois aumenta em duas vezes o risco. Acredita-se que esses fatores não causem diretamente essa patologia, mas atuem em consonância com o HPV gerando uma infecção persistente e, conseqüentemente, aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento do câncer⁸.

Existem algumas formas de prevenção dessa patologia como a utilização da vacina e o rastreamento com o exame de papanicolau^{7,8}. Esse exame é de suma importância, pois consegue realizar a detecção precoce de lesões pré-cancerosas e cancerosas^{2,10}. O início do seu uso como método de rastreamento causou uma queda drástica na incidência e mortalidade por câncer cervical, mas mesmo assim esse câncer continua sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade^{4,10}.

No Brasil, as diretrizes recomendam o início do rastreamento citopatológico com papanicolau em mulheres com 25 anos que já tenham começado atividade sexual e continuar até os 64 anos. As duas primeiras amostras devem ser colhidas com intervalo de um ano entre elas e, se ambas derem resultado negativo, o seguimento deve ser a cada 3 anos. Se a amostra der como insatisfatória, o exame deve ser repetido em 6 a 12 semanas. O rastreamento pode ser feito não apenas pelo médico, mas também por outros profissionais de saúde como enfermeiros⁸.

Como ainda faltam diretrizes específicas para pacientes transexuais, a *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomenda que o rastreamento em homens transexuais que ainda possuem o colo uterino deve ser feito de acordo com as mesmas diretrizes de mulheres cisgênero^{2,6,11,12,13,14,15}. Apesar disso, estudos mostram que a população trans é muito mais propensa a não estar em dia com o papanicolau quando comparado a mulheres cis^{2,13,16,17}. Isso pode ser explicado por eles enfrentarem diversas dificuldades para ter acesso à saúde de qualidade, sendo vítimas de preconceito, estigma, abuso e até mesmo tendo seu atendimento negado por profissionais de saúde, o que faz com que eles procurem menos por consultas por terem medo da discriminação^{3,11,18}. Isso é muito preocupante, pois esse grupo apresenta um risco bem aumentado de contrair ISTs, sendo o HPV a mais prevalente quando comparada a outras patologias como

HIV, clamídia, herpes e tricomoníase¹¹. Eles ainda têm uma prevalência maior de tabagismo, que é outro fator de risco importante para câncer de colo^{9,14}.

Como justificativa para a confecção desse trabalho, está a grande mortalidade associada ao câncer de colo e a necessidade de conseguir ampliar o rastreamento na população transexual, a qual possui importante prevalência de fatores de risco para essa patologia e baixa taxa de adesão ao exame citopatológico.

OBJETIVOS

Primário: Abordar medidas que possam ser tomadas para aumentar a adesão ao rastreamento de câncer de colo na população transexual.

Secundário: Discutir os obstáculos para um rastreamento adequado de câncer de colo na população transexual.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo sobre o rastreamento de câncer de colo em homens transgêneros que não realizaram a cirurgia de redesignação sexual. Para isso foram selecionadas as palavras-chave: transgênero; rastreamento; papanicolau; neoplasias do colo do útero. Em seguida, a base de dados BVSMS nos auxiliou a encontrar os descritores em inglês. Na janela “consulta ao DECS”, foi selecionada a opção “consulta por índice permutado” e dessa forma foi possível identificar as palavras-chave em inglês: *transgender; screening, papanicolau test; uterine cervical neoplasms*.

A primeira base de dados escolhida foi o PubMed. Os descritores utilizados para buscar artigos foram *transgender AND papanicolau*. Dessa forma, foram encontrados 19 artigos. Após isso, foram selecionados 16 artigos que falavam sobre rastreamento de câncer de colo e/ou sobre a população trans e publicados entre os anos de 2014 e 2019.

A segunda base de dados escolhida foi o LILACS. Os descritores utilizados para buscar artigos foram *transgender AND screening*. Dessa forma, foram encontrados 6 artigos. Após isso, foram selecionados 2 artigos que falavam sobre rastreamento de câncer de colo e/ou sobre a população trans e publicados entre os anos de 2009 e 2019.

Sendo assim, foram selecionados 18 artigos que se encaixaram na temática proposta do artigo.

DISCUSSÃO

Desafios com os profissionais de saúde e local do atendimento

Um estudo mostra que 80% dos profissionais de saúde não tiveram nenhuma forma de ensino específica sobre pacientes transexuais durante sua formação e residência⁷. Essa falta de conhecimento pode fazer com que esses profissionais pensem que homens trans correm menos risco de desenvolver câncer de

colo por não saberem sobre as taxas baixas de histerectomia nessa população e recomendem menos o exame de papanicolau^{11,15,16}. Uma informação que muitos médicos interpretam de forma errada é achar que homens trans que não se relacionam sexualmente com homens cis correm menos risco de contrair HPV e por isso não precisam fazer rastreio regularmente ou não precisam de rastreio nenhum, um pensamento que vai contra o que está escrito nas diretrizes da ACOG².

Uma pesquisa feita em Detroit com profissionais de 36 centros ginecológicos mostrou que 74,1% deles considera que a falta de contato com diretrizes sobre pacientes trans é uma barreira no atendimento. A maioria deles estava disposta a realizar o exame de papanicolau (85%) e 74,6% ofereceriam outros cuidados de rotina¹¹. Ter tido algum contato com um homem trans antes é um fator determinante na disposição de oferecer atendimento^{11,18}. Um dado importante foi relacionado à visão política. A maioria dos profissionais que se identificaram como liberais ou moderados fariam o exame (86,7 e 100%, respectivamente), enquanto apenas 44,4% dos que se identificaram como conservadores fariam¹¹.

Outro fator que afeta negativamente a realização do papanicolau é a falta de preparo do profissional culminando em preconceito e falta de respeito com o paciente trans ou invalidando sua identidade de gênero². O fato do médico não utilizar o pronome que a pessoa se sinta mais confortável, o nome social, fazer perguntas inadequadas e invasivas ou até mesmo o consultório ser totalmente binário com banheiros divididos por gênero e falta de formulários com informações para pacientes transexuais afasta essa população desses locais^{2,11,16,18}.

Desafios com a população transexual

Um dos principais desafios é que o exame pélvico pode causar desconforto no paciente por exacerbar sua disforia, aumentando o conflito emocional entre autopercepção e a anatomia^{5,7,13,15,16,17}. Esse desconforto ainda pode ser piorado se houver discriminação por parte do realizador do exame¹⁷.

A terapia hormonal com testosterona causa aumento do clitóris e atrofia vulvovaginal, a qual pode chegar a níveis similares a estados hipoestrogênicos como pós-menopausa e pós-parto⁵. Essa atrofia pode tornar ainda mais dolorosa a inserção do espécúlo, aumentando mais o estresse emocional e físico^{2,10}.

Além disso, pacientes trans têm 8,3 mais chances de ter uma amostra inadequada no exame citopatológico do que mulheres cis⁷. Exame inadequado é quando a amostra possui quantidade de células insuficiente ou presença de fatores como sangue que impedem a leitura pelo técnico do laboratório^{2,6}. Isso ocorre principalmente pela atrofia vaginal causada pela terapia hormonal e pode causar aumento de células parabasais com hiper Cromasia e tamanhos variados de citoplasma^{12,15}. Fica ainda mais desafiador conseguir diferenciar de displasia quando o paciente tem um estado inflamatório extenso associado, como cervicites, o que pode causar o aparecimento de irregularidades do contorno do núcleo e aumento da taxa núcleo/citoplasma. A presença desses achados e a falta de histórico adequado do paciente pode levar ao diagnóstico equivocado de displasia ou malignidade¹².

Um estudo com 233 homens trans mostrou que 38 já haviam recebido um resultado como insatisfatório (cerca de 16,3%). Destes, 34 pacientes (89,5%) faziam uso de terapia hormonal com

testosterona antes do exame, mostrando a relação desse tratamento com a inadequação da amostra. Esse mesmo estudo também indica que o desconforto do profissional e do paciente durante a realização do papanicolau aumentam mais a taxa de resultado insatisfatório⁶.

Propostas para minimizar os desafios

Um ponto-chave é facilitar o contato com pacientes trans durante a formação médica^{11,18}. Um estudo com alunos de medicina do segundo ano mostrou que a introdução de matérias focadas na população transexual causou uma queda de 67% no desconforto durante o atendimento¹¹. Além disso, pacientes ficam mais dispostos a realizar o rastreio quando profissionais de saúde indicam a necessidade, mostrando a importância do conhecimento sobre as recomendações pelos médicos e enfermeiros².

As instituições de saúde podem sinalizar aceitação mostrando que tem uma política contra discriminação que pode ser postada nas redes sociais, colocando pôsteres inclusivos no consultório que não foquem apenas em mulheres cis, tendo banheiros de gênero neutro, disponibilizando formulários com todas as identidades de gênero (não só feminino e masculino) e panfletos com informações de saúde específicas para essa população^{5,11,15}. O simples fato de ser oferecido uma roupa verde ao invés de rosa na hora do exame já faz com que muitos se sintam mais acolhidos⁵. Como cada paciente é único e teve suas próprias experiências em relação ao acesso à saúde, nenhum funcionário deve criar suposições sobre eles e deve perguntar de forma clara e não invasiva qual pronome preferem ser chamados e também sempre chamar pelo nome social^{4,15}. Isso tudo requer treinamento prévio da equipe⁵.

Antes da realização do exame, o profissional deve explicar o procedimento e apresentá-lo como sendo um método de rastreio sem gênero específico ao invés de dizer que é um rastreio de câncer da genitália feminina¹⁵. É importante perguntar como o paciente prefere que sua anatomia seja chamada como, por exemplo, “genitália” ao invés de “vagina”^{4,11,15}. Deve ser falado sobre a possibilidade de ter uma amostra inadequada e da possível necessidade de repetir a coleta em menos tempo que o esperado, além da chance de ter pequenos sangramentos que lembrem a menstruação após o término do exame, o que pode causar certo desconforto no paciente¹⁵. Como muitos pacientes ficam em um grande estado de estresse com a realização do papanicolau, pode ser pensado oferecer medicação ansiolítica e permitir também que alguém de confiança fique na sala junto com ele como um amigo ou parceiro^{4,5,11,15}. Além disso, deve ser evitada a presença desnecessária de outras pessoas no consultório, como estudantes em treinamento⁵.

Como a atrofia vaginal aumenta o desconforto durante o exame, deve ser usado um espécuro de tamanho menor e pode ser posto um lubrificante à base de água ou lidocaína tópica. Uma alternativa é o uso tópico de estrogênio durante cinco dias antes do exame para diminuir a atrofia, mas isso pode ser recusado por alguns pacientes por não se sentirem bem usando um hormônio dito feminino^{1,5,15}. Se o paciente preferir, ele mesmo pode inserir o espécuro ou pedir para o acompanhante colocar. Para diminuir o risco de amostra inadequada, devem ser coletadas múltiplas amostras e deve ser documentado o uso de testosterona para guiar o técnico do laboratório¹⁵.

Como muitos pacientes não estão dispostos a se submeter ao exame de rotina, alternativas devem ser exploradas, sendo uma delas a disponibilização da auto-coleta de swab vaginal para HPV. Ele detecta os subtipos mais agressivos do HPV, mas não faz citologia. Por conta disso, é sugerido um algoritmo com a auto-coleta inicial. Se der negativa, deve ser repetida em 3 anos. Se der positiva para os subtipos 16 ou 18, paciente deve fazer colposcopia. Se der positivo para outros subtipos de HPV, paciente deve fazer o exame de papanicolau¹⁷. As diretrizes ainda colocam o exame citopatológico como método de escolha e o swab vaginal para HPV ainda precisa de mais estudos, mas a auto-coleta pode ser uma alternativa no futuro¹⁵. Ambos os métodos (auto-coleta e papanicolau) mostraram sensibilidade similar. Um estudo indicou que a maioria dos homens trans prefere realizar o swab vaginal para HPV (57,1%), 20,9% prefere o papanicolau, 14,3% não tem preferência pelos métodos e 6,6% se recusaria a realizar qualquer um dos dois¹⁷. Em outra pesquisa, os participantes que preferiram a auto-coleta justificaram essa escolha dizendo que é menos emocionalmente invasivo, provoca menos exacerbação da disforia, causa menos desconforto físico e da uma sensação maior de autonomia¹³.

CONCLUSÃO

É possível estabelecer que os homens trans encontram diversas barreiras específicas ao tentar acessar o serviço de saúde e realizar o exame de Papanicolau, variando de problemas com os profissionais no consultório até mesmo com características e experiências pessoais de cada um.

Dentre os desafios referentes aos profissionais e ao local do atendimento, podem ser listadas a falta de conhecimento sobre a população transexual, a falta de contato com esses pacientes durante a formação médica, o preconceito e até mesmo o posicionamento político impactando negativamente no atendimento.

Dentre os desafios referentes às especificidades dos homens trans, está o grande desconforto que o exame pélvico causa por agravar a disforia de gênero, a terapia hormonal androgênica que causa atrofia vaginal, o que aumenta a dor no exame e ainda cria alterações na amostra coletada podendo levar muitas vezes a resultado insatisfatório. Essas amostras insatisfatórias acabam gerando a necessidade de refazer mais cedo o exame citopatológico e podem até mesmo ser confundidas com displasia e malignidade.

Quanto às propostas para melhorar a adesão e realização do rastreio do câncer de colo na população trans, o facilitador mais importante é o contato precoce com esses pacientes na formação dos profissionais de saúde. Portanto, é necessária a criação de diretrizes específicas sobre o cuidado na atenção básica da população transexual e também preciso que o contato com pacientes trans e com informação sobre eles seja implementado na formação acadêmica dos cursos da área da saúde para diminuir o preconceito e facilitar a criação de um vínculo paciente-profissional, o que permitirá um cuidado respeitoso e adequado.

Também é primordial que as próprias instituições aonde são realizados esses exames se mostrem inclusivas e abertas à receber homens transexuais, com a inclusão de banheiros neutros, pôsteres e panfletos que não foquem apenas em mulheres cis e treinamento de toda a equipe profissional sobre como utilizar

nome social, linguagem neutra e pronomes adequados de acordo com o que cada paciente se sentir mais confortável, sendo necessário o treinamento de toda a equipe.

Além disso, devem ser pensadas alternativas para os pacientes que não se sentirem confortáveis com o exame de Papanicolaou, como a auto-coleta do swab vaginal do HPV que é preferida pela maior parte da população transexual segundo pesquisas. Porém, ainda faltam ser feitos mais estudos quanto a eficácia desse método e a criação de diretrizes para guiar seu uso pelos profissionais médicos.

REFERÊNCIAS

1. Lam JSH, Abramovich A. Transgender-inclusive care. *CMAJ*. 2019. V. 191, n. 3, p. E79-E79.
2. Harb CYW, et al. Motivators and Barriers to Accessing Sexual Health Care Services for Transgender/Genderqueer Individuals Assigned Female Sex at Birth. *Transgender Health*. 2019. V. 4, n. 1, p. 58-67.
3. Toibaro JJ, et al. INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL EN PERSONAS TRANSGENERO Y OTRAS IDENTIDADES SEXUALES. *Medicina (Buenos Aires)*. 2009. V. 69, n. 3.
4. Beswick A, Corkum M, D'Souza D. Locally advanced cervical cancer in a transgender man. *CMAJ*. 2019. V. 191, n. 3, p. E76-E78.
5. Nisly NL, et al. Unique Primary Care Needs of Transgender and Gender Non-Binary People. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2018. V. 61, n. 4, p. 674-686.
6. Peitzmeier SM, et al. Female-to-male patients have high prevalence of unsatisfactory Paps compared to non-transgender females: implications for cervical cancer screening. *Journal of general internal medicine*. 2014. V. 29, n. 5, p. 778-784.
7. Gatos KC. A literature review of cervical cancer screening in transgender men. *Nursing for women's health*. 2018. V. 22, n. 1, p. 52-62.
8. Barbosa AP, Ricacheneisky LF, Daudt C. Prevenção e rastreamento de neoplasias femininas: mama e colo do útero. *Acta méd. (Porto Alegre)*. 2018. V. 39, n. 2, p. 335-345.
9. Peitzmeier SM, et al. Pap test use is lower among female-to-male patients than non-transgender women. *American journal of preventive medicine*. 2014. V. 47, n. 6, p. 808-812.
10. Johnson MJ, et al. Quantitative and mixed analyses to identify factors that affect cervical cancer screening uptake among lesbian and bisexual women and transgender men. *Journal of clinical nursing*. 2016. V. 25, n. 23-24, p. 3628-3642.
11. Shires DA, et al. Gynecologic Health Care Providers' Willingness to Provide Routine Care and Papanicolaou Tests for Transmasculine Individuals. *Journal of Women's Health*. 2019. V. 28, n. 11, p. 1487-1492.
12. Adkins BD, et al. Characteristic findings of cervical Papanicolaou tests from transgender patients on androgen therapy: challenges in detecting dysplasia. *Cytopathology*. 2018. V. 29, n. 3, p. 281-287.

13. McDowell M, et al. Cervical cancer screening preferences among trans-masculine individuals: patient-collected human papillomavirus vaginal swabs versus provider-administered pap tests. *LGBT health*. 2017. V. 4, n. 4, p. 252-259.
14. Agénor M, et al. Perceptions of cervical cancer risk and screening among transmasculine individuals: Patient and provider perspectives. *Culture, health & sexuality*. 2016. V. 18, n. 10, p. 1192-1206.
15. Potter J, et al. Cervical cancer screening for patients on the female-to-male spectrum: a narrative review and guide for clinicians. *Journal of general internal medicine*. 2015. V. 30, n. 12, p. 1857-1864.
16. Peitzmeier SM, et al. “It can promote an existential crisis”: factors influencing Pap test acceptability and utilization among transmasculine individuals. *Qualitative health research*. 2017. V. 27, n. 14, p. 2138-2149.
17. Seay J, et al. Understanding transgender men's experiences with and preferences for cervical cancer screening: a rapid assessment survey. *LGBT health*. 2017. V. 4, n. 4, p. 304-309.
18. Shires DA, et al. Primary care clinicians' willingness to care for transgender patients. *The Annals of Family Medicine*. 2018. V. 16, n. 6, p. 555-558.

REVISÃO DAS METAS PRESSÓRICAS NO PACIENTE IDOSO

REVIEW OF PRESSORY GOAL IN THE ELDERLY PATIENT

Gustavo C. Silveira¹

¹ Aluno de graduação de medicina do Unifeso

Annelise C. Constanza²

² Professor do curso de Medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A Hipertensão Arterial Sistêmica consiste em um aumento sustentado dos níveis tensionais acima de 140 mmHg de pressão sistólica e acima de 90mmHg de pressão diastólica. É considerada um problema de saúde pública, pela sua ampla prevalência, registrando cerca de 36 milhões de adultos no Brasil, sendo 60% idoso. Assim, a HAS pode ser considerada o fator de risco cardiovascular mais comum no Brasil e no mundo. Entretanto, não há evidência suficiente para estabelecer um alvo pressórico, sendo muita das vezes estabelecidos nas diretrizes a partir das opiniões de especialistas.

Objetivo: Comparar as diversas metas pressóricas indicadas para controle da pressão arterial na terapia da HAS no indivíduo idoso, observando se houve alguma melhora no tratamento dos pacientes e qual a meta mais indicada.

Método: Revisão bibliográfica de sessenta e cinco artigos e Guidelines brasileiro, americanos e europeu, apresentando uma comparação entre a condução das metas pressóricas no paciente idoso e seus benefícios.

Resultados: Os alvos pressóricos para controle da HAS no idoso foram recentemente observados pelos grandes estudos, SPRIT, HYVET e analisados pelos vários Guidelines internacionais e um nacional a meta pressórica mais indicada, com melhores benefícios e sobrevida para o paciente.

Conclusão: A HAS está cada vez mais frequente na população idosa, assim é importante entendermos que os idosos se beneficiam do tratamento intenso com redução do risco cardiovascular e da mortalidade por uma causa de morte qualquer com um controle pressórico mais intensificado adequado as condições daquele paciente.

Descritores: Hipertensão Arterial no idoso, Hipertensão Arterial Essencial no Idoso, Idoso

ABSTRACT

Introduction: Systemic Arterial Hypertension consists of a sustained increase in blood pressure levels above 140 mmHg systolic pressure and above 90 mmHg diastolic pressure. It is considered a public health problem, due to its wide prevalence, registering about 36 million adults in Brazil, being 60% elderly. Thus, hypertension may be considered the most common cardiovascular risk factor in Brazil and worldwide. However, there is not enough evidence to establish a pressure target, often being established in the guidelines from expert opinion.

Goal: To compare the various pressure targets indicated for blood pressure control in hypertension therapy in the elderly, observing if there was any improvement in the treatment of patients and which is the most indicated goal.

Method: Bibliographic review of sixty-five Brazilian, American and European articles and guidelines, presenting a comparison between the conduction of blood pressure goals in the elderly patient and their benefits, considering their aspects of conduct and their representativeness in the improvement of hypertension treatment.

Results: The blood pressure control targets for hypertension in the elderly were recently observed by large studies, SPRIT, HYVET and analyzed by several international guidelines and one national the most indicated blood pressure target, with better benefits and patient survival.

Conclusion: Hypertension is increasingly common in the elderly population, so it is important to understand that the elderly benefit from intense treatment with reduced cardiovascular risk and mortality from any cause of death with more intensified blood pressure control appropriate to the conditions of that patient.

Keywords: Essential Hypertension elderly, Essential Hypertension aged, Older

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é definida como níveis pressóricos de Pressão Arterial Sistólica (PAS) maior que 140mmHg e/ou valores de Pressão Arterial Diastólica (PAD) maior ou igual a 90mmHg¹. A prevalência mundial de hipertensão arterial foi estimada em 1,13 bilhão em 2015. Com uma prevalência geral nos adultos de cerca de 30 a 45 %, sendo presente em 20% das mulheres e 24% dos homens¹.

A Organização Mundial da Saúde considera o paciente como idoso, aqueles com 60 anos ou mais, nos países em desenvolvimento. As alterações próprias do envelhecimento fazem com que a população idosa esteja mais propensa ao desenvolvimento de HAS, sendo a principal doença crônica nessa faixa etária².

Assim, sabendo que a HAS se torna progressivamente mais comum com o avanço da idade, estima-se, na população com mais de 60 anos, uma prevalência maior que 60% e, acima dos 75 anos, cerca de 75% dessa faixa etária afirma ter Hipertensão¹. Existe uma projeção para 2025 de que a população idosa no país representara 30 milhões de indivíduos³.

É uma das condições mais comumente vista em cuidados primários e pode levar ao Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Acidente Vascular Encefálico (AVE), Insuficiência Renal e até mesmo morte⁴. Desse modo, a hipertensão arterial pode ser considerado fator de risco cardiovascular mais comum no Brasil e no mundo⁵.

Entretanto, muitas vezes as diretrizes existentes se baseiam na opinião de especialista pra estabelecer um alvo pressórico para o paciente idoso, por falta de evidencias para que se estabeleça um alvo de pressão ideal⁵. Com isso, o objetivo da redução da pressão arterial no idoso é incerto, já que foi observado um aumento progressivo no risco cardiovascular em PAS acima de 115 mmHg, devendo ser mantida abaixo desse valor, mas há evidencias disponíveis que mostram que já existe benefício com PAS inferior a 150 mmHg⁶.

Dessa forma, um tratamento mais intenso da pressão arterial no idoso foi associado a uma redução de desfechos como AVE, mas também aumenta o risco de morte por uma causa qualquer, existindo uma grande incerteza clinica sobre o controle pressórico, apresentando benefícios relativos⁷. Portanto, existe grande controvérsia na literatura quanto ao ponto de corte para o qual considera-se controlada a pressão arterial na população idosa, principalmente nos idosos com idade mais avançada, acima dos 80 anos⁴.

Por conta da tamanha prevalência da hipertensão arterial na população idosa e os diversos resultados divergentes de estudos sobre o alvo pressórico, faz-se o estudo da meta pressórica nos pacientes idosos de grande importancia na prática médica. Dessa forma, a partir das diversas formas de condução do controle pressórico do paciente hipertenso idoso pelo mundo e os poucos estudos no pacientes muito idosos, é necessária uma análise das diversas diretrizes existentes e artigos comparando a condução no controle da pressão arterial, entendendo qual alvo pressórico antinge melhores resultados nos idosos.

OBJETIVOS

Objetivo primário: compreender o melhor alvo de pressão arterial na população idosa para melhor controle na terapêutica da hipertensão arterial, prevenindo desfechos secundários;

Objetivo secundário:

- Entender as peculiaridades da Hipertensão Arterial no idoso
- Identificar sua prevalência na população idosa
- Compreender melhor o seu diagnóstico e tratamento nos idosos.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada através da coleta de artigos utilizando as seguintes palavras-chave: *Essential Hypertension elderly*, *Essential Hypertension aged* e *Older* no banco de dados PubMed.

Além disso, foram utilizados a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. Foram usados também *Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults* (American College of Cardiology), *Guideline for Treatment of High Blood Pressure in Adults* (American Academy of Family Physician) e por fim o *Guidelines for The Management of Arterial Hypertension* (European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)).

Dessa pesquisa 65 (sessenta e cinco) artigos foram encontrados, publicados em revistas e manuais internacionais nos últimos 5 (cinco) anos, nas línguas portuguesa e inglesa, sendo excluído estudos feitos em animais e selecionando as revisões sistemáticas que responderam ao questionamento inicial do trabalho, excluído aqueles que não englobavam a população idosa nos estudos.

DESENVOLVIMENTO

A Hipertensão Arterial Sistêmica é uma condição clínica multifatorial onde encontra-se elevação sustentada dos níveis tensionais acima de 140mmHg de pressão sistólica e/ou 90mmHg de pressão diastólica⁸. Essa mesma definição é utilizada para jovens, adultos e idosos, deixando os percentis para as crianças e adolescentes¹. É uma condição que comumente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, agravada com outros fatores de risco, como obesidade, diabetes melito, dislipidemia⁸.

Os idosos são aqueles indivíduos com 65 anos ou mais que vivem em países desenvolvidos ou aqueles com 60 anos ou mais em países em desenvolvimento⁹. Além disso, dentro desse grupo existem os chamados muito idoso, que são aqueles indivíduos que já alcançaram os 80 anos de vida⁹.

O idoso ainda pode ser definido como um idoso frágil, a fragilidade é uma síndrome biológica decorrente de declínios cumulativos em múltiplos sistemas fisiológicos¹⁰. Assim, o idoso frágil ou com a

síndrome de fragilidade é aquele que tem uma diminuição da reserva homeostática e da resistência a diversos estressores, deixando esses idosos em um estado de vulnerabilidade¹⁰. Este estado faz com que um insulto aparentemente pequeno, como infecção, introdução de um novo medicamento ou mesmo uma pequena cirurgia, gere uma mudança desproporcional no estado de saúde do paciente¹⁰.

Com isso, há um aumento na vulnerabilidade dessa população levando ao aumento de desfechos desfavoráveis como: quedas, declínio funcional e da mobilidade, hospitalizações, institucionalizações e maior risco de morte¹⁰.

A prevalência da HAS aumenta progressivamente com o envelhecimento, com isso é considerada o principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares na população geriátrica⁹. Com o envelhecimento foi visto que a população adota medidas de estilo de vida que aumentem seu peso corporal, contribuindo ainda mais para prevalência de hipertensão em faixas etárias mais avançada¹. Dessa forma, cerca de dois terços da população de indivíduos idoso tem o diagnóstico de HAS, predominantemente do tipo Hipertensão Sistólica Isolada (HSI)⁹.

Nos portadores de hipertensão, o risco de doenças cardiovasculares até 80 anos, é idêntico ao de pacientes mais jovens¹¹. Claro que o risco absoluto real de morte é mais elevado no idoso, já que a probabilidade de ocorrência de acidência vascular encefálico ou infarto agudo do miocárdio é mais elevado nessa faixa etária¹¹.

A fisiopatologia da HAS no paciente idoso tem suas peculiaridades e pode ser explicada por três fatores principais: Distensibilidade da aorta (complacência), velocidade de ejeção do ventrículo esquerdo e volume sistólico do ventrículo esquerdo¹¹.

A complacência da aorta alterada é o principal determinante para aumento da PAS e conseqüentemente acaba com causa alterações também na pressão de pulso (PP), que é um índice determinado pela diferença entre PAS e PAD¹¹. A PP considerada normal é de 30-40mmHg¹¹.

Em uma meta-análise, foram examinados 8000 pacientes avaliando suas PP, observou que o PP é o índice de maior de informação no risco cardiovascular em idosos, ao concluir que o aumento na pressão de pulso de 10mmHg, aumenta em 13% o risco de eventos cardiovascular e cerca de 20% na mortalidade¹¹.

Alteração da complacência da aorta ocorre gradativamente ao longo da vida, sofrendo um aumento de 15% a 35% de seu diâmetro dos 20 aos 80 anos². Ocorre uma distorção da orientação das lâminas das fibras murais, fragmentação da elastina e aumento do conteúdo de colágeno, o que causa uma diminuição da elasticidade do tecido conjuntivo que somado a aterosclerose determina um aumento da resistência vascular periférica². Clinicamente, se manifesta como uma Hipertensão Sistólica Isolada⁹.

Além disso, ocorre nos idosos diminuição da frequência cardíaca, diminuição da resposta contrátil do miocárdio, diminuição da complacência arterial e elevação da pós-carga¹¹. Isso tudo contribui para redução do débito cardíaco, da fração de ejeção ventricular e da capacidade máxima de trabalho do ventrículo esquerdo¹¹.

Outras alterações observadas nos idosos trata-se de alterações nos níveis de renina e aldosterona, diminuição da excreção renal, alteração da sensibilidade do sistema nervoso autônomo e na função endotelial, as quais podem não apenas afetar a pressão arterial, mas também a resposta a fármaco terapia¹².

A Hipertensão arterial na grande maioria das vezes é assintomática, e muitas vezes quando apresenta sintomas já há instalação de lesão de órgãos-alvo, demonstrando a importância do diagnóstico dessa patologia¹¹.

O idoso apresenta grande variabilidade PA, uma vez que há possibilidade da presença de diagnóstico diferencial de Pseudo-hipertensão, Hiato auscultatório, Hipotensão pós-prandial, Hipotensão ortostática, Hipertensão do avental branco, portanto deve-se ter cuidados especiais em sua aferição¹⁰.

A pseudohipertensão é mais comumente encontrada nos idosos, trata-se de uma superestimação dos níveis sistólicos da PA, decorrente da não oclusão de uma artéria braquial rígida e aterosclerótica, podendo também ser causada por extensa aterosclerose unilateral da artéria subclávia, sendo detectada por grande diferença entre os níveis tensionais medidos nos dois braços¹¹. Nesses casos deve-se utilizar a Manobra de Osler na qual apesar de um aparente compressão oclusiva da artéria braquial pelo manguito, que na verdade acaba sendo insuficiente para colabar a artéria, deixa com que o pulso radial permanece facilmente palpável, indicando que o índice obtido pela ausculta não expressa a verdadeira PAS, ajudando no diagnóstico dessa condição¹¹.

Deve ser suspeitada quando pressão arterial sistólica está elevada, porém o paciente não apresenta lesão de órgão-alvo, ou nos casos de hipotensão em pacientes em tratamento anti-hipertensivo em doses baixas¹⁰.

O Hiato auscultatório é uma situação em que após a ausculta do primeiro som Korotkoff desaparece totalmente esse som, ocorrendo o reaparecimento após o decréscimo da PAS, antes do início da última fase dos sons de Korotkoff¹⁰. Essa situação leva ao diagnóstico de PAS em nível mais baixo que o real, falseando um diagnóstico de normotensão¹⁰. Para evitar esse erro deve ser realizada a estimativa da pressão sistólica pela técnica palpatória do pulso radial e inflar o manguito 20-30mmHg acima desse ponto¹⁰.

Hipotensão Ortostática é definida como a queda da PAS maior que 20mmHg e da PAD maior que 10mmHg, após 3 minutos na posição ortostática¹⁰. Tem ocorrência de um em cada seis idosos hipertensos¹¹. Com isso, recomenda-se a verificação da pressão arterial em posição sentada, deitada e em pé, pois alterações ateroscleróticas nas regiões de barorreceptores, como no seio carotídeo, pode reduzir a sensibilidade, causando redução dos reflexos posturais, predispondo a hipotensão¹⁰.

Além disso, é importante lembrar de comorbidades como doença de Parkinson, polineuropatia, e alguns fármacos (diuréticos, antidepressivos, vasodilatadores e betabloqueadores) podem ocasionar hipotensão¹⁰.

De modo geral, a hipotensão ortostática esta mais associada a alterações como IMC baixo, lesões carotídeas e ECG¹¹. Portanto, sua identificação antes de iniciar o tratamento anti-hipertensivo, implica em maior cuidado no manuseio dos fármacos¹¹.

A Hipotensão pós-prandial consiste na diminuição dos níveis sistólicos de 20mmHg ou mais, meia a duas horas depois de uma refeição, mais comum no idoso¹¹. Tal condição deve-se a um efeito vasodilator por resposta insulínica exagerada a uma carga de glicose. Pode ocorrer com síncope, tonturas e quedas, além de levar a medidas erroneas de PA¹¹.

E ainda pode-se citar variações sazonais nos níveis tensionais que são mais frequentes em idosos, demonstrando por Woodhouse em 1993, um aumento de quatro vezes desse fenômeno em indivíduos entre 65-74 anos, com níveis de PA de 160/90mmHg no inverno em relação ao verão¹¹.

Alguns exames que podem ser solicitados para complementar a investigação diagnostica, confirmando o diagnostico de elevação da HAS, observando a presença de doenças associadas e excluindo lesão de órgãos-alvo, consiste em: ECG de repouso, exame de urina (bioquímica e sedimento), Hemograma, Creatinina (seus níveis podem ser normais apesar da queda da função renal, justificado pela perda da massa muscular pelo envelhecimento), Potássio, Glicemia de jejum, Glicohemoglobina, Colesterol total e frações, triglicérides e Ácido Úrico¹⁰. Além desses, podem ser necessários o uso do MAPA e/ou MRPA, para investigar casos de HAS do avental branco, HAS mascarada, episódios de hipotensão arterial e até mesmo para avaliar eficácia terapêutica¹⁰.

Os valores para o diagnostico de Hipertensão arterial no MAPA são em vigília uma PA maior ou igual a 135 e/ou 85mmHg, no sono maior ou igual 120 e/ou 70mmHg e em 24 horas maior ou igual a 130 e/ou 80mmHg⁸. E no MRPA valores maiores 135 mmHg de pressão sistólica e/ou maiores que 85 mmHg de diastólica que confirmam o diagnóstico⁸.

Por muitos anos, pensava-se que a idade avançada era uma barreira para o tratamento da hipertensão, devido ao baixo potencial de tolerabilidade a níveis baixos de PA e até mesmo pelos efeitos nocivos das intervenções realizadas em baixar a pressão em indivíduos que preservam a homeostase da PA a custas de mecanismos compensatórios poderia comprometer a perfusão de órgãos vitais o que poderia prejudicar o paciente¹. Entretanto, essa abordagem não é mais apropriada, uma vez que evidencias demonstram que o tratamento anti-hipertensivo reduz a morbidade e mortalidade desses pacientes¹.

A idade por si só nunca deve ser uma barreira para o tratamento, porque a pressão arterial elevada é um importante fator de risco¹.

Os pacientes idosos hipertensos, apresentam maior dificuldade para o tratamento em relação aos pacientes jovens, pois a decisão de como trata-los deve levar em consideração a situação clinica do paciente, tratamentos concomitantes e fragilidade¹.

a primeira consulta, é importante lembrar que a pressão arterial devera ser medida em ambos os membros superiores³. E a partir faz-se a opção pelo membro de maior valor, sendo este o escolhido para as

consultas posteriores³. A aferição da pressão arterial deve ser realizada em toda consulta médica, utilizando a técnica correta para se minimizar os erros³.

Diante do contexto do tratamento, importante lembrar da Atenção Básica, que pautada pelos princípios do Sistema Único de Saúde, que visa a expansão, qualificação e consolidação do atendimento com as Unidades Básicas de Atendimento⁴. Nessa proposta, o manejo adequado da hipertensão arterial adquire um caráter prioritário⁴.

Recomenda-se que idosos sejam tratados em monoterapia e quando necessário a terapia combinada é indicada iniciar em os fármacos nas doses mais baixas disponíveis, agora que existe a possibilidade de uma terapia combinada com a apenas 1 comprimido deve ser preferido quando possível¹.

A terapia combinada é a forma recomendada para a maioria dos pacientes, sendo as combinações preferidas um Bloqueador do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (como Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensinogênio-IECA ou Bloqueador do Receptor de Angiotensina-BRA) com um Bloqueador de Canal de Cálcio ou Diuréticos¹.

Recomenda-se que os beta-bloqueadores sejam combinados com qualquer uma das outras classes principais, quando houver histórico clínico de angina, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca ou para controle da frequência cardíaca¹.

O uso concomitante de diuréticos de alça e os alfa-bloqueadores devem ser evitados devido a sua maior associação com quedas prejudiciais, a menos que seja necessário¹.

Em todos os pacientes idosos, especialmente os muito idosos ou frágeis em tratamento anti-hipertensivo devem ser monitorados de perto e os sintomas de possíveis episódios de hipotensão, que podem ser verificados pelo MAPA¹.

Além do tratamento medicamentoso, é importante lembrar das medidas na mudança do estilo de vida que comprovadamente reduzem PA e diminuem o risco cardiovascular, são elas: Abandono do tabagismo, diminuição do peso, atividade física, dieta saudável (hipossódica, pobre em gorduras saturadas, rica em frutas, vegetais, peixes e aves)⁹. Além disso, é importante lembrar do estudo TONE que demonstra os efeitos da redução do sódio na dieta e diminuição da PAS de 4,3mmHg e 2mmHg na diastólica, uma vez que os idosos são mais sensíveis ao sódio⁹.

O controle da pressão arterial é imprescindível para os pacientes idosos, uma vez que os índices de controle da PA, dessa população foi observado entre os piores, variando de 27% a 44,6%⁴. Entre os fatores que dificultam o controle estão: idade avançada, obesidade, não adesão ao tratamento, dificuldade de acesso aos serviços de saúde⁴. Além disso, depende também dos profissionais de Saúde e de ações institucionais, que muitas vezes não aderem protocolos ou por falta de conhecimento, preocupações excessivas com efeitos colaterais dos fármacos e relutância em tratar uma condição “assintomática”, acabam por dificultar o controle da PA dos pacientes hipertensos⁴.

No estudo HYVET, foram focados os pacientes muito idosos, nele foram randomizados 3845 pacientes da Europa, China, Austrália e Tunísia com 80 anos ou mais e pressão arterial sistólica de 160mmHg ou mais⁷. Um grupo recebeu Indapamida e outro placebo, com alvo de PAS menor que 150mmHg e PAD menor que 80mmHg, avaliando como desfecho primário Acidente Vascular Encefálico fatal ou não fatal⁷. E os secundários inclui morte por qualquer causa, morte por doença cardiovascular, morte por causa cardíaca⁷.

Pode-se confirmar benefício no grupo que recebeu intervenção reduzindo o de AVE fatal em 39% e o não fatal também apresentou redução, o risco de morte por qualquer causa reduziu em 21%, a taxa de morte por causas cardiovasculares em 23%, a insuficiência cardíaca fatal ou não fatal foi reduzida em 64%, morte por causas cardíacas não foi significativo⁷. Assim o HYVER traz um dado inesperado, demonstrando que o tratamento ativo da HAS mostra benefícios na redução da mortalidade, ao reduzir o numero de morte por qualquer causa⁷.

Com isso, o HYVET conclui que os resultados obtidos com a redução de riscos de mortes por AVE, morte por qualquer causa, insuficiência cardíaca que a meta pressórica de 150/80 mmHg trata-se de um alvo alcançável e que oferece benefício para os pacientes muito idosos⁷.

No estudo SPRINT, foram aleatoriamente divididas 9361 em dois grupos, um grupo onde foi realizado o tratamento intensivo da PA, como meta de pressão menor que 120mmHg, e outro grupo com tratamento padrão com meta menor que 140mmHg, analisando desfecho composto primário Infarto Agudo do miocárdio, outras Síndromes Coronarianas Agudas, Acidente vascular Encefálico, Insuficiência Cárdica ou morte por causas cardiovasculares⁶.

O estudo acabou sendo interrompido precocemente pela resultados superiores apresentados pelo grupo de tratamento intensivo⁶. Observando que a taxa de desfecho composto primário foi mais baixa no tratamento intensivo com o risco relativo de morte por doenças cardiovasculares menor 43%, além de redução significativa na mortalidade por outras causas⁶.

Em contrapartida, os eventos adversos hipotensão, síncope, anormalidades eletrolíticas e lesão ou falha renal, exceto quedas prejudiciais foram maiores no grupo de tratamento intencioso⁶. O grupo de tratamento intensivo também demonstrou um maior consumo de medicações para adequar a pressão arterial ao nível desejado no estudo, demonstrando que a necessidade de uma PA menor também representa um maior custo com medicações⁶.

Em uma análise do estudo SPRINT, incluído apenas os indivíduos com idade ≥ 75 anos, foram analisados os pacientes dos dois grupos, grupo tratamento intensivo e grupo tratamento padrão. E demonstrou benefícios no controle intensivo da PA com redução do risco cardiovascular e mortalidade¹³. Entretanto, houve maior tendência a hipotensão sintomática e redução da função renal. Assim, pode ser observado que uma maior redução da pressão arterial sistólica em relação ao que foi feito no estudo HYVET, demonstrou melhor benefício cardiovascular para os idosos¹³. Em contrapartida, pacientes com baixo risco cardiovascular e com diabetes não se beneficiam de uma redução excessiva da PA¹³.

Recomenda que em idosos com boa condição funcional, recomendamos níveis de PA menor que 140/90 naqueles abaixo de 80 anos e menor que 150/90 mmHg, para aqueles com mais de 80 anos. Podendo-se considerar metas mais rígidas nos idosos com boa adesão, mantendo atenção em sintomas de hipotensão, que podem ser atípicos⁹. Já idosos com comprometimento funcional significativo ou limitações de sobrevida devem ter metas individualizadas⁹.

Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) recomenda para o controle da PA dos pacientes com menos de 65 anos em tratamento anti-hipertensivo uma faixa de pressão arterial sistólica entre 120 a 129 mmHg¹. Nos pacientes acima de 65 anos, sugere-se uma faixa de 130-139 mmHg¹. E por fim, nos idosos acima de 80 anos o objetivo de PAS é entre 130-139 mmHg, se tolerado¹.

Já o *Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults of the American College of Cardiology/American Heart Association*, sugere uma PAS de controle inferior a 130 mmHg em adultos com 65 anos ou mais não institucionalizados¹⁴. E já para os adultos com mais de 65 anos ou mais, com comorbidades, expectativa de vida limitada, avaliar pelo julgamento clínico uma abordagem em equipe avaliando o risco benefício para decidir a intensidade da redução da pressão arterial e escolha do anti-hipertensivo¹⁴.

O *Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults* endossado pela American Academy of Family Physicians, indica que a população com idade maior ou igual a 60 anos, iniciar o tratamento farmacológico nos casos de níveis pressóricos maiores ou iguais a 150/90 mmHg, recomendando como meta para controle PAS menor que 150 mmHg e PAD menor 90 mmHg¹⁵.

A Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019, defende que para o idoso com idade maior ou igual a 65 anos, sem critérios de fragilidade, considerado um idoso robusto, níveis de PA menor igual a 130 mmHg¹⁰. Já aqueles pacientes ≤ 80 anos de idade, sem fragilidade, pode-se considerar níveis pressóricos de PAS < 140 mmHg¹⁰. Nos idosos com ≥ 80 anos e PAS ≥ 160 mmHg, pode-se admitir uma redução inicial da PAS entre 150 e 140 mmHg¹⁰. E por fim, o idoso frágil ou com múltiplas comorbidades, tem sua meta terapêutica individualizada considerando relações de risco benefício¹⁰.

É notável que a terapia para redução da PA em paciente idosos e nos pacientes muito idosos reduz o risco de Acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca e também o risco de mortalidade¹. Assim, esses pacientes não devem recusar o tratamento ou simplesmente terem seu tratamento retirado por causa da idade¹.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a Hipertensão Arterial Sistêmica é uma patologia que tem uma grande prevalência na população idosa, sendo que esta população vem aumentando cada vez mais no Brasil, com o aumento na qualidade de vida, melhoria no acesso a saúde, aumentando ainda mais a expectativa de vida

da população. Consequentemente, é importante que seu tratamento seja discutido e as metas pressóricas aprimoradas, de forma que se ofereça para o paciente o tratamento com melhor nível de evidência reduzindo seus desfechos mais temidos como o Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Encefálico, Insuficiência Renal. Por isso, foram propostos nas várias diretrizes existentes pelo mundo um alvo pressórico, que atingisse melhores resultados no tratamento.

Desse modo, foi observado que um controle mais intenso da Pressão Arterial, tem ótimos benefício reduzindo o risco de desfechos cardiovasculares e mortalidade desses pacientes, assim pacientes idosos acima dos 60 anos podem se beneficiar de uma PAS menor que 130 mmHg. Já os muitos idosos trata-se de um grupo especial e pode-se observar bom resultados com um controle de PAS abaixo de 150mmHg. Exceto, naqueles idosos frágeis com múltiplas comorbidades no qual devem ter metas individualizadas.

Sendo assim são necessários mais estudos para que se possa comprovar qual o melhor alvo pressórico no paciente idoso. Estudos que além de observar a pressão a sistólica também observe a pressão diastólica dos pacientes. Outro foco importante para análise é a população muito idosa, poucos trabalhos foram feitos nessa população para se chegar a uma meta pressórica segura. E por fim os idosos frágeis, foram muito pouco representados nos estudos, já que muitas vezes a população presente nos estudos eram bem mais saudáveis que a população idosa no geral.

REFERÊNCIAS

1. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, [s.l.], v. 39, n. 33, p.3021-3104, 25 ago. 2018. Oxford University Press (OUP).
2. Miranda RD et al. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento. *Revista Brasileira de Hipertensão*, São Paulo, v. 9, n. 3, p.293-300, jun. 2002.
3. Borelli FAO et al. Hipertensão arterial no idoso: importância em se tratar. *Revista Brasileira de Hipertensão*, São Paulo, v. 15, n. 4, p.236-239, dez. 2008.
4. Moroz MB, Kluthcovsky ACGC, Schafranski MD. Controle da pressão arterial em idosas hipertensas em uma Unidade de Saúde da Família e fatores associados. *Cadernos Saúde Coletiva*, [s.l.], v. 24, n. 1, p.111-117, mar. 2016. FapUNIFESP (SciELO).
5. Abreu AP, Silva GV, Drager LF. Análise crítica dos Estudos ACCORD versus SPRINT – Resultados e metas pressóricas. *Revista Brasileira de Hipertensão*, São Paulo, v. 23, n. 1, p.2-7, mar. 2016.
6. The Sprint Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 373, n. 22, p.2103-2116, 26 nov. 2015. Massachusetts Medical Society.
7. Beckett NS et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 358, n. 18, p.1887-1898, maio 2008. Massachusetts Medical Society.
8. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83.

9. Miranda RD, Feitosa AM. Tratamento da hipertensão arterial em idosos: as metas pressóricas são diferentes? Revista Brasileira de Hipertensão, São Paulo, v. 23, n. 1, p.16-20, mar. 2016.
10. Moreira AACM et al. Updated Geriatric Cardiology Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [s.l.], v. 112, n. 5, p.649-705, 2019. Sociedade Brasileira de Cardiologia.
11. Jobim EFC. Hipertensão Arterial no Idoso: Classificação e Peculiaridades. Revista Brasileira de Clínica Medica, Jardim Alegre, v. 6, n. 6, p.250-253, out. 2008.
12. Pont L, Alhawassi T. Challenges in the Management of Hypertension in Older Populations. Advances In Experimental Medicine And Biology, [s.l.], p.167-180, 2016. Springer International Publishing.
13. Weber MA. Intensive treatment of hypertension to a SBP. Evidence Based Medicine, [s.l.], v. 22, n. 1, p.30-30, 21 nov. 2016. BMJ.
14. Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Journal Of The American College Of Cardiology, [s.l.], v. 71, n. 19, p.127-248, maio 2018. Elsevier BV.
15. James PA et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Jama, [s.l.], v. 311, n. 5, p.507-520, 5 fev. 2014. American Medical Association (AMA).

DOPPLER DE CARÓTI- DAS APÓS ATAQUE IS- QUÊMICO TRANSITÓ- RIO

*CAROTID DOPPLER AFTER TIA AS A PREDIC-
TOR OF NEW CEREBROVASCULAR EVENTS*

Gabriela M. Nether¹

Mirian P. de Oliveira¹

Felipe P. R. Tinto de Matos¹

Daniel C. Fernandes¹

Rafael A. A. da Silva¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Annelise C. Costanza²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: O Ataque Isquêmico Transitório (AIT) é importante fator de risco para o desenvolvimento de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI), sendo este a segunda maior causa de morte e invalidez no mundo.

Objetivos: Esse trabalho tem a finalidade de mostrar a importância do Doppler de carótida na predição para eventos cerebrovasculares.

Métodos: Foi realizada uma revisão de literatura utilizando 20 artigos em português e inglês das plataformas SciELO, Pubmed e Google acadêmico.

Resultado: O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) e ataque isquêmico transitório (AIT) tem etiologias semelhantes. Dessa forma, a incidência de acv em pessoas que tiveram AIT se demonstrou elevada, o que justifica uma análise mais detalhada dos possíveis fatores de risco desses pacientes. Um desses fatores de risco é a obstrução de carótidas e vertebral que pode ser observada pelo Doppler e outras técnicas.

Conclusão: O Eco Doppler carotídeo é o principal método utilizado para o estudo inicial dos doentes com síndromes vasculares isquêmicas cerebrais, dada a sua não invasibilidade, baixo custo, e reprodutibilidade quando realizado por operadores experientes. Doppler de carótidas e vertebral demonstrou ser uma forma útil em quantificar o risco de futuros eventos cerebrovasculares

Descritores: Ataque isquêmico transitório, Acidente vascular cerebral, Doppler de carótida

ABSTRACT

Introduction: Transient Ischemic Attack (TIA) is an important risk factor for the development of Ischemic Stroke (CVA) and is the second leading cause of death and disability in the world.

Objectives: This paper aims to show the importance of carotid Doppler in predicting cerebrovascular events.

Methods: A literature review was performed using 20 articles in Portuguese and English from SciELO, Pubmed and Google Academic platforms.

Results: Ischemic stroke (TCI) and transient ischemic attack (TIA) have similar etiologies. Thus, an incidence of people who had TIA was high, or justifies a more detailed analysis of the possible risk factors of these patients. One of these risk factors is carotid and vertebral obstruction that can be observed by Doppler and other techniques.

Conclusion: Eco-Doppler carotid is the main method used for the initial study of cerebral ischemic cerebral vascular syndromes, given its non-invasiveness, low cost and reproducibility when performed by experienced operators. Carotid and vertebral Doppler has been shown to be a useful way to quantify the risk of future cerebrovascular events.

Keywords: transient ischemic attack, stroke, carotid ultrasonography

INTRODUÇÃO

Os acidentes vasculares cerebrais estão entre as principais causas de morte e incapacitação física em todo o mundo. A cada ano, 50 mil norte-americanos tem ataques isquêmicos transitórios (AITs), e aproximadamente um terço desses desenvolvem um AVC posteriormente¹. Segundo a OMS, as doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morte em todo o mundo. Dentre as DCV, o acidente vascular encefálico (AVE) é uma das maiores causas de mortalidade e invalidez entre homens e mulheres. Cerca de 10 a 20% dos casos de AVE são causados pela estenose das artérias carótidas à qual a principal causa é doença aterosclerótica^{2,3}.

O ataque isquêmico transitório é definido como um episódio efêmero de perda da função cerebral devido a isquemia. De acordo com a OMS, o AIT é um súbito déficit neurológico focal com duração inferior a 24 horas, de presumida origem vascular e confinado a uma área cerebral ou ocular, perfundida por uma artéria específica^{1,4,5}. Os AITs comumente duram poucos minutos (2 a 15 minutos). Episódios abruptos, durando poucos segundos, provavelmente não são AITs¹. O manejo adequado dos pacientes com AITs reduz o risco de um próximo AVC em torno de 80%⁵.

A estenose de carótida extracraniana é uma importante causa de ataque isquêmico transitório, tendo relação de cerca de 90% com afecções da bifurcação da carótida comum. Atinge 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos, e sua incidência, acima dos 65 anos, segundo o cardiovascular Health Study, é de 4,2% nos homens e 1,8% nas mulheres. Sua prevalência é de 9% para homens e 7% para mulheres³.

A embolização de uma placa aterosclerótica ou oclusão aguda da carótida e propagação do trombo distalmente promove a relação da estenose de carótida extracraniana com o acidente vascular cerebral, pois este fenômeno causa hipoperfusão cerebral, promovendo, assim, os sintomas referentes a área hipoperfundida³.

Nas últimas décadas, a Doppler ecografia se tornou o método mais utilizado para avaliação das carótidas extracranianas. Este é um método não invasivo, não utiliza radiação ou contraste, fornece informações anatômicas e hemodinâmicas e tem uma boa relação custo benefício. A Sociedade Americana de Cirurgia Vascular preconiza a realização deste exame como primeira escolha para avaliação da doença carotídea, e a decisão cirúrgica pode ser baseada em seus resultados².

Diversos estudos mostraram que o risco precoce de AVE recorrente após AIT é menor do que 8 a 10% na primeira semana e é particularmente alto em pacientes com doenças ateroscleróticas das grandes artérias⁶. Estudos afirmam que os fatores predisponentes para o AVC após AIT são: idade, hipertensão e doenças cardíacas⁴.

Em cerca de 15%, o AIT precede o AVC⁴. A estenose da carótida extracraniana está intimamente relacionada ao ataque isquêmico transitório. Existe uma relação direta e proporcional entre risco de acidente vascular cerebral com gravidade da estenose. Podendo ser identificados por exames não invasivos a estenose de bifurcação carótide, a fim de evitar graves prejuízos à saúde do indivíduo, como AVC^{3,4}.

A presente revisão bibliográfica tem a finalidade de atestar o valor preditivo eco Doppler de carótidas no paciente que sofreu um AIT com episódios subsequentes de AVC.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão de literatura, foi utilizado as bases de dados SciELO, PubMed e Google Academicos, onde foram selecionados 17 artigos com predileção para aqueles em inglês e português que possuíam no resumo os descritores “transient ischemic attack”, “stroke”, “pathophysiology” e “carotid ultrasonography”. Foram excluídos artigos que não continham as expressões chaves em seu resumo, que abordavam essa patologia em perspectiva diferente da área médica, além daqueles que tinham referência a fatores de risco para AVC, que falavam sobre tratamento e aqueles que relacionavam AIT com outros agravos que não o AVC, como IAM e fibrilação atrial. Obteve-se assim, um total de citações (Quadro 1).

Quadro 1. Número de citações obtidas com a estratégia de busca definida.

| ESTRATÉGIAS DE BUSCA | NÚMERO DE CITAÇÕES OBTIDAS | | |
|--|----------------------------|------------------|--------|
| | PUBMED | GOOGLE ACADEMICO | SCIELO |
| “stroke” and “transient ischemic attack” | 7749 | - | - |
| “transient ischemic attack” and “pathophysiology” | 85 | - | - |
| “carotid ultrasonography” and “transiente ischemic attack” | 2217 | - | - |
| “carotid ultrasonography” and “stroke” | 9208 | - | - |
| “transient ischemic attack” and “Ultrasonography, Doppler” | 1134 | - | - |
| “Aterosclerose carótidea” e “Eco Doppler” | 887 | 339 | - |
| “Eco Doppler de carótida” e “ataque isquêmico transitório” | - | 339 | 700 |

Os artigos selecionados foram pré-analisados – através da leitura do título e do resumo – de modo a confirmar sua adequação aos critérios de inclusão artigo, sendo pré-selecionados 30 artigos. Ao final desse processo, foram selecionados 20 artigos para compor a presente revisão. Destes, 17 foram encontrados no PubMed, e dois no Google Academicos e um no Scielo.

DESENVOLVIMENTO

O acidente vascular cerebral isquêmico (ACVI) e o ataque isquêmico transitório (AIT) são acontecimentos desencadeados por um mesmo mecanismo fisiopatológico, a hipoperfusão de um ramo arterial cerebral⁷. São ambas caracterizadas pelo início agudo de isquemia cerebral focal, com etiologia indistinguível em um primeiro momento⁸.

O AIT é definido como um breve episódio de déficit neurológico focal devido à isquemia, que é completamente resolvido em menos de 24 horas. Contudo, essa definição é arbitrária, e recentemente, alguns pesquisadores reservaram o termo AIT para definir episódio de disfunção neurológica causada por isquemia focal do cérebro ou da retina com sintomas clínicos tipicamente com duração inferior a 1 hora. Sob essa definição, um paciente com sintomas com duração de 5 minutos, mas com infarto na tomografia computadorizada (TC), seria diagnosticado como tendo tido um AVCI.^{8,9}

Não existe um indicador objetivo do verdadeiro AIT que seja sensível e específico. Assim, o diagnóstico de AIT geralmente é baseado apenas na história do paciente. Se o evento inicial for um verdadeiro AIT estará associado a maior risco vascular cerebral subsequente. Dessa forma, a presença de infarto recente na TC de crânio é um preditor de risco de acidente vascular cerebral após AIT. Outras características clínicas como presença de fraqueza ou comprometimento da fala podem estar associadas ao aumento de risco para um AVCI⁸.

Em pesquisas epidemiológicas, o risco anual do paciente apresentar AVCI após um episódio de AIT varia de 1% a 15% e mais de 10% desses pacientes desenvolverem um AVCI dentro de 90 dias a partir do início do evento. Além disso foi relatado também em 7% a 40% dos pacientes com um primeiro ACVI apresentaram um AIT anterior^{7,9}.

O AVCI constitui a segunda causa de mortalidade em todo o mundo, e uma causa maior de incapacidade nos países industrializados. Numerosos estudos apontam a doença aterosclerótica carotídea intra e extracraniana como uma importante causa de síndromes vasculares isquêmicas, responsáveis por cerca de 20% das causas desta patologia¹³.

Placas de ateroma grandes, que podem ser vistas e medidas em exames ultrassonográficos representam um alto risco para o desenvolvimento de AVCI e AIT. O tamanho da placa, em conjunto com outras características clínicas de alto risco, deve ser utilizado para otimizar o tratamento de pacientes com doenças vasculares ateroscleróticas¹⁵.

A aterosclerose é uma doença inflamatória multifatorial crônica que acomete 70% de todos os pacientes acidentes vasculares cerebrais e acredita-se agora ser uma doença inflamatória crônica. Essas placas de ateroma tendem a desenvolver-se em pontos de alta tensão e de vasos com bifurcações, pelo processo de cisalhamento, e os vasos mais suscetíveis são as carótida interna e as artérias vertebrais extracranianas.¹⁸

As lesões podem começar como o resultado de uma lesão na superfície endotelial. As citocinas, peróxidos, e outras substâncias excretadas em resposta à lesão podem provocar células endoteliais para expressar P-selectina, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), e E-selectina. Esse processo aumenta a adesividade leucocitária à superfície endotelial e subsequente migração para a íntima, que conduz à formação de camadas de gordura. Em seguida, os monócitos diferenciam-se em macrófagos e a subsequente oxidação de partículas de LDL acarreta uma formação de células espumosas. A perpetuação do processo inflamatório sobre as estrias gordurosas inicialmente formadas leva à gênese da placa aterotrombotica. Respostas inflamatórias agudas, com ulceração da placa e exposição da íntima vascular instabiliza a placa.¹⁸

Diante de um caso suspeito de doença carotídea, deve sempre ser recomendada investigação por método de imagem e fluxo. Os exames não invasivos e semi-invasivos podem ser utilizados para detecção de estenose e oclusão carotídea.¹⁹

O Eco Doppler carotídeo é o principal método utilizado para o estudo inicial dos doentes com síndromes vasculares isquêmicas cerebrais, dada a sua não invasividade, baixo custo, e reprodutibilidade quando realizado por operadores experientes, podendo visualizar diretamente a morfologia e o fluxo, além da disponibilidade à beira do leito^{13, 17}. É a única ferramenta diagnóstica que permite visualizar a presença de fenômenos embólicos vasculares intracranianos *in vivo*. Esta singularidade possibilitou uma expansão da utilização do método na investigação de pacientes com doença cerebrovascular. A identificação de sinais de microembolia assintomática em pacientes com diferentes etiologias poderia estratificar o risco de recorrência para eventos isquêmicos e com isto modificar a conduta terapêutica.⁸

O Doppler também tem a capacidade de diferenciar porções calcificadas e não calcificadas da placa. As partes não calcificadas e hipoecoicas das placas carregam um fator de risco independente para acidente vascular cerebral.¹⁷

É importante ressaltar que o Doppler é restrito à porção cervical das artérias carótidas internas, além disso, situações como tortuosidade grave de uma das artérias, alta bifurcação carotídea, obesidade, ou extensa calcificação da vasculatura irão reduzir a precisão do método. Além disso, mesmo em centros especializados, 1 a 14 % de resultados são falso-positivos para estenose grave (> 70% de estenose carotídea), sendo estas limitações ao seu emprego¹⁷.

Até 80% dos acidentes vasculares cerebrais após AIT são evitáveis, assim, o diagnóstico e o tratamento precoce são fundamentais. Certas características clínicas têm sido associadas com AVC recorrente após AIT, estas incluem diabetes mellitus, hipertensão, duração dos sintomas, e fraqueza ou discurso perturbado¹⁰.

Mesmo com evidências da capacidade do Doppler em prever o risco de novos eventos cerebrovasculares, esse método ainda é subutilizado. Dados coletados na Swedish Stroke Register (Risk stroke) de julho de 2011 a junho de 2013 mostraram que apenas 70% dos pacientes que sofreram um AIT e 54% dos que sofreram AVCI foram submetidos ao exame. Os fatores apontados pelo estudo como sendo determinantes para a não realização do Doppler no caso do AIT foram: idade ≥ 85 anos (*Odds Ratio* (OR), 7,3; intervalo de confiança de 95% (IC), 6,4-8,4)²⁰.

Foi criada uma estratificação de risco clínico para ajudar a identificar pacientes com alto risco de eventos recorrentes, levando em consideração a idade, a pressão arterial, características clínicas e duração do evento (ABCD). A pontuação do ABCD varia de 0 a 7, sendo distribuídos entre: (1) idade maior ou igual a 60 anos (1 ponto); (2) a pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg (1 ponto); (3) características clínicas monoparesia (2 pontos) ou comprometimento da fala sem fraqueza (1 ponto); (4) duração dos sintomas maior ou igual a 60 minutos (2 pontos) ou 10 a 59 minutos (1 ponto); e (5) presença de diabetes mellitus (1 ponto). O ABCD foi bem validado em coortes independentes com áreas abaixo da curva de 0,62

a 0,83. Esse escore permitiu a estratificação dos pacientes em alto risco (escore 6 ou 7, 8,1% em 2 dias de risco de acidente vascular cerebral), risco moderado (escore 4 ou 5, 4,1% em 2 dias de risco de acidente vascular cerebral) e baixo risco (0 a 3, 1% de risco de acidente vascular cerebral em 2 dias)¹⁰.

Além disso, é importante que a comunidade neurológica progrida além do escore ABCD para melhorar a capacidade de definir o resultado clínico de pacientes individualmente. Uma vez que eventos de circulação posterior, em particular, podem causar sintomas inespecíficos, que também levam ao risco da ocorrência de um AVC¹⁰.

Recentemente, o uso de ultrassonografia carotídea na sala de emergência foi proposto para aumentar os valores preditivos dos escores clínicos (ABCD). Essa avaliação, ao fornecer informações úteis para definir condutas terapêuticas, além do prognóstico, mostrou-se um valioso teste diagnóstico no manejo do paciente com AIT¹¹.

Foi realizado um estudo observacional, prospectivo, no período de setembro de 2011 a fevereiro de 2012 no departamento de emergência de um hospital universitário italiano, com inclusão de pacientes adultos com suspeita de AIT. Foram incluídos também aqueles com apresentação clínica e evidência de lesão isquêmica aguda na tomografia computadorizada. Esse estudo teve como objetivo avaliar prospectivamente o desempenho prognóstico da ultrassonografia de carótidas na sala de emergência e da tomografia computadorizada, comparando a sua precisão com o escore ABCD em pacientes com AIT.¹¹

Um total de 186 pacientes foram estudados, com idade média de 75 anos (entre 67 e 82 anos), com uma ligeira prevalência de indivíduos do sexo masculino (57,5%). No total de 139 doentes (74,7%) haviam sido tratados previamente com terapia antiplaquetária e 20 (10,8%) estavam em tratamento anticoagulante.¹¹

O ultrassonografia de carótidas na sala de emergência, consistindo de análise em escala de cinza, Doppler colorido e Doppler espectral, foi realizada de uma maneira padronizada. Os ultrassonografistas estavam cegos para informações clínicas que não fossem sinais e sintomas físicos da apresentação do paciente. Com o objetivo de realizar um exame ultrassonográfico rápido e focado, foi investigado apenas a presença ou ausência de uma estenose carotídea interna de pelo menos 50%.¹¹

Na tomografia computadorizada, foi considerada a presença de lesões isquêmicas congruentes com os sintomas avaliados pelo neurorradiologista, desconhecendo o histórico médico e o exame físico do paciente exceto pela suspeita clínica de AIT.¹¹

Treze pacientes (6,9%) evoluíram com desfechos cerebrovasculares no período de 30 dias a partir do evento inicial, sendo 12 deles isquêmicos (92,3%) e um hemorrágicos (7,7%).¹¹

Dos pacientes estratificados no escore ABCD, 56 tiveram pontuação menor do que 4 e 130 maior ou igual a 4. De todos os acidentes vasculares cerebrais, quatro (7,1%) ocorreram no grupo com ABCD de pontuação inferior a 4 e oito (6,2%) no grupo ABCD de pelo menos 4. A precisão do escore ABCD não alcançou significância estatística (0,53, IC 95% 0,35 – 0,71).¹¹

Uma estenose da carótida interna de, pelo menos, 50% de acordo com o déficit neurológico foi encontrada em 15 pacientes (8,1%), quatro (7,1%) com ABCD pontuação inferior a 4 e 11 (8,4%) com ABCD pontuação de pelo menos 4. Os doentes com estenose da carótida interna de, pelo menos, 50% consistentes com o déficit neurológico eram em maior risco de acidente vascular cerebral (20%) do que os doentes sem (5,3%), com um OR de 4,5 (95% IC 1.1 - 18.8).¹¹

Lesão isquêmica consistente com déficit neurológico foi revelado por tomografia computadorizada em 15 pacientes (8,1%), cinco (8,9%) com escore ABCD menor que 4 e 10 (7,7%) com escore ABCD de pelo menos 4. Pacientes com essas lesões mostrou uma tendência maior para risco de AVC (13,3%) do que pacientes sem (5,8%) (OR 2,5, IC 95% 0,5 – 12,5).¹¹

Pacientes sem estenose crítica ou lesão isquêmica em tomografia computadorizada (159 pacientes) tiveram uma incidência baixa de AVC (5%) em 30 dias de seguimento, enquanto que os doentes com pelo menos um (24 pacientes) ou ambos os exames de imagens positivos (três pacientes) apresentaram aumento do risco de AVC (12,5 e 33,3%, respectivamente, P = 0,047).¹¹

O presente estudo indica que o escore ABCD não discrimina com uma precisão suficiente o risco de AVC em curto prazo nos pacientes com AIT, ao passo que os exames de imagem, particularmente a combinação de ultrassonografia de carótida da sala de emergência e tomografia computadorizada, mostrou adicionado valor prognóstico especialmente no reconhecimento de pacientes de alto risco.¹¹

Um outro estudo foi realizado na Dinamarca durante o período de um ano, 1390 pacientes foram examinados com Doppler para rastreamento de estenose sintomática de artérias carótidas internas sintomático. Dos 1390 pacientes, 5,6% tinham uma estenose significativa e 3,1% tiveram oclusão da artéria carótida interna relevante de acordo com os seus sintomas.¹²

Nos pacientes com estenose carotídea, no lado relevante, 81% sofreram acidente vascular cerebral, enquanto que 19% sofreram AIT. A estenose foi grave (70 – 99%) em 42% dos casos, enquanto que 58% apresentaram estenose moderada (50 – 69%).¹²

A Ecodopplergrafia deve ser considerado um exame primeira linha, devido ao baixo custo, possibilidade de execução à cabeceira do leito e ausência de radiação (particularmente quando a prevalência relativamente baixa de estenoses é levada em consideração). No entanto, o exame deve ser sempre realizada por ultrassonografistas experientes.¹²

CONCLUSÃO

O Doppler de carótida na predição para eventos cerebrovasculares apresentou-se como método diagnóstico de simples execução e alta eficácia. Apensar de existirem diferentes métodos para avaliação do risco de novos eventos cerebrovasculares, como avaliação clínica e tomografia computadorizada, o Doppler

de carótidas e vertebrais demonstrou ser uma forma útil em quantificar o risco de futuros eventos cerebrovasculares, tanto de forma isolada como associado a outros métodos. Ao utilizar o escore ABCD o Doppler e a TC de crânio tem capacidades semelhantes em prever o risco de novos eventos cerebrovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Salvador CF. Acute Stroke and Transient Ischemic Attack in the Outpatient Clinic. Elsevier Inc. 2017;101(0025-7125/17):479-94.
2. Johnston SC. Transient Ischemic Attack: A Dangerous Harbinger and an Opportunity to Intervene. Seminars in Neurology 2005; 25(4): 1-9.
3. Dimiter IH, Petya PM. A reappraisal of the definition and pathophysiology of the transient ischemic attack. 2003 March [citado em oct. 2019];13(3):50-3. Disponível em: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/475687>
4. Coutts SB. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack. Continuum Neurology 2017;23(1): 82-92.
5. Ottaviani M, Vanni S, Moroni F, Peiman N, Boddi M, Grifoni S. Urgent carotid duplex and head computed tomography versus ABCD2 score for risk stratification of patients with transient ischemic attack. European Journal of Emergency Medicine 2016; 23: 19-23.
6. Kristensen T, Hovind P, Iversen HK, Andersen UB. Screening with Doppler Ultrasound for Carotid Artery Stenosis in Patients with Stroke or Transient Ischaemic Attack. Clin Physiol Funct Imaging. 2017;38(4): 617-21.
7. Fragata I, Galo S, Manita M, Ferreira S, Reis J. Prevalência de Doença Carotídea na Patologia Cérebrovascular Isquémica. Acta Med Port 2006;19: 446-450 .
8. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk. A systematic review and meta-analysis. Boletim Neuro Atual 2010;2(3): 3711-7.
9. Elhfnawy AM, Volkmann J, Schlessner M, Fluri F. Symptomatic vs. Asymptomatic 20–40% Internal Carotid Artery Stenosis: Does the Plaque Size Matter?. Frontiers in Neurology 2010; 10(960): 1-7.
10. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and prognosis of ,50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. 2009 May [citado em oct. 2019];132(26): 982-8. Disponível em: <http://brain.oxfordjournals.org/>
11. Murray CSG, Nahar T, Kalashyan H, Becher H, Nanda NC. Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements', Wiley Echocardiography 2018;35: 2079-91.
12. Levine SR. Pathophysiology and Therapeutic Targets for Ischemic Stroke. Clin. Cardiol 2004; 27(II): 12-24.

13. Gagliardi RJ, André C, Fukujima MM, Melo-Souza SE, Zétola VF. Abordagem da Doença Carotídea na Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3-A): 709-12.
14. Zeng X, Fu X, Li X, Zhou J, Huang S, Li X, et al. Association Between Carotid-Cerebral Pulse Wave Velocity and Acute Ischemic Stroke: Clinical Trial Protocol. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019; 28(9): 1-5.
15. Oliveira RMC, Andrade LAF. Acidente vascular cerebral, *Revista Brasileira de Hipertensão* Jul 2001;8(3): 280-90.
16. Petisco ACGP, Barbosa JEM, Saleh MH, Jesus CA, Metzger PB, Dourado MS, et al. Doppler Ecografia das Artérias Carótidas: Critérios de Velocidade Validados pela Arteriografia', *Arq Bras Cardiol Imagem cardiovasc* oct 2015; 28(1): 17-24.
17. Campos BAG, Filho WCP. Estenose de Carótida Extracraniana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* Dez 2004; 83(6): 528-32.
18. Queiroz CD; Gomes RL; Pinho T. Estenose de carótida extracraniana: revisão baseada em evidências. *Rev. Col. Bras. Cir:* 2017; 44(3): 293-301.
19. Oliveira SM, Silva JA, Lucas ICRN, Freitas AF, Santos VM. Ataque isquêmico transitório - uma questão de tempo? *Revista de Medicina e Saúde de Brasília* April 2012;1(1): 30-33.
20. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and prognosis of $\geq 50\%$ symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain A Journal Of Neurology* 2009; 132(4): 982-8.

USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO NO TRATAMENTO DE PRÉ-ECLAMPSIA

IMPACT OF THE USE OF MAGNESIUM SULFATE IN THE TREATMENT OF PRE-ECLAMPSIA

Ana Paula B. dos Santos¹
 Carlos Eduardo R. de A. Périssé¹
 Fabrício M. B. de Almeida¹
 Giovanna M. Polido¹
 Lívia V. Fabbri¹
 Luis Alfonso R. Charry¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Ana Paula V. dos S. Esteves²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: As síndromes hipertensivas na gestação representam a terceira causa de mortalidade materna no mundo. Entre elas pré-eclâmpsia e eclampsia merecem destaque, em função da importância de suas complicações geradas no binômio mãe-filho. A pré-eclâmpsia consiste em uma condição sistêmica que se manifesta como o aparecimento de níveis pressóricos característicos de hipertensão arterial após a vigésima semana de gestação, em mulheres consideradas previamente normotensas, estando essa condição associada à presença de proteinúria. O foco do estudo se deu na recomendação a respeito da utilização de sulfato de magnésio por diversas diretrizes internacionais para a prevenção da eclâmpsia em gestantes com pré-eclâmpsia, especialmente quando é grave.

Objetivos: Verificar a influência do sulfato de magnésio no tratamento e prevenção da eclampsia, avaliando o risco-benefício em comparação a outros anticonvulsivantes. Além de descrever a melhor via e dosagem para o uso do sulfato de magnésio.

Métodos: As bases de dados utilizadas foram: *Cochrane*, *PubMed* e *MEDLINE*. Foram utilizadas as palavras-chave “magnesium sulphate” e “pre-eclampsia” e selecionados os artigos mais pertinentes para o artigo em questão.

Resultados: Quando comparado com outros medicamentos anticonvulsivantes como a fenitoína, o sulfato de magnésio revela um prognóstico muito melhor com relação ao aparecimento e recidiva de convulsões. Esses resultados fazem crer que as convulsões em pacientes com eclampsia possuem fundamentos fisiopatológicos distintos com relações a crises convulsivas em pacientes com epilepsia. Atualmente sabe-se que nenhum tratamento é mais eficaz do que a interrupção da gestação em pacientes com pré-eclâmpsia grave, eclampsia e síndrome HELLP, porém antes do parto é fundamental que a paciente seja estabilizada com sulfato de magnésio por 4 a 6h, sendo essa medicação utilizada apenas se houver da decisão para o parto. No entanto, pelo risco envolvido de possibilidade de intoxicação por sulfato de magnésio, é fundamental a observação de alguns parâmetros clínicos. Entretanto, por meio de uma revisão de literatura em um total de 24 estudos, pode-se inferir que o risco de intoxicação por esse medicamento é de baixa prevalência entre as pacientes estudadas. O esquema de Pritchard o preferido, atualmente, para casos de eclampsia e pré-eclâmpsia grave, sendo constituído por dose de ataque de 4 g intravascular em associação a 10 g intramuscular, seguida pela dose de manutenção de 5 g intramuscular a cada 4 horas.

Conclusão: Por conseguinte, a prevenção à ocorrência de convulsões e o tratamento das mesmas se faz um importante mecanismo para redução dos altos índices de óbitos em gestantes. Para tal, o uso do sulfato de magnésio ($MgSO_4$) provou ser mais eficiente do que os anticonvulsivantes clássicos como a fenitoína e benzodiazepínicos. Portanto, pode-se afirmar que o sulfato de magnésio teve um impacto significativo em todo o ramo obstétrico.

Descritores: Sulfato de Magnésio, Eclâmpsia, Pré-eclâmpsia

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive syndromes in pregnancy represent the third cause of maternal mortality in the world. Among them, pre-eclampsia and eclampsia deserve attention, due to the importance of their complications generated in the mother-child binomial. Pre-eclampsia consists of a systemic condition that manifests itself as the appearance of pressure levels characteristic of arterial hypertension after the 20th week of gestation in women considered previously normotensive, being this condition associated with the presence of proteinuria. The focus of the study was on the recommendation regarding the use of magnesium sulfate by several international guidelines for the prevention of eclampsia in pregnant women with preeclampsia, especially when it is serious.

Objectives: To verify the influence of magnesium sulfate in the treatment and prevention of eclampsia, evaluating the risk-benefit compared to other anticonvulsants. In addition to describing the best route and dosage for the use of magnesium sulfate.

Methods: The databases used were: Cochrane, PubMed and MEDLINE. We used the keywords "magnesium sulphate" and "pre-eclampsia" and selected the most relevant articles for the article in question.

Results: When compared with other anticonvulsant medications such as phenytoin, magnesium sulfate shows a much better prognosis with regard to the onset and relapse of seizures. These results suggest that seizures in patients with eclampsia have different pathophysiological bases with relation to seizures in patients with epilepsy. It is now known that no treatment is more effective than interrupting gestation in patients with severe preeclampsia, eclampsia and HELLP syndrome, but prior to delivery it is essential that the patient is stabilized with magnesium sulfate for 4 to 6 hours. This medication is used only if there is a decision to give birth. However, due to the risk involved of possible poisoning by magne-

sium sulfate, it is essential to observe some clinical parameters. Entretanto, through a literature review in a total of 24 studies, it can be inferred that the risk of intoxication by this drug is of low prevalence among the patients studied. The Pritchard scheme is currently preferred for cases of eclampsia and severe preeclampsia, consisting of a 4 g intravenous attack dose in combination with 10 g intramuscular followed by maintenance dose of 5 g intramuscularly every 4 hours.

Conclusion: Therefore, prevention of seizures and treatment of seizures is an important mechanism to reduce high death rates in pregnant women. For this, the use of magnesium sulfate (MgSO₄) proved to be more efficient than classic anticonvulsants such as phenytoin and benzodiazepines. Therefore, it can be stated that magnesium sulphate had a significant impact on the whole obstetric branch

INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas na gestação são consideradas, atualmente, de grande importância para a questão de saúde pública no cenário mundial. Isso se deve a essas repercussões representarem a terceira causa de mortalidade materna no mundo e a primeira no Brasil.¹ As síndromes hipertensivas são classificadas em: hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclampsia e hipertensão arterial crônica com sobreposição de pré-eclâmpsia.² Sabe-se que no Brasil o índice para ocorrência de pré-eclâmpsia é de cerca de 3 a 10% em todas as gestações.

Entre as síndromes hipertensivas observadas durante o período gravídico, a pré-eclâmpsia e eclampsia merecem destaque, em função da importância de suas complicações geradas no binômio mãe-filho e da sua grande incidência observada, a qual varia de acordo com as características particulares de cada região estudada, estando diretamente relacionada com os fatores de risco envolvidos.³

A pré-eclâmpsia consiste em uma condição sistêmica que se manifesta como o aparecimento de níveis pressóricos característicos de hipertensão arterial após a vigésima semana de gestação, em mulheres consideradas previamente normotensas, estando essa condição associada à presença de proteinúria⁴. Convém ressaltar que os valores de pressão arterial considerados para o diagnóstico de pré-eclâmpsia são pressões arteriais sistólicas superiores ou iguais a 140 mmHg e/ou pressões arteriais diastólicas superiores ou iguais a 90 mmHg, registradas em pelo menos duas aferições, com intervalo de 4 horas entre ambas. A excreção urinária, por sua vez, deve ser superior ou igual a 300 mg em 24 horas⁵. Enquanto a eclâmpsia consiste em uma manifestação grave da pré-eclâmpsia, somada a ocorrência de crises convulsivas.

Ambas evidenciam a importância do pré-natal e o acompanhamento médico para identificação precoce dos riscos envolvidos para desenvolvimento de tais enfermidades. Embora a maioria das mulheres com pré-eclâmpsia tenha bebês saudáveis, a pré-eclâmpsia e eclampsia são consideradas causas importantes de morbidade e mortalidade durante o período gravídico.⁶ Desse modo, a prevenção da ocorrência de convulsões e o tratamento das mesmas consiste em um importante mecanismo para redução desses índices.

Uma grande evolução tanto na prevenção quanto no tratamento das convulsões na eclâmpsia foi o uso do sulfato de magnésio ($MgSO_4$), que provou ser mais eficiente que os anticonvulsivantes clássicos como a fenitoína e benzodiazepínicos, tanto na interrupção da crise convulsiva como na diminuição de suas recorrências.⁷

É recomendada a utilização de sulfato de magnésio por diversas diretrizes internacionais para a prevenção da eclâmpsia em gestantes com pré-eclâmpsia, especialmente quando é grave, mas menos de 70% dessas mulheres recebem sulfato de magnésio.⁸

OBJETIVOS

Primário: Analisar a influência do sulfato de magnésio no tratamento e prevenção da eclâmpsia.

Secundários: Avaliar o risco-benefício do tratamento com sulfato de magnésio em comparação a outros anticonvulsivantes.

Descrever a melhor via e dosagem para o uso do sulfato de magnésio.

Verificar a eficácia do tratamento com sulfato de magnésio em gestantes.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão simples de literatura. As bases de dados utilizadas foram: *Cochrane*, *Pub-Med* e *MEDLINE*. Na base de dados da Cochrane Library foram encontrados com palavras-chave “magnesium sulphate” e “pre-eclâmpsia” 12 revisões simples e 158 ensaios clínicos onde, para o atual artigo, foram utilizadas 45 revisões que se apresentavam mais pertinentes para o tema pesquisado.

Além disso, a partir da base de pesquisa na Scielo com as palavras-chave “magnesium sulfate”, 88 artigos foram encontrados, sendo 3 artigos de interesse para o assunto.

Ademais, foi utilizado o Pubmed onde o resultado das palavras-chave “magnesium sulfate” e “pre-eclâmpsia”, cujo resultado foi 889 artigos dos quais foram utilizados como referências os 7 mais pertinentes.

Optou-se pela utilização de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As palavras chave foram: “Sulfato de Magnésio” ou “*Magnesium Sulfate*” e “Pré-eclâmpsia”. Com essa estratégia, foi possível recuperar um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos.

RESULTADOS

Um grande marco no tratamento para prevenção e tratamento de convulsões e eclâmpsia em mulheres grávidas foi o uso de sulfato de magnésio. Quando comparado com outros medicamentos anticonvulsivantes como a fenitoína, o sulfato de magnésio revela um prognóstico muito melhor com relação ao

aparecimento e recidiva de convulsões. Realizaram um estudo em uma maternidade em Teresina que incluiu 77 pacientes portadoras de eclampsia o que levou a conclusão que a não ocorrência de convulsão após a instituição do tratamento com sulfato de Magnésio 80,5% não apresentaram convulsões, se comparado com as tratadas com fenitoína 63,9% não apresentaram crises convulsivas.⁹ Esses resultados fazem crer que as convulsões em pacientes com eclampsia possuem fundamentos fisiopatológicos distintos com relações a crises convulsivas em pacientes com epilepsia. Apesar de o mecanismo de ação do Sulfato de magnésio ainda não ser muito bem estabelecido, sabe-se que o mesmo pode atuar bloqueando os canais de cálcio em neurônios o que reduz a isquemia cerebral. Ademais, o sulfato de magnésio pode inibir agregação plaquetária e proteger o endotélio vascular gerado por danos por radicais livres.

Com base em uma revisão sistemática da Cochrane, visando comparar a eficácia do sulfato de magnésio com a eficácia do diazepam em um total de 7 ensaios clínicos nos quais foram envolvidas 1396 pacientes.¹⁰ Analisando todos os ensaios pode-se concluir que o sulfato de magnésio era mais eficiente, porém a diferença não foi tão expressiva para medições conclusivas quanto às morbidades maternas.

Atualmente sabe-se que nenhum tratamento é mais eficaz do que a interrupção da gestação em pacientes com pré-eclâmpsia grave, eclampsia e síndrome HELLP, porém antes do parto é fundamental que a paciente seja estabilizada com sulfato de magnésio por 4 a 6h, sendo essa medicação utilizada apenas se houver da decisão para o parto. A dose recomendada é de 4 a 6 g por via intravenosa, diluída em 100 ml de soro glicosado a 5%, em bolus de 20 min; seguida de dose de 1 a 2 g/h, para manutenção. No entanto, pelo risco envolvido de possibilidade de intoxicação por sulfato de magnésio, é fundamental a observação de alguns parâmetros clínicos que, se ausentes, são indicativos de intoxicação que preconizam a suspensão do medicamento. Esses parâmetros são: Reflexo tendinoso hipoativo ou, até mesmo, ausente; diurese > 25 a 30 ml/h; frequência respiratória \geq 16 movimentos/minuto. Convém ressaltar que o sulfato de magnésio é um medicamento perigoso para a mãe quando atingido doses tóxicas, pois é capaz de deprimir a respiração e causar depressão cardíaca. Nesses casos, deve se proceder com a administração de gliconato de cálcio via intravenosa, por cerca de 3 minutos para reverter os efeitos tóxicos gerados pelo uso do sulfato de magnésio.¹¹

Em uma revisão sistemática realizada e publicada na Cochrane, utilizaram 7 pesquisas conseguindo avaliar um total de 972 mulheres quanto à comparação entre a eficiência de sulfato de magnésio e fenitoína.¹² Teve-se como resultado final uma leve vantagem quanto ao uso do sulfato de magnésio, por mais que a diferença entre ambas eficiências não fora tão expressiva. Além disso, não demonstrou nenhuma evidência de vantagens quanto outras comorbidades. Tendo até um IC entre 0,5 até 0,89 no que tange a eficiência do sulfato de magnésio na diminuição da admissão de gestantes à UTI, demonstrando dessa forma uma boa fonte como fator científico.

Por meio de uma revisão de literatura em um total de 24 estudos, concluiu que a taxa de reflexo patelar ausente em 9556 mulheres foi 1,6%. Além disso, a taxa global de depressão respiratória, por sua

vez, teve resultado de 1,3% em 25 grupos de mulheres. Ademais, a necessidade de administração de gluconato de cálcio como antídoto se deu com uma taxa global inferior a 0,2%. No entanto, há relato de apenas uma morte materna atribuída pelos autores do estudo ao uso de sulfato de magnésio entre o total de 9556 mulheres envolvidas nos estudos realizados. Podendo-se inferir a partir desse estudo que o risco de intoxicação por esse medicamento é de baixa prevalência entre as pacientes estudadas.¹³

Em um estudo realizado pelo Departamento de obstetrícia e ginecologia da Universidade de Medicina de Chulalongkorn não encontraram nenhum caso único de toxicidade clínica por sulfato de magnésio.¹⁴ No entanto, tal estudo foi reduzido em número de pessoas e, portanto, deve-se realizar uma análise mais ampliada para conclusão de sua verdadeira eficácia e segurança no tratamento e prevenção de eclampsia.

Fizeram criteriosa análise sobre qual a melhor forma de administração do sulfato de magnésio, que traria melhores resultados maternos e menores riscos de intoxicação por essa medicação. Em 1955, Pritchard demonstrou seu esquema terapêutico que se caracteriza por via intramuscular para o tratamento de eclampsia e pré-eclâmpsia grave sendo constituído por dose de ataque de 4 g intravascular em associação a 10 g intramuscular, seguida pela dose de manutenção de 5 g intramuscular a cada 4 horas. Já Zuspan, por sua vez, em 1966, discorreu sobre o esquema endovenoso utilizando 4 g intravascular seguido de 1-2g/h em bomba infusora. A principal complicação do esquema intramuscular de Pritchard é a dor e o risco de hematomas e abscessos, sendo o esquema de endovenoso de Zuspan recomendado em vários centros do mundo. Porém, a grande limitação desse esquema é a necessidade de equipamentos adequados, em especial a bomba de infusão além da necessidade de maior treinamento da equipe médica para tal esquema. Ademais, Sibai e Cols, em 1984, observaram níveis séricos maternos significativamente menores no esquema que Zuspan propôs, o que indicaria que esse esquema nos traz níveis subterapêuticos. Então esses autores propuseram a adaptação desse esquema para aumentar a sua dose, sendo utilizado 6g de ataque e 3g/h de manutenção.¹⁵ Portanto, o esquema de Sibai apresenta doses elevadas de sulfatos de magnésio sendo próximas aos níveis séricos tóxicos, sendo pouco estimulados o seu uso. Já o esquema intramuscular de Pritchard continua tendo algumas vantagens, justificando sua preferência primeiramente por sua simplicidade, por não necessitar de equipamentos de alta sofisticação e bombas de infusão, além disso, esse esquema confere níveis séricos maternos mais próximos do terapêutico que o esquema indicado por Zuspan. Ademais, o esquema de administração intramuscular nos permite o transporte mais seguro da paciente de um centro secundário para outro terciário ou quaternário, pois a farmacologia e farmacocinética do sulfato de magnésio via intramuscular é bem conhecida, a intoxicação costuma ser rara e pode ser facilmente identificada através de avaliação clínica, a partir da frequência respiratória da mãe e de reflexos patelares sem se necessitar a dosagem de magnésio sérico dessa paciente. Sendo, pois, o esquema de Pritchard o preferido para casos de eclampsia e pré-eclâmpsia grave.

CONCLUSÃO

Tendo em vista todos os resultados observados podemos afirmar que o sulfato de magnésio teve um impacto significativo em todo o ramo obstétrico. Como pode ser analisado dentro de milhares de condutas realizadas para o estudo adequado desse fármaco pode-se ver que o seu uso foi cada vez mais incentivado, e hoje em dia é um dos principais anticonvulsivos utilizados em gestantes devido a sua eficiência e pela sua baixa taxa de toxicidade, analisada e descrita como menos de 0,2% dos casos em estudos referenciados acima.

Quando relacionado ao uso exclusivo em gestantes o sulfato de magnésio teve em sua grande maioria vantagens em relação matemática por percentual em média de 10% quanto a saúde e estabilização materna que pode não parecer tão evidente. Porém quando em relação ao feto demonstra grande vantagem por ter pouca relação por efeitos ao mesmo. Dessa forma demonstrando sua eficiência.

Quanto à relação risco e benefício do sulfato de magnésio quanto a outros anticonvulsivos como benzodiazepínicos ou a fenitoína, quando relacionados a gestante os benefícios não demonstraram ser expressivamente melhores que outros anticonvulsivos, porém como já dito anteriormente se vê benéfico ao feto por não ter contraindicações ao mesmo e após ter demonstrado baixa incidência de intoxicação pelo sulfato de magnésio.

Por meio de uma análise detalhada de um dos estudos da Cochrane pode-se analisar que existe relação direta quanto a via de administração e a intoxicação por sulfato de magnésio concluindo que a via intramuscular pode ser a mais indicada para se obter menor índice de intoxicações porém pode-se também prescrever a endovenosa tendo-se juntamente adquirido o gluconato de cálcio para reverter o quadro de intoxicação rapidamente, dessa forma garantindo o bem estar materno da melhor forma possível.

REFERÊNCIAS

1. Costa AAR, Ribas MSSS, Amorim MMR, Santos LC. Mortalidade materna na cidade do Recife. Rev Bras Ginecol Obstet 2002; 24: 455-62.
2. Magee LA. Review: Drugs for mild to moderate hypertension in pregnancy reduce the risk of severe hypertension but not pre-eclampsia. Evid Based Med. 2007;12:116
3. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. Womens Health (Lond). 2014 Jul;10(4):385-404.
4. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. Am Fam Physician. 2004 Dec 15;70(12):2317-24.
5. Vidaeff AC, Carroll MA, Ramin SM. Acute hypertensive emergencies in pregnancy. Crit Care Med. 2005 Oct;33(10 Suppl):S307-12.
6. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Semin Perinatol. 2012 Feb;36(1):56-9.

7. Ruano R, Alves EA, Zugaib M. Sulfato de magnésio (MgSO₄) no tratamento e prevenção da eclâmpsia: qual esquema adotar?. Rev. Assoc. Med. Bras. 2004 Sep; 50(3): 241-242.
8. De Silva DA, Proctor L, von Dadelszen P, McCoach M, Lee T, Magee LA. Determinants of magnesium sulphate use in women hospitalized at <29 weeks with severe or non-severe pre-eclampsia. Plos One [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2019 May 9];12(12):e0189966
9. Valadares Neto JD, Bertini AM, Taborda WC, Parente JV. Tratamento da Eclâmpsia: Estudo Comparativo entre o Sulfato de Magnésio e a Fenitoína. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2000 Oct 22(9): 543-549.
10. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJA, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD000127
11. Montenegro, CAB; Rezende Filho, J. Obstetrícia. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
12. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD000128.
13. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-Kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. BMC Pregnancy Childbirth. 2013 Feb 5;13:34.
14. Charoenvidhya D, Manotaya S. Magnesium sulfate maintenance infusion in women with preeclampsia: a randomized comparison between 2 gram per hour and 1 gram per hour. J Med Assoc Thai. 2013 Apr;96(4):395-8.
15. Gomes KAS, Adorno SS, Ramalho MLP, Costa MCB, Saback MC. Manejo de sulfatação nas crises hipertensivas gestacionais. REAS [Internet]. 8jan.2019 [citado 17abr.2019];(19):e222. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/222>