

Vol. 3 | N. 2 | ISSN 2527-1016

2019

Revista da Faculdade de Medicina

de Teresópolis

Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis UNIFESO

Foco e Escopo

A Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis (RFMT) terá por objetivo divulgar trabalhos que representem contribuição importante para o desenvolvimento de novos conhecimentos entre pesquisadores, docentes, discentes e profissionais da Saúde e áreas afins. Dará preferência à divulgação de resultados de pesquisa e trabalhos inéditos.

Processo de Avaliação pelos Pares

Avaliação por pares e critérios de arbitragem: os originais serão submetidos à RFMT 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.

Periodicidade

A Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis é uma publicação acadêmica com periodicidade semestral.

Política de Acesso Livre

Esta revista, assim como todos os periódicos do Portal Unifeso de Publicações Eletrônicas, 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.

Endereço postal

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

Contato Principal e Editor

Carlos Alberto Guimarães
Editor-chefe
E-mail: caguimaraes@gbl.com.br

Formatação

Jessica Motta da Graça

Revisão

Roberto Loureiro

Contato para Suporte Técnico

E-mail: supsistemas@unifeso.edu.br

SUMÁRIO

EDITORIAL	3
IMPACTOS SOCIOECONÔMICOS, DEMOGRÁFICOS E COMPORTAMENTAIS NA APTIDÃO FÍSICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES	5
A “CRISE DE REPRODUTIBILIDADE” COMO AGENTE DE MUDANÇA DO PARADIGMA DA PESQUISA PRÉ-CLÍNICA.	13
A REALIDADE DA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL ÀS MULHERES HIV-POSITIVO NO BRASIL: UMA REVISÃO LITERÁRIA	18
APRENDIZADO EM ELETROCARDIOGRAFIA ENTRE ALUNOS DA UNIFESO	24
DOENÇA DE FABRY: A PROPÓSITO DE UM CASO	38
REPERCUSSÕES DE PATOLOGIAS TIREOIDIANAS NA GESTAÇÃO	47
SÍNDROME HELLP: UMA REVISÃO DE LITERATURA	61
TOXICIDADE DOS ANESTÉSICOS LOCAIS: AVANÇOS NA TERAPÊUTICA	69
TRATAMENTO DE SÍFILIS COM CEFTRIAXONA E SUA EFICÁCIA NA PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA	80
UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO DIABETES GESTACIONAL	90

EDITORIAL

CINISMO MÉDICO?

Por João Cardoso de Castro

Como coordenador da Editora Unifeso, órgão responsável pelos periódicos desta Instituição, é motivo de orgulho disponibilizar a todos mais uma edição da Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis (RFMT). Qualquer profissional envolvido com o processo de publicação de periódicos, na área que for, sabe muito bem o desafio de se ter uma revista de acesso livre, com seu cronograma de publicações em dia. E isso não seria possível sem a dedicação de uma equipe muito especial, cujo fôlego parece não ter fim e a nossa assistente “campeã”, Jéssica Motta da Graça, o “coração” desta Editora, aqui merece uma citação especial. Este número, diferente dos anteriores, contou com os olhos atentos do Roberto Loureiro, nosso revisor, outra figura de peso nesta caminhada. Não se pode deixar de mencionar, claro, os editores da RFMT, Carlos Alberto Guimarães e Adenilson Fonseca, cujo compromisso tem feito a diferença.

Reconhecidos alguns “personagens” de destaque desta edição, gostaria de abrir este número com uma reflexão de natureza filosófica, que julgo importante, para não dizer fundamental, para o campo da Medicina ou ainda melhor, para o “agir” médico. Cabe um alerta, no entanto: a abordagem filosófica sobre a Medicina não é um “luxo” para àqueles médicos agraciados com uma inclinação à contemplação. Trata-se de um dis-posição (termo que Heidegger utiliza para se referir à certa tonalidade afetiva) indispensável para que um médico possa, de fato, “ser” médico, como diz Josef Seifert. Neste sentido, o filósofo alemão Peter Sloterdijk, em seu clássico *Crítica da Razão Cínica*, nos traz uma reflexão interessante sobre a profissão. Escrevi sobre esta questão em minha tese de doutoramento, mas cabe repetir uma vez mais. Segundo Sloterdijk, em cada época ou civilização, certas pessoas acabam por desenvolver diferentes posturas em contato com corpos moribundos ou mortos, assim, poderíamos dizer dos soldados, dos carrascos, dos sacerdotes, para citar alguns em especial. No entanto, desde sempre, é no “agir” médico que se constrói o contato mais aprofundado com a morte e esta confrontação compulsória com a morte não aconteceria sem um preço. Na esteira do mal-estar diante do “morrer” na cultura Ocidental e confrontado com o fardo de lidar com este “deixar-de-ser-aí”, recai sobre o médico moderno a exigência mais radical: desenvolver um pseudo conhecimento, puramente técnico, mais íntimo que qualquer outro, capaz de lidar com a corporalidade e seu movimento orgânico. É preciso salvá-la. À qualquer custo! Mesmo reconhecendo que estamos, desde sempre, orientados para a morte, seja ela por doença ou envelhecimento, é na figura do médico moderno que as fichas contra o “morrer” são apostadas.

Mas onde, precisamente, reside a crise atual da medicina? Exatamente nesta tomada de posição: numa relação tortuosa e equívoca com a morte ou, dito melhor, com o “processo de morrer”. Sloterdijk diz: “Na luta entre a vida e a morte, os sacerdotes e os médicos escolheram campos opostos. Só o sacerdote pode, sem se tornar cínico e lançando um olhar clinicamente livre sobre a realidade, se alinhar do lado da morte, porque, nas religiões e nas cosmologias vivas, a morte é considerada como o preço normal da vida e como uma fase da grande ordem do mundo [...]”.

No caso do médico, no entanto, é saliente o fato de que sempre toma partido pela “vida”, entendido como a operacionalidade do organismo humano, não exatamente o que a filosofia originária, com a medicina grega, entendia por vida, enquanto *bios* ou mesmo enquanto *zoe*. Todo ofício médico, nos dias de hoje, parte deste “materialismo vital”, em parte, responsável pelos cenários mais grotescos de manutenção da vida que se pode assistir em qualquer unidade de terapia intensiva, as modernas *catedrais do sofrimento humano*, como diz Pessini. Sloterdijk complementa: “O médico toma o partido do corpo vivente contra o cadáver. Como os corpos viventes são a fonte de todo poder, aquele que salva o corpo torna-se um homem de poder”. O “cinismo médico” nada mais é do que um pseudo poder sobre a vida e morte do corpo. Partidário “absoluto” da vida do corpo e associado ao poder sobre ela, aí está preparada a cena para entrada do “cinismo médico”.

E sob a regência de uma *teoria* embasada na ciência moderna e seus pressupostos, e assentada na intensificação do uso de tecnologias e seu conseqüente determinismo, sobre a arte e prática médicas, o poder médico encontrou as condições ideais para o triunfo deste *cinismo*. O distanciamento *sujeito-objeto*, que a ciência determina em seu método, imposto na relação médico-doente, assegura ainda mais este *cinismo*, sobre uma relação que não poderia jamais deixar de ser essencialmente humana, “Eu-Tu”, mas que se faz degenerada sob a forma “Eu-Iso”, tão bem caracterizada pelo filósofo Martin Buber em seu livro *Eu e Tu*.

A fim de reafirmar seu poder sobre a vida, mais e mais espessura tecnológica se introduz nesta abertura onde médico-doença-paciente se dão, cristalizando uma crise já anunciada desde há muito, mas com vigor sempre crescente na medida em que esta relação se faz cada vez mais assimétrica e, por que não, mais inumana, intensificando seu caráter *sujeito-objeto*, “Eu-Iso”. Quais caminhos tomar neste cenário? Como podemos enfrentar este desvario? Eis algumas questões, prementes, dignas de se pensar...

IMPACTOS SOCIOECONÔMICOS, DEMOGRÁFICOS E COMPORTAMENTAIS NA APTIDÃO FÍSICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

SOCIOECONOMIC, DEMOGRAPHIC AND BEHAVIORAL IMPACTS IN PHYSICAL FITNESS CHILDREN AND ADOLESCENTS

Manuely Gonçalves Tavares¹

1. Discente do curso de Medicina do Unifeso

Flávio Morgado²

2. Docente do curso

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, a obesidade tem se apresentado como uma epidemia global na população jovem, sendo considerada uma importante preocupação em saúde pública devido, principalmente, às comorbidades associadas. Esta doença geralmente está associada à redução dos níveis de aptidão física relacionada à saúde (AFRS), dentre eles da capacidade cardiorrespiratória, que por sua vez pode contribuir para o aumento do risco de doenças cardiometabólicas.

Objetivos: Relacionar a baixa aptidão física juntamente com fatores sociodemográficos no âmbito da atividade física de crianças e adolescentes para analisar perspectivas futuras quanto ao risco de doenças crônicas e, a partir desses dados, abrir a possibilidade de novos estudos e estratégias para prática de atividade física com intuito de melhorar a qualidade de vida dessa população.

Métodos: Foi realizada uma revisão de literatura nas principais bases de dados da internet para embasamento da discussão acerca do impacto de diversos

fatores, tanto ambientais como individuais, na aptidão física de jovens e, conseqüentemente, na sua qualidade de vida.

Resultados: A partir da pesquisa realizada percebeu-se que existe uma enorme quantidade de fatores sociodemográficos e comportamentais que implicam na aptidão física de jovens. Fatores como idade, sexo, maturação sexual, adiposidade, estilo de vida dos pais, estado nutricional, comportamento sedentário estão relacionados a uma baixa aptidão física em crianças e adolescentes, tendo uma implicação direta na qualidade de vida desses indivíduos.

Conclusões: Apesar dos estudos apresentados obter resultados semelhantes, não é possível fazer uma análise direta entre a aptidão física e níveis de atividade física, sendo necessários mais estudos que se baseiem numa padronização e individualização das populações a serem estudadas, para assim determinar estratégias para melhora de performance física entre os adolescentes, melhorando sua qualidade de vida como um todo.

Descritores: Aptidão física; Aptidão cardiorrespiratória; Crianças; Adolescentes.

ABSTRACT

Background: In recent years, obesity has presented itself as a global epidemic in the young population, being considered an important concern in public health due, mainly, to the associated comorbidities. This disease is usually associated with reduced levels of health related physical fitness (AFRS), including cardiorespiratory fitness, which in turn may contribute to an increased risk of cardiometabolic diseases.

Aims: Relate the low physical fitness together with sociodemographic factors in the physical activity level of children and adolescents to analyze future perspectives regarding the risk of chronic diseases and, from these data, open the possibility of new studies and strategies to practice physical activity with intent to improve the quality of life of this population.

Methods: A literature review was carried out in the main internet databases, to support the discussion about the impact of various factors, both environmental and individual, on the physical fitness of young people and, consequently, their quality of life.

Results: From the research carried out, it was noticed that there is an enormous amount of sociodemographic and behavioral factors that imply in the physical fitness of young people. Factors such as age, sex, sexual maturation, adiposity, parents' lifestyle, nutritional status, sedentary behavior are related to low physical fitness in children and adolescents.

Conclusions: Although the studies presented have similar results, it is not possible to make a direct analysis between the physical fitness and physical activity levels, being necessary more studies that are based on a standardization and individualization of the populations to be studied, in order to determine strategies for performance improvement among adolescents, improving their quality of life as a whole.

Keywords: Physical fitness; Cardiorespiratory fitness; Children; Adolescents.

INTRODUÇÃO

A atividade física faz parte da vida das pessoas desde os primórdios. No entanto, com as mudanças evolutivas na história da humanidade foi possível observar que cada vez menos atividades físicas estão sendo praticadas, tanto em crianças quanto em adultos.^{1,2}

É possível ver que no mundo atual, com o aumento da insegurança e diminuição dos espaços abertos públicos em grandes centros ajudaram na diminuição da atividade física pela população. Isso acaba privilegiando indiretamente a prática de atividades sedentárias. A gravidade da obesidade em indivíduos mais jovens provavelmente aumentará a incidência de doenças em todo o mundo. Em uma pesquisa realizada em 2015 em 12 países mostrou que, no Brasil, 29% dos meninos e 15% das meninas estavam obesos, revelando ainda que 22% dos adolescentes estão classificados com excesso de peso/obesidade, dos quais 4,7% das meninas e 9,4% dos meninos encontravam-se obesos.³

Tendo em vista esses dados é importante que cada vez mais sejam estimuladas entre crianças e adolescentes a prática de exercícios físicos visando o bem-estar presente e futuro desses indivíduos. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar de 2009, realizada com estudantes do Ensino Fundamental de escolas públicas e privadas do Brasil, mostraram que 56,9% dos adolescentes não atenderam às recomendações para a prática de atividade física⁴. O exercício físico pode reduzir os riscos cardiovasculares para mitigar e melhorar os efeitos metabólicos da dislipidemia, diabetes e obesidade⁵. Além disso, aumenta a atividade enzimática da lipase lipoproteica, catabolismo de triglicerídeos e proporciona o aumento de HDL⁶.

Dessa forma, inúmeras estratégias têm sido desenvolvidas com o objetivo de avaliar o desenvolvimento da aptidão física e de suas tendências. Esses estudos têm revelado que, apesar de os jovens em idade escolar raramente apresentarem disfunções orgânicas, aderência a um estilo de vida mais ativo fisicamente para o desenvolvimento e/ou manutenção do nível de aptidão física tem deixado a desejar. Aliados ao aumento do sedentarismo populacional de crianças e adolescentes em fase escolar, tem chamado a atenção de profissionais de diferentes áreas de conhecimento e intervenção. Nesse contexto, parece haver reconhecimento de que para a melhoria da aptidão física, com seu consequente benefício à saúde, deve-se considerar certos antecedentes como, por exemplo, condição física pregressa e comportamentos relativos à idade e ao sexo.⁷

Baseando-se nesse contexto, o presente trabalho busca estudar os diversos fatores implicados à uma melhor aptidão física de crianças e jovens, a fim de estimular a melhora dos padrões citados, bem como ressaltar a importância da prática de atividades para essa população.

OBJETIVOS

O objetivo geral do estudo foi buscar evidências científicas que possam avaliar a aptidão física de crianças e adolescentes, como objetivo de direcionar os jovens para práticas esportivas a fim de diminuir os riscos de doenças cardiovasculares no futuro, bem como implicar a formação de futuros atletas baseado na qualidade de vida e saúde dessa população.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica relacionando aptidão física e seu impacto na saúde de crianças e adolescentes e seus fatores associados. A coleta de dados foi realizada em pesquisa nos mecanismos de busca online PubMed, BVS – Biblioteca Virtual em Saúde para artigos contendo os descritores “aptidão cardiorrespiratória”, “aptidão física”, “criança” e “adolescentes” publicados nos últimos 15 anos.

Foram encontrados 32 artigos, dos quais selecionou-se 16 textos, usando como critério de inclusão os artigos que apresentavam correlação com fatores associados a baixa aptidão física e atividade física no resumo. O quadro sinóptico exibido na Tabela 1 resume a relevância dos artigos selecionados.

Autor	Ano	Relevância
Minatto	2015	Fatores de baixa aptidão cardiorrespiratória
Pereira	2016	Baixa aptidão física
Silva	2015	Baixa aptidão física
Oliveira	2012	Exercício físico e baixa aptidão física
Bianchini	2012	Intervenção multiprofissional
Rodrigues	2007	Risco cardiovascular e aptidão cardiorrespiratória
Pelegri	2009	Comportamento sedentário
Petroski	2009	Estilo de vida

RESULTADOS

Segundo a ACMS (American College of Sports Medicine)⁸, a avaliação da Aptidão Física Relacionada à Saúde (ApFRS) consiste na análise de cinco componentes:

1. **Composição corporal:** baseia-se na quantidade relativa de músculo, gordura, ossos e outras partes vitais do corpo;
2. **Força muscular:** habilidade do músculo de vencer uma resistência;
3. **Resistência muscular:** capacidade que o músculo possui de continuar a trabalhar sem se fadigar;
4. **Flexibilidade:** determinada pela amplitude máxima de movimento em uma articulação;
5. **Aptidão cardiorrespiratória:** definida pela capacidade dos sistemas cardiovascular e respiratório de fornecer oxigênio para o indivíduo para que ele realize uma atividade física sustentada.

Identificar fatores associados à baixa ApFRS pode fornecer informações para que se estabeleçam estratégias específicas para jovens atingirem níveis melhores de saúde e de aptidão física. Uma série de estudos tem se preocupado em associar tais fatores, como sexo, idade, nível de escolaridade dos

pais, grau de maturação sexual, peso corporal, estatura, hábitos alimentares, atividade física, nível socioeconômico, comportamento sedentário, entre outros^{9,10,11,12}.

Minatto e colaboradores efetuaram um estudo transversal realizado em Minas Gerais que verificou associações de aptidão cardiorrespiratória com dados sociodemográficos e estado nutricional de adolescentes⁹. Observou-se baixa aptidão cardiorrespiratória em 35,3% dos meninos e 35,5% das meninas, associando-a para ambos os sexos tanto à área domiciliar urbana como ao nível econômico elevado, e ao estado nutricional dos adolescentes do sexo masculino. Meninos residentes na área urbana tiveram probabilidade 79% maior de apresentar baixos níveis de aptidão cardiorrespiratória comparado àqueles residentes na área rural. Além disso, aqueles pertencentes ao estrato econômico intermediário (RP=0,54; IC95%=0,31-0,93) e baixo (RP=0,46; IC95%=0,22-0,98) apresentaram menor probabilidade de ter índices inadequados de aptidão cardiorrespiratória quando comparados ao estrato econômico alto. Esses resultados apresentaram conclusões semelhantes a estudo mais ampliado realizado por Pereira e Bergmann em Uruguaiana, RS, com 1445 jovens entre 10 e 17 anos avaliados quanto à aptidão física e a critérios sociodemográficos e comportamentais.¹⁰ Todas as variáveis foram avaliadas com base em três parâmetros para aptidão física (força/resistência muscular e flexibilidade). Excetuando-se o uso de tabaco, todas as variáveis apresentaram associação relevante ($p < 0,05$) com aptidão cardiorrespiratória baixa. Além de evidenciar que adolescentes advindos de famílias com poder aquisitivo maior e com pais com maior escolaridade apresentarem mais chances de não atenderem às recomendações para a aptidão cardiorrespiratória, o presente estudo mostra que desses jovens que não atingiram níveis satisfatórios de aptidão física, 77,6% praticam atividade física orientada no máximo uma vez por semana, além da educação física na escola.

Outro estudo epidemiológico transversal, efetuado por Silva e colaboradores, coletou variáveis sócio-demográficas, antropométricas, maturação sexual, atividade física, comportamento sedentário e hábitos alimentares¹¹. Observou-se que 31,5% dos adolescentes apresentavam baixos níveis de aptidão aeróbia, sendo esta maior nos rapazes (49,2%) do que nas moças (20,6%). Ademais, moças com comportamento sedentário, excesso de peso e adiposidade corporal alta foram os grupos com maior chance de inadequação na resistência aeróbia. No sexo masculino, os grupos com maior chance de inadequação na aptidão aeróbia foram aqueles cujos pais estudaram mais de oito anos, pouco ativos fisicamente e os que tinham alimentação inadequada e excesso de adiposidade corporal ($p < 0,05$).

Esses dados podem corroborar outro estudo efetuado por Oliveira e colaboradores com intuito de buscar fatores sociodemográficos e de aptidão física associados aos baixos níveis de atividade física em adolescentes de Criciúma, Santa Catarina, Brasil. Foi realizado um estudo transversal com amostra probabilística de 1.081 adolescentes, fazendo relação de baixa aptidão aeróbica com diversas variáveis independentes, 63% dos meninos tinham nível baixo de atividade física e moças de nível econômico médio e alto, na faixa etária de 10 a 12 anos apresentaram maiores probabilidades de serem pouco ativas fisicamente¹².

Outros estudos relacionaram a prática de atividade física a um melhor perfil de aptidão física¹³. Dentre eles, Bianchini e colaboradores tiveram como objetivo verificar as diferenças entre as respostas de 163 adolescentes, meninos e meninas, entre 10 e 18 anos, a um programa multiprofissional de tratamento da obesidade na aptidão física relacionada à saúde¹³. Foram avaliados parâmetros antropométricos, composição corporal, flexibilidade, força e resistência abdominal e aptidão cardiorrespiratória antes e após 16 semanas de intervenção multiprofissional, com a participação de profissionais de educação física, nutrição, psicologia e pediatria. O foco principal foi o incentivo a mudanças nos hábitos alimentares e de atividade física que pudessem promover alterações positivas nos parâmetros analisados.

Após a intervenção, tanto as meninas quanto os meninos apresentaram melhoras significativas nas variáveis IMC (de 29,2 para 28,8), circunferência de cintura (de 91,5 para 89,2) e quadril (105,5 para 103,0), massa gorda relativa e absoluta, massa magra (37,1 para 41,1), flexibilidade (19,0 para 22,5 cm), força/resistência abdominal e aptidão cardiorrespiratória, porém com resultados mais expressivos para as meninas sobre a circunferência de cintura (87,3 para 86 cm), gordura corporal (de 36 para 34 kg), VO_{2max} (23 para 25,7 mL/Kg/min) e força/resistência abdominal.

Petroski e Pelegrini ainda associaram o estilo de vida dos pais e a composição corporal de seus filhos¹⁴ analisando 40 adolescentes e seus pais, sendo esses adolescentes divididos em dois grupos, um com percentil de gordura abaixo de 11% e o outro grupo com percentil de gordura acima de 20%. Os resultados obtidos foram: 55% dos filhos com baixo percentil de gordura tinham pais com estilo de vida considerado ótimo/muito bom, enquanto que mães com estilo de vida considerado ótimo apresentavam filhos com maior percentil de gordura. É importante ressaltar que o presente estudo demonstra curiosamente que filhos com baixo percentil de gordura apresentam-se mais ativos fisicamente e discute que adolescentes com pelo menos um dos pais acima do peso apresentaram cerca de 50% a mais de risco de sobrepeso e obesidade ($p<0,05$).

DISCUSSÃO

Os estudos que avaliaram fatores para baixa aptidão física realizaram análises por diferentes parâmetros, apesar de apresentarem resultados semelhantes em relação à listagem dos fatores que determinam a baixa aptidão física entre os jovens.

Os estudos que investigaram as variáveis sexo, idade, sobrepeso, percepção de atividade física, atividade física semanal moderada ou vigorosa, participação nas aulas de Educação Física e comportamento sedentário apresentaram associação significativa com a aptidão cardiorrespiratória (todos com $p<0,05$).

Os resultados apresentados podem corroborar estudos onde associam baixos níveis de aptidão cardiorrespiratória ao desenvolvimento precoce de doenças crônicas não transmissíveis, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus tipo 2 e a hipercolesterolemia na adolescência¹⁵, que por sua vez aumentam o risco cardiovascular.

De todas as variáveis, sexo e idade mostraram íntima relação com o comportamento sedentário.¹⁶ Já foi descrito na literatura que níveis de atividade física tendem a reduzir com o passar da idade, sendo as mulheres mais propensas a hábitos sedentários.¹⁰

É possível perceber que quase todos os estudos se concentram na região sudeste e sul do país, tornando-se um fator importante visto que vivemos em um país com dimensões continentais, com fatores socioculturais em diferentes regiões. Além disso, os estudos têm algumas fragilidades quanto à variedade de formas de análises para correlacionar os fatores apresentados, o que pode deixar abertas diferentes interpretações. Além disso, o estudo que mostrou uma intervenção multiprofissional efetiva teve uma pequena amostra avaliada, reforçando a necessidade de mais estudos nessa área.

CONCLUSÃO

A análise desses resultados deve ser feita com cautela, visto que os parâmetros analisados em cada artigo foram diferentes. Apesar de exibirem resultados semelhantes, é importante ressaltar que não é possível estabelecer uma relação direta entre aptidão física e nível de atividade esportiva, necessitando de mais estudos para tal objetivo. A maioria dos artigos apenas traçam um perfil de jovens que apresentam uma tendência a praticar menos atividade física. Essa conclusão é importante visto que existem estudos relacionando isso a um aumento no risco cardiovascular. Logo essa revisão pode abrir discussões a mais estudos que visem a individualização do perfil de jovens baseada na realidade vivida por eles, para que assim se aplique maneiras mais eficientes de trabalhar a aptidão física dos mesmos e, conseqüentemente, minimizando de modo mais eficiente risco de doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

1. Pereira ES, Moreira OC, Surian I, Brito DS, Matos DGD. Health-Related Physical Fitness among children in small city in the interior of Brazil. *Rev Educ Fís/UEM* 2014; 25 (3)459–68
2. Owen CG, Nightingale CM, Rudnicka AR, Sattar N, Cook DG, Ekelund U. Physical activity, obesity and cardiometabolic risk factors in 9- to 10-yearold UK children of white European, South Asian and black African-Caribbean origin: The Child Heart and Health Study in England (CHASE). *Diabetologia* 2010; 53 (8):1620–30.
3. Katzmarzyk PT, Barreira TV, Broyles ST, Champagne CM, Chaput JP, Fogelholm M, et al. Relationship between lifestyle behaviors and obesity in children ages 9-11: results from a 12-country study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23:1696-702.
4. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa nacional de saúde do escolar 2009. Rio de Janeiro, 2009
5. Armstrong N. Aptidão aeróbica de crianças e adolescentes. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre, v. 82, n. 6, p. 406-408, Dec.2006. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572006000800002&lng=en&nrm=iso>.access on26June2018.<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1571>.
6. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica*. 2005;15 (3):203-7.
7. Guedes DP. Crescimento e desenvolvimento aplicado à educação física e ao esporte. *Ver Bras Educ Fís Esporte*. 2011; 25:127-40

8. ACSM. Manual do ACSM para teste de esforço e prescrição do exercício. 7ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007
9. Minatto, G. Aptidão cardiorrespiratória, indicadores sociodemográficos e estado nutricional em adolescentes. Rev Bras Med Esporte, São Paulo ,v. 21, n. 1, p. 12-16, Feb. 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151786922015000100012&lng=en&nrm=iso>. access on 26 June 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1517-86922015210101385>.
10. Pereira TA, Bergmann MLA, Bergmann GG. FATORES ASSOCIADOS À BAIXA APTIDÃO FÍSICA DE ADOLESCENTES. Rev Bras Med Esporte, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 176-181, June 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922016000300176&lng=en&nrm=iso>. access on 30 May 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220162203144162>.
11. Silva DAS. Low aerobic fitness in Brazilian adolescents. Rev Bras Med Esporte, São Paulo v. 21, n. 2, p. 94-98, Apr. 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922015000200094&lng=en&nrm=iso>. access on 02 June 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220152102144547>
12. Oliveira G. Fatores sociodemográficos e de aptidão física associados a baixos níveis de atividade física em adolescentes de uma cidade do Sul do Brasil. Rev. educ. fis. UEM, Maringá v. 23, n. 4, p. 635-645, Dec. 2012 Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-30832012000400013&lng=en&nrm=iso>. access on 02 June 2018. <http://dx.doi.org/10.4025/reveducfis.v23.4.17510>.
13. Bianchini JAA. Intervenção multiprofissional melhora a aptidão física relacionada à saúde de adolescentes com maior efeito sobre as meninas em comparação aos meninos. Rev. bras. educ. fis. esporte, São Paulo ,v. 30, n. 4, p. 1051-1059, Dec. 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180755092016000401051&lng=en&nrm=iso>. access on 26 June 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1807-55092016000401051>
14. Petroski EL, Pelegriani A. Associação entre o estilo de vida dos pais e a composição corporal dos filhos adolescentes. Revista paulista de pediatria, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 48-52, 2009
15. Rodrigues AN. The association between cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk in adolescents. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre ,v. 83, n. 5, p. 429-435, Oct. 2007. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572007000600006&lng=en&nrm=iso>. access on 26 June 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572007000600006>.
16. Pelegriani A, Petroski EL. Inatividade física e sua associação com estado nutricional, insatisfação com a imagem corporal e comportamentos sedentários em adolescentes de escolas públicas. Revista paulista de pediatria, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 366-373, 2009.

A “CRISE DE REPRODUTIBILIDADE” COMO AGENTE DE MUDANÇA DO PARADIGMA DA PESQUISA PRÉ-CLÍNICA

*THE "REPRODUCTIVITY CRISIS" AS A
CHANGE IN THE PRE-CLINICAL RESEARCH
PARADIGM.*

Marcel Vasconcellos¹

¹Professor de Pesquisa Experimental da
Faculdade de Medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de US\$ 28 bilhões são gastos por ano em pesquisas não reproduzíveis. O custo para a indústria biofarmacêutica na reprodução e validação de novos fármacos em estudos acadêmicos, geram gastos que variam entre US\$ 500,000 a US\$ 2 milhões e cerca de 3 a 24 meses de trabalho. A baixa reprodutibilidade dos estudos pré-clínicos abala a confiança pública, os próprios pesquisadores, e agentes financiadores de instituições de pesquisa. Em 2016, 90% dos 1.576 cientistas entrevistados, concordaram que havia uma crise “leve” ou “significativa” na pesquisa pré-clínica. Setenta por cento dos respondentes afirmaram não ter conseguido reproduzir o experimento de outros cientistas, e 52% não conseguiram reproduzir seus próprios experimentos. Neste cenário, a Fundação John Arnold financiou uma bolsa fundadora para o Centro de Inovação de Meta-Pesquisa (METRICS) na Universidade de Stanford, com objetivo de gerar evidências para o fortalecimento da pesquisa.

Objetivos: Proceder a uma análise crítica da “crise de reprodutibilidade”, quanto às suas origens, significado e desdobramentos.

Métodos: Realizou-se uma análise das publicações indexadas na base dados MEDLINE, nos últimos dez

anos, associando os seguintes descritores na língua inglesa: “*reproducibility crisis*”.

Resultados: Do total de 111 publicações, obtiveram-se 18 publicações, validadas pela correlação com o tema.

Conclusões: Embora os desafios para a ciência reprodutível sejam de natureza sistêmica e cultural, a atual “crise da reprodutibilidade” deve ser encarada como uma oportunidade de mudar o paradigma da pesquisa pré-clínica.

Descritores: Reprodutibilidade dos resultados; Diretrizes; Pesquisa médica translacional.

ABSTRACT

Background: In the United States, about \$ 28 billion is spent annually on non-reproducible research. The cost to the biopharmaceutical industry of the reproduction and validation of new drugs in academic studies generates expenditures ranging from \$ 500,000 to \$ 2 million and about 3 to 24 months of work. The low reproducibility of preclinical studies undermines public confidence, the researchers themselves, and funding agents of research institutions. By 2016, 90% of the 1,576 scientists interviewed agreed that there was a "mild" or "significant" crisis in preclinical research. Seventy percent of the respondents stated that they could not replicate the experiment of other scientists, and 52% failed to replicate their own experiments. In this scenario, the John Arnold Foundation funded a founding grant to the Meta-Research Innovation Center (METRICS) at Stanford University, to generate evidence for the strength of the research.

Aims: To carry out a critical analysis of the "crisis of reproducibility" as to its origins, meaning and unfolding.

Methods: An analysis of publications indexed in the MEDLINE database over the last 10 years was carried out, associating the following descriptors in English: "reproducibility crisis".

Results: Of the total of 111 publications, 18 publications were obtained, validated by correlation with the theme.

Conclusions: While the challenges to reproducible science are systemic and cultural in nature, the current "crisis of reproducibility" should be seen as an opportunity to change the paradigm of preclinical research.

Keywords: Reproducibility of results; Guidelines; Translational medical research.

INTRODUÇÃO

Nos Estados Unidos da América (EUA), US\$ 28 bilhões são gastos por ano em pesquisas não reproduzíveis. O custo para a indústria biofarmacêutica na reprodução e validação de novos medicamentos em estudos acadêmicos, geram gastos entre US\$ 500,000 a US\$ 2 milhões, e cerca de 3 a 24 meses de trabalho^{1,2}.

A baixa reprodutibilidade na pesquisa pré-clínica, tem o potencial de abalar a confiança pública, os próprios pesquisadores e os financiadores de instituições de pesquisa³.

A noção de uma crise de reprodutibilidade científica se iniciou em 2005 a partir da publicação do artigo de Ioannidis, “Por que a maioria das descobertas de pesquisas publicadas é falsa”⁴.

A ampla repercussão do trabalho, levou Prinz e cols. (2011), a descobrirem que quase dois terços dos projetos de validação realizados na Bayer Health Care na Alemanha de 2007 a 2010, mostraram inconsistências nos resultados e que apenas 25% dos estudos pré-clínicos publicados poderiam ser validados⁵.

Em 2008, uma meta-análise identificou efeitos superestimados em modelos experimentais de acidente vascular encefálico, em estudos com baixo padrão de qualidade, sugerindo um potencial mais promissor aos fármacos testados⁶.

A baixa reprodutibilidade também é historicamente associada à má conduta científica. Embora em menor grau, cerca de 2% dos cientistas admitiram ter falsificado os estudos pelo menos uma vez e 14% admitiram conhecer pessoalmente alguém que o fez⁷.

Begley & Ellis (2012), pesquisadores da empresa de biotecnologia Amgen (Applied Molecular Genetics Inc.[®], Thousand Oaks, Califórnia, EUA), após contatar os autores de 53 estudos pré-clínicos “de referência” em fármacos oncológicos, promoveram a discussão das discrepâncias encontradas replicando os experimentos sob a direção dos autores originais. Apenas seis (11%) dos estudos pré-clínicos foram reproduzidos com sucesso⁸.

Em 2013, um projeto de US\$ 2 milhões, financiado pela Fundação Laura e John Arnold (LJAF), em Houston, Texas, tinha como objetivo inicial reproduzir as principais descobertas em 50 artigos sobre o câncer publicados em revistas de alto impacto, determinando sua solidez. Após um início de muitas controvérsias, o projeto foi reduzido para 29 artigos por restrições orçamentárias.

A LJAF, também financiou com uma bolsa fundadora em 2014, o Centro de Inovação de Meta-Pesquisa em Stanford (METRICS) na Universidade de Stanford, dirigido por John Ioannidis e Steven Goodman, com o objetivo de realizar auditorias da reprodutibilidade e qualidade da literatura científica, destacar problemas e identificar as melhores práticas na melhoria dos padrões em periódicos, sociedades profissionais e financiadores além do desenvolvimento de ferramentas para facilitar aos pesquisadores o pré-registro de seu trabalho e compartilhamento de dados⁹.

Em 2016, Baker, num estudo multicêntrico publicado na *Nature*, relatou que 90% dos 1.576 cientistas de 41 países entrevistados, concordaram que havia uma crise “leve” ou “significativa” na

pesquisa pré-clínica. Setenta por cento dos respondentes afirmaram não ter conseguido reproduzir o experimento de outros cientistas, e 52% não conseguiram reproduzir seus próprios experimentos³.

No ano seguinte, um “Manifesto para a ciência reprodutível”, reiterou que os desafios para a ciência reprodutível são sistêmicos e culturais, o que não significam que são inatingíveis. Os pesquisadores defenderam a adoção de medidas como a otimização dos métodos, reprodutibilidade, avaliação e incentivos na ciência¹⁰.

Considerando que os recursos materiais e humanos dispendidos não vêm obtendo o retorno esperado, torna-se necessário elevar os padrões atuais de qualidade e rigor científicos aplicados à pesquisa pré-clínica.

OBJETIVOS

Proceder a uma análise crítica da “crise de reprodutibilidade”, quanto às suas origens, significado e desdobramentos.

MÉTODOS

Realizou-se uma análise crítica das publicações indexadas na base dados MEDLINE, nos últimos dez anos, associando os seguintes descritores na língua inglesa: “*reproducibility crisis*” OR “*replication crisis*” OR “*replicability crisis*”.

RESULTADOS

Do total de 111 publicações, obtiveram-se 18 publicações, cujo resumo, ou acesso completo disponíveis, foram validados pela correlação com o tema.

DISCUSSÃO

Inicialmente vamos considerar que a “crise de reprodutibilidade” seja de fato contemporânea, e não apenas parte de um processo natural e autocorretivo da ciência, a qual se encarregaria de reconciliar com o tempo, os resultados conflitantes¹¹.

Contrapondo a assertiva, a ciência não parece possuir essa natureza autocorretiva, como demonstrada por Begley & Ellis, pesquisadores da Amgen Corporation, uma década após a publicação de 53 estudos pré-clínicos irreproduzíveis¹².

A correção advém de despesas que beiram a casa dos US\$ 2 milhões, e 24 meses de trabalho na reprodução e validação de candidatos a fármacos em estudos acadêmicos^{1,2}.

Fanelli (2018) aduziu que o pessimismo decorrente da crise, vem de um mal-entendido sobre o verdadeiro papel da reprodutibilidade na ciência¹³. Assim, a falha na replicação de um estudo representaria apenas o primeiro passo na investigação científica¹⁴. Ademais, acrescentou Fanelli, historicamente o declínio da qualidade da pesquisa científica sempre se repete, o que torna a narrativa de uma “crise de reprodutibilidade” empiricamente não-sustentada e até mesmo contraproducente¹³.

Mas, então como diferir a crise atual, de um processo contínuo e inerente à própria pesquisa científica? Sabemos que apenas algumas poucas décadas atrás, realizar uma pesquisa de tal porte, como a conduzida por Baker em 41 países com 1.576 cientistas, seria simplesmente inimaginável³.

Desse modo, na opinião do autor, não existe uma “crise de reprodutibilidade atual”, mas tão somente se tornaram evidentes os resultados de um modelo disfuncional de natureza sistêmica e cultural científico. O poder crescente das tecnologias de informação e comunicação, trouxeram apenas à superfície a dimensão desta realidade.

Independente das questões conceituais abordadas, uma questão central e prática, é: quais estudos devem então ser replicados e quais as estratégias de replicação mais eficientes?

Considerando que apenas no banco de dados do MEDLINE, a literatura biomédica possui mais de 26 milhões de citações, a forma como a reprodutibilidade deve ser medida é objeto de um crescente e atual debate entre metodologistas¹⁶.

França & Monserrat (2018), questionaram o fato de que se o primeiro estudo não foi confiável, o que tornaria sua reprodução mais confiável? Os autores alertaram sobre as expectativas irrealistas a respeito da replicação como prova final¹⁷.

No entanto, John Ionnidis reiterou que é preciso abordar os aspectos problemáticos das práticas científicas atuais, identificando soluções eficazes¹⁸.

No sentido construtivo, o Centro de Inovação de Meta-Pesquisa em Stanford (METRICS), tem por objetivo aumentar a eficiência coletiva da pesquisa publicada. A Meta-pesquisa é um empreendimento crescente e global, que se apresenta como disciplina científica em evolução, visando avaliar e melhorar as práticas da pesquisa. A educação e o treinamento de meta-pesquisadores em práticas de pesquisa rigorosas e reproduzíveis serão um componente crítico para a consecução desses objetivos¹⁵.

Por trás do cenário da baixa reprodutibilidade científica, se encontram o uso de métodos estatísticos inadequados, superestimativa e falta da real compreensão do valor-p, viés de publicação, falta de transparência, fraudes, descrições insuficientes dos métodos e variabilidade das condições e protocolos entre laboratórios. Acresce o fato, a pressão por publicar, o baixo investimento na pesquisa básica e a má remuneração de cientistas e bolsistas de programas de pós-graduação, além da cultura dos “resultados positivos”.

Longe dos debates estéreos da existência ou não de uma “crise de reprodutibilidade”, ou de quando a mesma começou, o fortalecimento da credibilidade da pesquisa básica e acadêmica é o melhor caminho pelo qual cientistas, editores, financiadores e revisores, precisam estar comprometidos.

CONCLUSÕES

Embora os desafios para a ciência reproduzível sejam de natureza sistêmica e cultural, projetos como o do Centro de Inovação de Meta-Pesquisa em Stanford (METRICS), tem o potencial de contribuir para a necessária mudança qualitativa da pesquisa básica. Dessa forma, a “crise da reprodutibilidade”

deve ser encarada como uma excelente oportunidade de mudar o paradigma atual da pesquisa pré-clínica.

REFERÊNCIAS

1. Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS. The economics of reproducibility in preclinical research. *PLoS Biol*; 13(6): e1002165. 2015.
2. Pedro-Roig L, Emmerich CH. The reproducibility crisis in preclinical research – lessons to learn from clinical research. *Medical Writing*; 26(4): 28-32. 2017.
3. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature News*; 533: 452–454. 2016.
4. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med*; 2(8): e124. 2005.
5. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: How much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov*; 10: 712. 2011.
6. Macleod MR, van der Worp HB, Sena ES, Howells DW, Dirnagl U, Donnan GA. Evidence for the efficacy of NXY-059 in experimental focal cerebral ischaemia is confounded by study quality. *Stroke*; 39(10): 2824–2829. 2008.
7. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One*; 4(5): e5738. 2009.
8. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature*; 483:531–533. 2012.
9. Baker M, Dolgin E. Cancer reproducibility project releases first results. *Nature* 541: 269–270. 2017.
10. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM, Button KS, Chambers CD, du Sert NP, Simonsohn U, Wagenmakers E-J, Ware JJ, Ioannidis JPA. A manifesto for reproducible science. *Nature Human Behaviour*; 1(0021).2017.
11. Redish AD, Kummerfeld E, Morris RL, Love AC. Opinion: Reproducibility failures are essential to scientific inquiry. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (20): 5042-5046. 2018.
12. Pashler H, Harris CR. Is the Replicability Crisis Overblown? Three Arguments Examined. *Perspectives on Psychological Science*, 7(6), 531–536. 2012.
13. Fanelli D. Opinion: Is science really facing a reproducibility crisis, and do we need it to? *Proc Natl Acad Sci USA*; 115: 2628–2631. 2018.
14. Mullane K, Williams M. Enhancing reproducibility: Failures from reproducibility initiatives underline core challenges. *Biochem Pharmacol*; 138:7–18. 2017.
15. Ioannidis JPA, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLoS Biol*; 13(10): e1002264. 2015.
16. Smaldino PE, McElreath R. The natural selection of bad science. *R. Soc. Open Sci.*; 3: 160384. 2016.
17. França TF, Monserrat JM. Reproducibility crisis in science or unrealistic expectations? *EMBO Rep*. 2018; 19(6): e46008.
18. Ioannidis, J. Why science is not necessarily selfcorrecting. *Perspect. Psychol Sci* 7: 645–654. 2012.

A REALIDADE DA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL ÀS MULHERES HIV-POSITIVO NO BRASIL: UMA REVISÃO LITERÁRIA

EXPERIENCE REPORT OF THE STD / AIDS PROGRAM IN PRENATAL IN BRAZIL

Agnes P. Matta¹
Leandra M. de Souza¹
Fernanda G. F. Z. Correa¹
Douglas A. Costa¹
Lucas de Q. Costa¹
Maria A. de O. Veiga¹

1. Acadêmico do Curso de Medicina do Unifeso

Ana Paula V. S. Esteves²

2. Professor do Curso de Medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A transmissão vertical se tornou, no decorrer dos anos, a principal via de infecção do HIV em crianças. No entanto, foi constatado que o uso de antirretrovirais (ARV) durante a gestação não contempla todas as gestantes soropositivas. A não utilização dos ARV por essas gestantes se reflete diretamente em taxas de transmissão vertical do HIV ainda significativas.

Objetivos: Identificar a adesão ao pré-natal e às terapias antirretrovirais pelas gestantes HIV positivo.

Métodos: Este estudo é uma revisão de literatura na forma integrativa, realizada nas bases de dados eletrônicas, na Biblioteca Virtual em Saúde - BVS.

Resultado: Apesar das inúmeras estratégias de incentivo ao pré-natal, muitas gestantes HIV positivo não aderem de forma adequada ao tratamento com antirretrovirais.

Conclusão: A saúde materno-infantil e a redução das complicações relacionadas a mães portadoras do vírus HIV estão intimamente relacionadas à assistên-

cia pré-natal. É necessário um eficiente acompanhamento também no parto e no puerpério, pois oferecer atenção integral garante um maior cuidado à criança e contribui para melhorar o perfil do quadro dessa infecção na mulher.

Descritores: Gestação; Assistência; Protocolo; Pré-Natal; DST/AIDS.

ABSTRACT

Introduction: Vertical transmission has become, over the years, the main route of HIV infection in children. However, it was verified that the use of antiretroviral drugs during pregnancy does not include all HIV positive pregnant women. The absence of ARV use by these pregnant women is directly reflected in rates of vertical HIV transmission, which are still significant.

Objectives: Identify adherence to prenatal care and antiretroviral therapies by HIV positive pregnant women.

Methods: This study is a literature review in the integrative form, carried out in the electronic databases, in the Virtual Health Library – VHL.

Result: Although there are numerous prenatal care incentive strategies, many HIV positive woman do not adequately adhere to antiretroviral therapy.

Conclusion: Maternal and child health and the reduction of complications related to HIV-infected mothers are closely related to prenatal care. It is necessary an efficient accompaniment also in child birth and in the puerperium, since offering complete care ensures a greater care to the child and contributes to improve the profile of the case of this infection in the woman.

Keywords: Gestation; Assistance; Protocol; Prenatal; DST/AIDS.

INTRODUÇÃO

Em nosso país, de 1980 a junho de 2009, foram notificados 544.846 casos de aids, sendo 356.427 (65,4%) casos no sexo masculino e 188.396 (34,6%) no sexo feminino. Observa-se que a razão de sexo (homem: mulher) no Brasil vem diminuindo ao longo da série histórica, passando de 26,7:1 a proporção masculino/feminino em 1985 para 1,5:1 em 2008¹. A incidência de AIDS mantém-se, ainda, em patamares elevados – em 19,5 casos por 100 mil habitantes – devido à persistência da tendência de crescimento de casos entre as mulheres, o que evidencia sua vulnerabilidade frente à epidemia. A taxa de mortalidade, por sua vez, vem diminuindo, fato que se observa após a introdução da política de acesso universal ao tratamento antirretroviral (TARV), que combina drogas com diferentes formas de ação (HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*)¹.

Em 1994, os resultados de um estudo realizado nos EUA e França, com gestantes HIV positivo, comprovaram que o uso da Zidovudina (AZT) a partir da 14^a semana de gestação, no momento do parto e até a 6^a semana de vida do recém-nascido, reduzia em 67,5% o risco de transmissão perinatal do HIV. Este estudo recebeu o nome de Protocolo 076 do *Aids Clinical Trial Group* (ACTG-076) e significou um avanço no manejo da transmissão vertical².

A transmissão vertical se tornou, no decorrer dos anos, a principal via de infecção do HIV em crianças. A primeira ocorrência de transmissão vertical registrada no Brasil se deu em 1985, no estado de São Paulo, onde foram diagnosticados dois pacientes, que representavam 0,4% do total de casos do período. No ano de 2006, foi responsável por 85,2% dos casos em menores de 13 anos de idade, e em 2007, por 91,4% do total de casos³.

Foi constatado que o uso de antirretrovirais durante a gestação não contempla todas as gestantes soropositivas. A ausência da utilização dos ARV por essas gestantes se reflete diretamente em taxas de transmissão vertical do HIV ainda significativas. A vulnerabilidade das mulheres consiste na deficiência de condições adequadas de realização de pré-natal, que se sustentam em questões culturais, sociais e econômicas⁴.

Acredita-se que os indicadores de HIV nas gestantes podem ser melhorados com a implantação de ações preventivas propostas na Rede Cegonha pelo Governo Federal. Essa proposta, que visa melhorar a qualidade da assistência pré-natal e do nascimento, recomenda, além da disponibilização dos testes rápidos como estratégia de detecção e tratamento precoce do HIV, a oferta universal de terapia antirretroviral para as gestantes durante a gestação e o parto, e pelos conceitos nas primeiras semanas de vida⁵.

OBJETIVOS

Identificar a adesão ao pré-natal e às terapias antirretrovirais pelas gestantes HIV positivo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura na forma integrativa, realizada nas bases de dados eletrônicas, na Biblioteca Virtual em Saúde - BVS do dia: 10/05/2019 a 14/05/2019. Tendo em primeiro momento a realização de consulta quanto aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), chegando aos termos de descritores utilizados: Pré-natal, DST/AIDS, Programa, Gestação.

Para elaboração do estudo percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivo da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos. Como inclusão, foram idealizados os temas de pré-natal e doenças sexualmente transmissíveis, em especial a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. O processo de exclusão corresponde aos artigos com abordagem de outras doenças sexualmente transmissíveis e os textos que não contemplam a realidade brasileira. Gestação sem apresentação da patologia também foi excluída do processo de seleção. Tais artigos selecionados foram lidos em sua íntegra.

DISCUSSÃO

No Brasil, estimam-se aproximadamente 12 mil casos de HIV/AIDS em gestantes a cada ano⁶. Em 1994, foi implementado o Protocolo 076 do Grupo de Ensaio Clínicos em AIDS Pediátrica (PACGT 076)^{7,8,9}, que a partir de resultados satisfatórios na redução da transmissão vertical, passou a ser utilizado no Brasil. Esse protocolo preconizava a profilaxia do recém-nascido filho de mãe HIV positivo com Zidovudina¹⁰. Em 1988, o Ministério da Saúde recomendou a testagem universal para HIV e sífilis durante o pré-natal¹¹, nesse ano a média de consultas de pré-natal foi de três por gestante; entre os anos de 1998 e 1999, o Ministério promoveu várias medidas de incentivo ao pré-natal e melhoria da qualidade da assistência às gestantes. O estímulo maior ocorreu devido à inclusão do acompanhamento pré-natal nas ações básicas que devem ser desenvolvidas pelos municípios para que eles possam receber recursos diretamente do Governo Federal¹²; e em 2000, o Ministério da Saúde recomendou a notificação de todos os casos de gestantes portadoras de HIV/AIDS ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). No mesmo ano foi lançado o Programa de Humanização do Pré-Natal e do Nascimento (PHPN) que continha, entre suas recomendações, o rastreamento da infecção pelo HIV, com a solicitação da sorologia já na primeira consulta de pré-natal¹³.

Apesar da posição de destaque das políticas brasileiras de redução da transmissão materno-infantil do HIV, ainda se observam grandes falhas na implementação dessas medidas no país¹⁴. Por exemplo, dados indicam que a cobertura efetiva da testagem anti-HIV na gestação só ocorre em aproximadamente 50% dos casos, e que os procedimentos preventivos são atendidos de forma completa por apenas 27% das gestantes vivendo com HIV. Ressalta-se que existem grandes desigualdades regionais e sociais no que diz respeito ao acesso às medidas preventivas no Brasil¹⁵. A adesão ao tratamento antirretroviral implica na ingestão de 95% das doses prescritas, o que é considerado necessário para se obter sucesso na redução da carga viral. Contudo, a adesão ao tratamento é um processo dinâmico e

complexo, envolvendo fatores de ordem física, psicológica, social, cultural e comportamental, do qual participam indivíduo, equipe de saúde e sua rede social. Estima-se que a adesão em níveis ideais seja atendida por aproximadamente 65% das pessoas vivendo com HIV.

Em particular, pesquisas com gestantes vivendo com HIV reportam índices de adesão à medicação profilática variando de 34,2% a 75%, sendo 55,2% o índice médio de adesão entre os estudos. A grande variação entre os índices reportados pode estar relacionada a diferenças quanto ao método usado para se avaliar a adesão, que incluíram autorrelatos de adesão, contagem de comprimidos, registros dos pacientes junto às farmácias, e exames de sangue e urina. Estudos brasileiros também encontraram baixos índices de adesão entre gestantes¹⁵.

Um estudo descritivo com abordagem qualitativa onde foi investigada a não adesão das gestantes portadoras do HIV ao tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde durante o pré-natal foi realizado com sete mulheres soropositivas de Porto Alegre que, durante a gestação, não aderiram ao tratamento recomendado. As participantes da entrevista, ao serem questionadas sobre a realização do pré-natal, disseram que não sabiam estar grávidas, assim, procuraram os serviços de saúde tardiamente, evidenciando que não houve planejamento nas gestações¹⁶. Além disso, as participantes relataram ter dificuldade de realizar o pré-natal de alto risco por: questões financeiras para pagar transporte até os serviços de saúde; falta de uma rede de apoio para cuidar dos outros filhos para que ela possa ir até o atendimento; dificuldade de comunicação entre o profissional de saúde com a gestante e o próprio desinteresse.

Outra situação foi a própria negação da doença. Muitas das entrevistadas repudiaram o fato de que a doença pudesse estar presente no ambiente familiar. Também foi constatado que elas tinham poucas informações sobre a doença, sobre o que o vírus poderia causar e o fato de não apresentarem sintomatologia fez com que muitas acreditassem não estarem doentes. O medo da sociedade saber de sua condição faz com elas não mudem de comportamento e não procurem tratamento, principalmente por conta do preconceito. O fato dessas mulheres também saberem que seu parceiro é portador do vírus e mesmo assim não utilizarem preservativo foi uma realidade vista nesse estudo¹⁶.

Em outro estudo realizado em 2003 com agentes comunitárias de saúde do Programa de Saúde da Família de Porto Alegre, elas apontaram em suas falas que a negociação para o uso da camisinha masculina solicitada pela mulher é muito complicada devido à submissão, fraqueza, passividade, dependência e sentimentalismo¹⁷. Essa é uma realidade encontrada nos relacionamentos os quais estão envolvidos esses fatores acima descritos uma vez, que deve haver um determinado consenso entre o casal, no sentido de realizar ou não o uso de preservativo ou outro método contraceptivo¹⁷.

Outro aspecto que se interpõe à adesão ao tratamento envolve as manifestações de efeitos adversos dos medicamentos, não devendo ser um gatilho para se abandonar o tratamento. Deve-se, portanto orientar a gestante soropositiva, a fim de minimizar a transmissão vertical e advertir a possíveis complicações, como náusea, vômito, diarreia, cefaleia, sonolência e falta concentração, *rash* cutâneo, reações alérgicas, além de anemia e alterações hepáticas, que podem variar dependendo do esquema

terapêutico adotado. Entretanto, foi concluído que mesmo podendo causar as condições citadas anteriormente, o risco-benefício continua muito superior se comparado com gestações que não adotaram o esquema terapêutico para prevenção da transmissão vertical do HIV¹⁸. Uma adesão ótima em gestantes ainda está longe de ser atingida de modo adequado, o que é muito preocupante, uma vez que esta população já é foco de grande atenção das políticas de saúde brasileiras. A situação se torna ainda mais crítica diante de achados de outros estudos indicando uma forte tendência à diminuição da adesão após o parto¹⁹.

Diante de tais constatações, reforça-se a necessidade de estabelecer estratégias de atendimento que ampliem a adesão aos ARV na gestação, sendo este um momento privilegiado para estimular a continuidade do autocuidado após o nascimento do bebê. Assim, considera-se que o acesso universal aos ARV em conjunto com uma assistência emocional adequada às mães vivendo com HIV possibilitariam uma maior qualidade de vida a elas, repercutindo também no desenvolvimento dos seus filhos²⁰.

CONCLUSÃO

Apesar da garantia de distribuição dos antirretrovirais no Brasil, ainda é grande a proporção de gestantes soropositivas que não aderem a ações profiláticas que visam minimizar a transmissão vertical no pré-natal e durante o parto. Grande parte dessas mulheres não têm acesso ao teste de HIV, por sua condição social, pela falha do sistema de saúde local, ou por aspectos emocionais devido ao preconceito e estigma que a patologia apresenta na sociedade.

Algumas gestantes descobrem a gravidez tardiamente, e outras não realizam o número mínimo de consultas preconizadas pelo Ministério da Saúde, o que dificulta a redução da carga viral, favorecendo a transmissão vertical. Nesse sentido, os achados do presente estudo apontam que o início precoce do pré-natal e o fortalecimento da rede de apoio social, especialmente o apoio emocional, é crucial para a promoção da adesão ao tratamento entre gestantes.

REFERÊNCIAS

1. Cunha ARC, Lima AV, Sousa AIA, Muricy CL, Rezende ELLF, Santos EL et al. Boletim Epidemiológico AIDS e DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *New England Journal of Medicine*; 1994.
3. Kind C, Rudin C, Siegrist CA, Wyler CA, Biedermann K, Lauper U, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. *Aids*; 1998.
4. Vilarinho LM, Nogueira LT, Nagahama EEI. Avaliação da qualidade da atenção à saúde de adolescentes no pré-natal e puerpério. Escola Anna Nery; 2012.
5. Lopes ACMU, Araújo MAL, Vasconcelos LDPG, Uchoa FSV, Rocha HP, Santos JR. Implantação dos testes rápidos para sífilis e HIV na rotina do pré-natal em Fortaleza - Ceará. *Revista Brasileira de Enfermagem*; 2016.
6. Langendorf TF, Padoin SMM, Paula CC, Souza IMO, Aldrighi JD. Profilaxia da transmissão vertical

do HIV: cuidado e adesão desvelados por casais. *Revista Brasileira de Enfermagem*; 2016.

7. Parras AP, Leocádio E, Schirmer J, Formiga Filho JFN, Fajardo ML, Costa Neto MM et al. *Assistência Pré-natal: Manual Técnico*. 3rd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.

8. Correia LOS, Padilha BM, Vasconcelos SML. Métodos para avaliar a completitude dos dados dos sistemas de informação em saúde do Brasil: uma revisão sistemática. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*; 2014.

9. Coeli MC, Pinheiro RS, Carvalho MS. Nem melhor nem pior, apenas diferente. *Cadernos de Saúde Pública*; 2014.

10. Abrams EJ, Landon M. Can we achieve an AIDS-free generation? Perspectives on the Global Campaign to eliminate new pediatric HIV infections. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*; 2013.

11. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, Cavichioli F, Polydoro M, Milanez H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reproductive Health*; 2018.

12. Dolto F. *Sexualidade feminina*. 3a ed. São Paulo: Martins Fontes; 1996.

13. Meirelles MQB, Lopes AKB, Lima KC. Vigilância Epidemiológica de HIV/AIDS em gestantes: uma avaliação acerca da qualidade da informação disponível. *Revista Panamericana de Salud Pública*; 2016.

14. Brito A M., Sousa JL, Luna CF, Dourado I. Tendência da transmissão vertical de Aids após terapia anti- retroviral no Brasil. *Revista de Saúde Pública*; 2006

15. Souza PRB, Szwarcwald CL, Barbosa A, Carvalho MF, Castilho EA. Infecção pelo HIV durante a gestação: Estudo-Sentinela Parturiente, Brasil, 2002. *Revista de Saúde Pública*; 2004.

16. Barbosa RHS. *Mulheres, reprodução e AIDS: as tramas da ideologia na assistência à saúde de gestantes HIV+*. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado em Saúde Pública] - Fundação Oswaldo Cruz; 2001.

17. Preussler GMI, Eidt OR. Vivenciando as adversidades do binômio gestação e HIV/AIDS. *Revista Gaúcha de Enfermagem*; 2007.

18. Cechim P, Perdomini F, Quaresma L. Gestantes HIV positivas e sua não-adesão à profilaxia no pré-natal. *Revista Brasileira de Enfermagem*; 2007.

19. Bardeguéz AD, Lindsey JC, Shannon M., Tuomala RE, Cohn SE, Smith E. Adherence to antiretrovirals among US women during and after pregnancy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*; 2008.

20. Faria ER, Carvalho TF, Lopes RS, Piccinini CA, Gonçalves TR, Santos BR. Gestação e HIV: Preditores da Adesão ao Tratamento no Contexto do Pré-natal. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*; 2

APRENDIZADO EM ELETROCARDIOGRA- FIA ENTRE ALUNOS DA UNIFESO

*ELECTROCARDIOGRAPHIC LEARNING BY
STUDENTS OF UNIFESO*

Ana Carolina Moraes¹

1. Acadêmico do Curso de Medicina do Unifeso

Carlos P. Nunes²

*2. Professor do Curso de Medicina do Unifeso
tccmed@unifeso.edu.br*

RESUMO

Introdução: O eletrocardiograma é uma das mais importantes ferramentas de diagnóstico e de estabelecimento de condutas para doenças cardiovasculares. Sendo esperado e exigido que todos os médicos, independente de sua especialidade, tenham habilidade e acurácia na interpretação deste exame.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo avaliar a capacidade dos alunos do oitavo período de Medicina do Unifeso de ler e interpretar eletrocardiografias.

Métodos: A avaliação foi realizada através de questionário aplicado aos estudantes cursando o oitavo período de Medicina no Unifeso.

Resultados: Os alunos do Unifeso demonstraram uma baixa capacidade em ler e interpretar eletrocardiografias, bem como em identificar parâmetros básicos em um eletrocardiograma. A maioria dos estudantes aponta o Unifeso como fonte exclusiva de conhecimento.

Descritores: Eletrocardiografia; Estudantes de Medicina; Aprendizagem.

ABSTRACT

Background: The electrocardiogram is one of the most important tools for diagnosis and establishment of conducts for cardiovascular diseases. It is expected and required that all physicians, regardless of their specialty, have skill and accuracy in interpreting this exam.

Aims: This study aims to evaluate the ability of the students of the eighth medical period of Unifeso to read and interpret electrocardiographs.

Methods: The evaluation was performed through a questionnaire applied to students attending the eighth medical period at Unifeso.

Results: Unifeso students demonstrated a poor ability to read and interpret electrocardiograms as well as to identify basic parameters on an electrocardiogram. Most students point to Unifeso as an exclusive source of knowledge.

Keywords: Electrocardiography; Medical students; Learning.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, segundo dados de 2016. O que, traduzido em números, representa 31% de todas as mortes em nível global.¹ Resultados que se repetem no Brasil. As doenças cardiovasculares foram responsáveis por 28,73% dos óbitos registrados no país no período de 2004-2014, ou seja, aproximadamente 3,5 milhões de brasileiros.² Estima-se que em 2015 e 2016 a mortalidade por DCV, ainda crescente, represente aproximadamente 695 mil óbitos.³

O eletrocardiograma pode ser caracterizado como uma das mais importantes ferramentas de diagnóstico e estabelecimento de condutas para doenças cardiovasculares.^{4,5,6} O que o torna um exame de grande relevância quando consideramos a incidência dessas doenças.^{4,7} Isso se faz realidade não só dentro da especialidade cardiologia, mas também em serviços de emergência, no acompanhamento de pacientes na clínica médica ou na medicina da família.⁸

O ECG (eletrocardiograma) é uma ferramenta única, simples de ser realizado, seguro, que pode ser reproduzido e de baixo custo.^{3,9}

É exigido e esperado que médicos, estejam eles inseridos em qualquer especialidade, saibam interpretar de maneira acurada eletrocardiogramas.^{9,10} E, de maneira ainda mais específica em serviços de emergência, já que sabemos que é onde a maioria dos estudantes recém-formados busca trabalho.¹¹ E onde uma acurada capacidade de interpretação do ECG contribui de maneira significativa com a boa evolução do paciente.¹²

São encontrados na literatura estudos que demonstram deficiências nas habilidades de interpretação do ECG nos estudantes de Medicina em diversos países^{2,5,13}. No entanto, muitos médicos já em sua vida profissional não têm consciência de suas limitações quando se trata de interpretar este exame.^{3,9}

Esta deficiência pode encontrar justificativa na dificuldade do ensino desse conteúdo. Tanto por parte dos professores, que encontram obstáculos nos métodos de ensino, quanto por parte dos alunos, que muitas vezes se desinteressam frente à dificuldade de aprendizagem.¹

Deve-se levar em conta, ainda, que a orientação prática na formação médica pode influenciar diretamente a capacidade de decisões em situações de urgência, bem como a habilidade em procedimentos médicos.¹⁴ O que pode ser relacionado com o fato de que a falta de contato com o eletrocardiograma na prática, e a ausência de aplicação da habilidade adquirida durante a formação do aluno pode causar a perda do conhecimento.¹⁵

Logo, podemos concluir que o aprendizado acerca deste método diagnóstico é de suma importância na formação médica.³ Aprendizado esse que deve englobar as habilidades de leitura, interpretação e identificação do que é uma alteração patológica e o que é esperado em um eletrocardiograma normal.^{1,9}

Este trabalho se justifica na deficiência apresentada por muitos estudantes de Medicina e muitos profissionais médicos em ler e interpretar eletrocardiogramas, tanto no ambiente de emergência

como na clínica médica e medicina da família.⁵ Deficiência essa que pode levar a julgamentos errados quanto ao diagnóstico de muitos pacientes e decisões de condutas terapêuticas indevidas. ¹

OBJETIVOS

Primário

Avaliar a capacidade dos alunos do oitavo período de Medicina do Unifeso de ler e interpretar eletrocardiogramas.

Secundários

- Identificar deficiências na aprendizagem;
- Avaliar os métodos de ensino utilizados pela faculdade;
- Promover a discussão, elaboração de propostas e estratégias de resolução.

MÉTODOS

Foi feito um estudo investigativo e qualitativo através da aplicação de questionário (Anexo 1) com a finalidade de investigar o nível de conhecimento em eletrocardiograma nos alunos do 8º período de Medicina do Unifeso.

A escolha pelo 8º período justifica-se por ser a última turma antes de os estudantes iniciarem o internato, em que os alunos poderiam sofrer diferentes influências, adquirindo níveis de conhecimento também diferentes.

O questionário utilizado tem três grupos de questionamentos.

O primeiro grupo foi formado com o objetivo de adquirir informações gerais sobre o estudante. Com o intuito de indicar um possível interesse pela cardiologia, foi solicitado que apontassem a especialidade pretendida, o que poderia justificar um conhecimento diferenciado dos demais estudantes. Além disso um questionamento sobre como consideram que seu aprendizado em ECG ocorreu até o momento da pesquisa: se frequentou cursos fora do ambiente da faculdade, grupos de estudo, ligas acadêmicas, se considera que foi por auto-aprendizagem ou se foi exclusivamente por frequentar as aulas oferecidas pelo curso de Medicina da Unifeso. E por fim, um questionamento sobre como o aluno classificaria seu nível de conhecimento em eletrocardiograma.

O segundo grupo de questões foi composto por eletrocardiogramas que foram analisados pelos estudantes e que continham achados comuns no atendimento na emergência. Tais como: fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio, assistolia, entre outros.

No mesmo conjunto de questões foram apresentados outros eletrocardiogramas com achados como hipertrofia ventricular e bloqueios atrioventriculares (possíveis anormalidades eletrocardiográficas encontradas comumente na rotina médica).

O terceiro e último grupo de questões solicitou ao aluno que determinasse em uma eletrocardiografia dados básicos como a frequência cardíaca.

Os eletrocardiogramas utilizados no questionário foram selecionados no banco de dados do Ambulatório de Cardiologia do Unifeso. Estes exames foram analisados por um especialista e só foram utilizados aqueles em que não haviam dúvidas em sua interpretação.

Os questionários foram aplicados para toda a turma em grupos de 10 a 11 alunos, durante as sessões tutoriais, sob a supervisão da autora e dos tutores responsáveis. Os questionários da pesquisa foram aplicados a todos os alunos ao mesmo tempo e com testes idênticos.

Os alunos participantes também assinaram um termo de consentimento e esclarecimento sobre sua participação na pesquisa. A aplicação do questionário foi aprovada pelo Comitê de Ética da instituição.

Os dados encontrados foram analisados utilizando o software Microsoft Excel.

RESULTADOS

Participaram da pesquisa um total de 61 alunos. Dentre as cadeiras básicas, 11 deles (18%) tem como especialidade pretendida a clínica médica; dez estudantes (16%) pretendem ingressar na residência de cirurgia geral; seis alunos (10%) optariam por ginecologia e obstetrícia; enquanto que pediatria seria a escolha de oito dos estudantes participantes (13%). Ainda entre os acadêmicos que participaram da pesquisa, encontram-se aqueles que escolheram outra especialidade médica, 13 (21%) e os que ainda não se decidiram, nove alunos (15%). Podemos destacar a participação de apenas um aluno com pretensão de especializar-se em cardiologia. A questão quanto à especialidade pretendida não foi respondida por três deles. (Gráfico 1)



Gráfico 1

Quando questionados quanto à forma de aprendizado em eletrocardiografia durante sua formação, 56 alunos, correspondendo a 92% dos participantes, responderam que seu aprendizado se deu exclusivamente através do ensino oferecido pelo Unifeso. Não responderam à essa questão um total de quatro alunos, representando 6,6%. Apenas um acadêmico participante acredita que seu conhecimento foi adquirido através de auto-aprendizagem. (Gráfico 2)

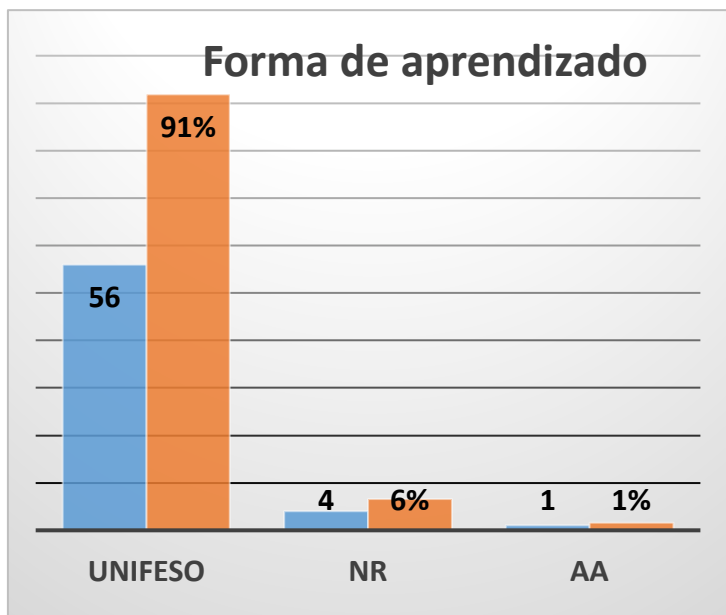


Gráfico 2

Quando solicitado que os estudantes classificassem seu nível de conhecimento em eletrocardiografia, 29 alunos (48%) consideraram-se ruins; nove (15%) avaliaram-se como péssimos; e ainda 18 participantes (30%) classificaram-se como regulares. À essa questão, cinco alunos não forneceram nenhuma resposta, representando 8% dos entrevistados. (Gráfico 3)

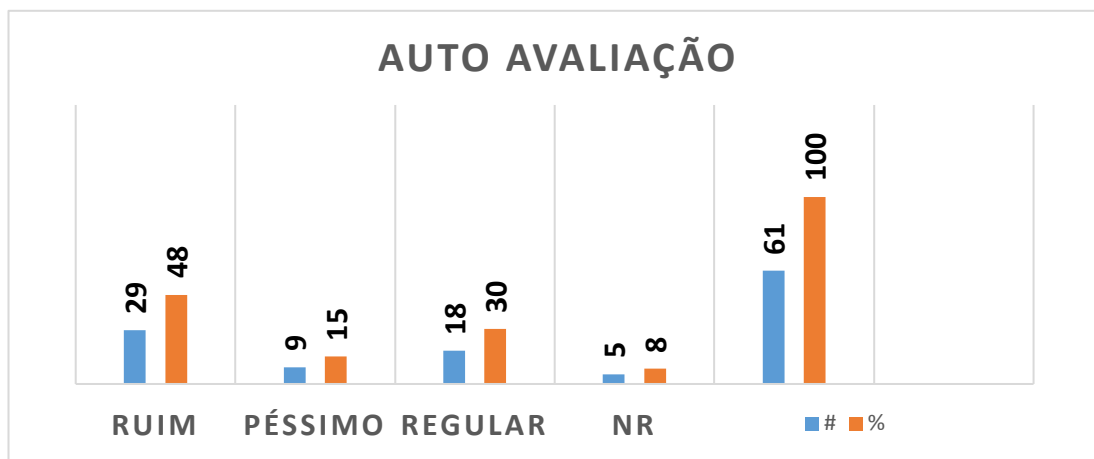


Gráfico 3

Uma vez estabelecidas as características gerais do grupo de acadêmicos participantes da pesquisa, fizemos a efetiva análise do conhecimento em relação à eletrocardiografia, através da exposição de traçados eletrocardiográficos e solicitação de seus laudos. Um total de dez eletrocardiografias foram apresentadas durante a pesquisa com possibilidade de 15 acertos, já que alguns ECGs pediam mais de uma resposta. E ainda a solicitação de dois parâmetros básicos (ritmo e frequência cardíaca), totalizando-

se 17 possíveis acertos. Multiplicando-se 61 alunos participantes pelo número possível de acertos tínhamos um total de 1051 respostas corretas (Gráfico 4). Dentre as respostas fornecidas pelos alunos houve 15% de acertos, 32% encontravam-se incorretas e 53% das questões não foram respondidas.

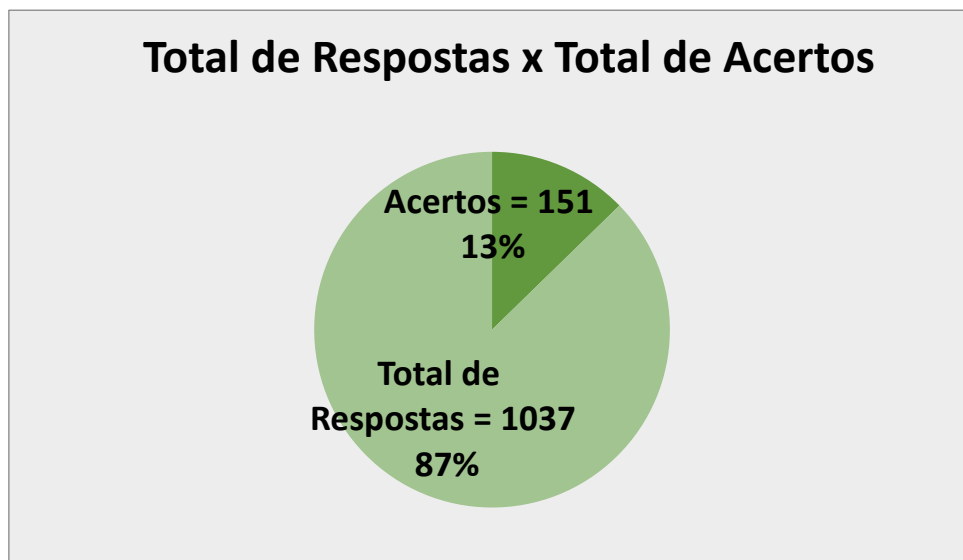


Gráfico 4

Foi observado que dos 61 estudantes, 20 (32%) foram capazes de reconhecer uma extrasístole ventricular; 17 (27%) capazes de reconhecer uma extrasístole supraventricular; 14 alunos (23%) identificaram uma fibrilação atrial; 11 (18%) alunos identificaram um bloqueio de ramo esquerdo e o mesmo número foi capaz de identificar uma bradicardia sinusal. Apenas nove alunos (15%) reconheceram um infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST. A sobrecarga de ventrículo esquerdo foi reconhecida por seis alunos (10%), sendo que essa alteração apareceu em dois momentos no teste, foi reconhecida por cinco alunos (8%) em uma das eletrocardiografias e por apenas um aluno em outra. A presença de marca-passo foi observada por três dos alunos (5%). O bloqueio de ramo total foi identificado por apenas um deles. A presença de doença coronariana e zona inativa não foi reconhecida por nenhum dos participantes da pesquisa. (Gráfico 5)

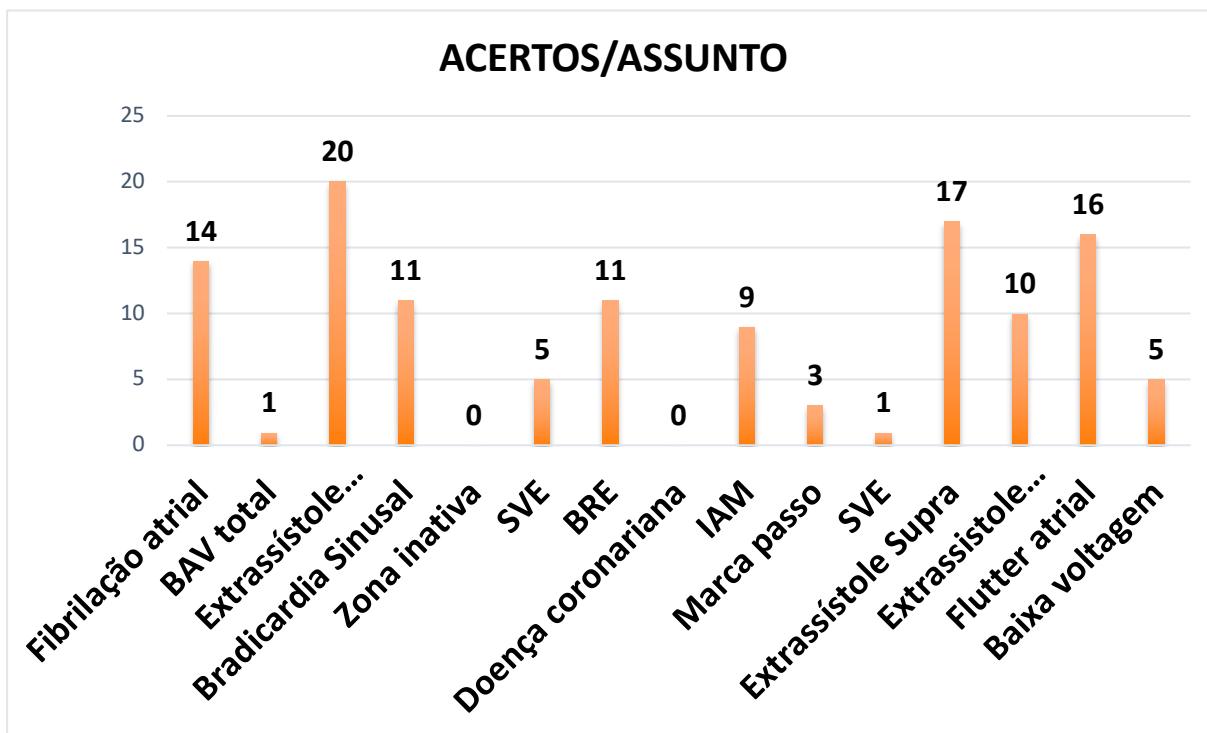


Gráfico 5

Quanto ao número total de acertos por estudante temos a seguinte relação: 4 alunos (7%) não obtiveram nenhuma pontuação, com zero acerto; 15 alunos (25%) conseguiram apenas um acerto; 17 alunos (28%) acertaram duas questões; 8 alunos (13%) acertaram três questões; 13 alunos (21%) obtiveram quatro acertos; 2 alunos (3%) com seis acertos; 2 alunos (3%) com sete acertos (o máximo de acertos dentre os estudantes). (Gráfico 6)

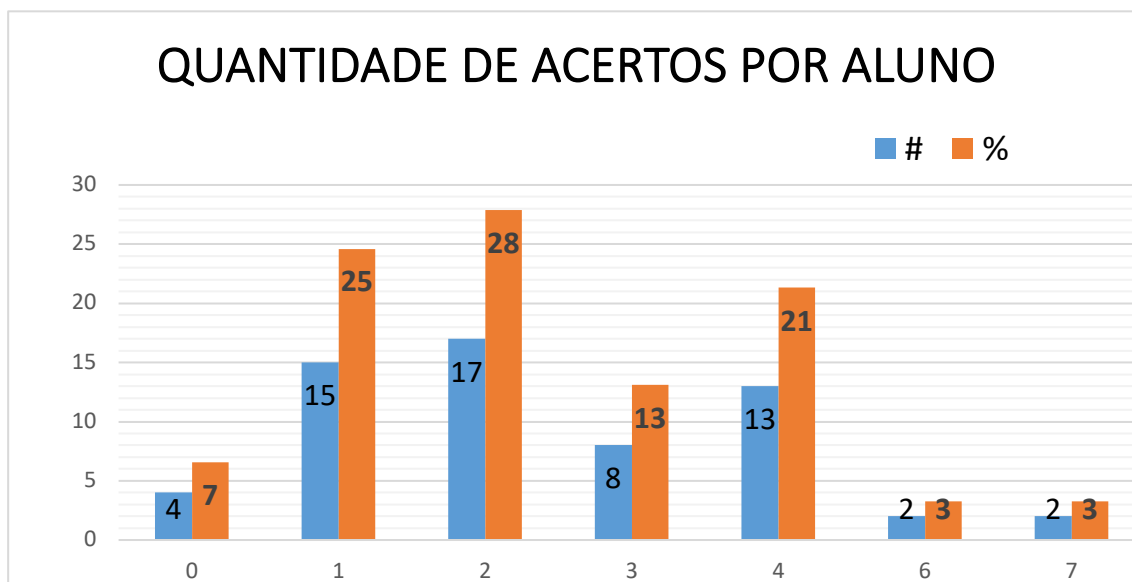


Gráfico 6

Quando relacionamos o número de acertos com a especialidade pretendida, encontramos uma média de: 3,1 acertos para os alunos que pretendem especializar-se em pediatria; 2,5 acertos para clínica médica; 1,9 acertos para cirurgia geral; 1,3 acertos para ginecologia e obstetrícia. Alunos que não optaram ainda pela especialidade a ser seguida fizeram uma média de três acertos, enquanto alunos que optaram por outra especialidade não citada no questionário obtiveram média de 2,3 acertos. E ainda uma média de 2,7 entre os alunos que não responderam sobre a especialidade que pretendem. O único aluno que respondeu pretender ingressar na residência de cardiologia obteve sete acertos, sendo um dos dois alunos com o maior número de acertos. Vale destacar a participação do único aluno que considera que seu aprendizado se deu de maneira auto-dirigida, este estudante respondeu à apenas uma questão corretamente, errou sete questões e não respondeu a nove delas.

Dentre os alunos que se auto-avaliaram como péssimos, a média de acertos foi de 2,1; os que se auto-avaliaram como ruins, obtiveram 2,27; os que se auto-avaliaram como regulares, obtiveram uma média de acertos de 2,5 acertos.

Ao analisarmos a habilidade dos alunos em estabelecer parâmetros básicos de uma eletrocardiografia, observamos que 12 alunos (20%) obtiveram êxito. Quanto à determinação da regularidade do ritmo cardíaco, 16 alunos (27%) chegaram à conclusão correta.

DISCUSSÃO

Para a construção desta pesquisa foram utilizados como referência estudos que abordaram a avaliação do nível de conhecimento em eletrocardiografia em alunos de Medicina. Alguns dos estudos tiveram como alvo estudantes que já se encontram em programas de residência médica, mas que apresentaram resultados que corroboraram a necessidade de rever os métodos de ensino de ECG, tanto para estudantes ainda não graduados quanto para médicos não especializados.

O presente estudo pôde demonstrar que os alunos do oitavo período do Unifeso apresentam habilidades limitadas em interpretar eletrocardiografias. A baixa capacidade dos estudantes se estende à interpretação de parâmetros básicos, achados eletrocardiográficos comuns a emergências e achados comuns à rotina ambulatorial. A maioria dos estudantes, 92%, tem como única fonte de conhecimento as aulas fornecidas pela faculdade. E não foi observado melhores resultados no aluno que considera que seu aprendizado se deu de maneira auto-dirigida. Destaca-se, porém, a participação do aluno com interesse em cardiologia que obteve melhor pontuação embora seu resultado também seja sofrível com somente 41% de acertos.

Este estudo possui resultados que corroboram os achados na literatura, demonstrando a baixa competência dos estudantes de Medicina em interpretação e análise de eletrocardiogramas.

Em um trabalho semelhante realizado na Polônia foram avaliadas as faculdades deste país com um total de 536 estudantes de Medicina. Dos alunos reunidos, 387, a maioria, portanto, eram estudantes entre o quarto e sexto ano (período clínico dessas universidades). Como resultados mais relevantes a

pesquisa encontrou que 70% dos entrevistados declararam frequência regular em aulas de eletrocardiografia, porém 80% considerou que o número de aulas oferecidas pelo curso era pequeno. Cerca de metade dos estudantes, 55%, respondeu que seu conhecimento em ECG era proveniente de estudos auto-dirigidos. E ainda, somente 31% dos alunos participantes classificaram suas habilidades em eletrocardiografia como boa. Quanto as habilidades testadas na pesquisa, 86% dos alunos se mostraram capazes de interpretar as bases de um eletrocardiograma, ritmo cardíaco, por exemplo. Quanto a habilidades mais avançadas: 69% dos alunos se mostraram capazes de encontrar achados comuns em emergências médicas e 58% conseguiram interpretar achados não emergenciais. O estudo ainda comparou a capacidade de interpretação entre homens e mulheres, achando resultados bastante semelhantes, exceto quando consideramos a capacidade de interpretação em parâmetros básicos. Neste momento do teste homens obtiveram melhores resultados que mulheres ao analisarem: frequência cardíaca (homens 80%; mulheres 76%), ritmo cardíaco (homens 96%; mulheres 93%) e eixo elétrico (homens 90%; mulheres 83%). Os melhores resultados foram encontrados entre os alunos que declaram que seus conhecimentos em ECG foram adquiridos por auto-aprendizagem. A maioria dos estudantes entrevistados tinha consciência de suas habilidades e acertaram ao classificar sua capacidade de interpretação em eletrocardiogramas.⁵

Um estudo com um foco diferenciado realizado no Hospital da Universidade George Washington reuniu 148 estudantes e 35 residentes de Emergência no ano acadêmico de 2012-2013. A pesquisa demonstrou o baixo conhecimento dos estudantes em eletrocardiografia e se deu a partir da realização de um pré-teste e um pós-teste para avaliar a eficiência de treinamentos online para esses estudantes. A pontuação média do pré-teste foi de 5.9 e sofreu significativa melhora após o treinamento assíncrono online, com uma pontuação média de 7.3 no pós-teste. Este estudo aponta uma opção de melhora nas formas de ensino deste conteúdo, bem como a necessidade de ajustes na educação médica.³

Na faculdade de medicina da Universidade de Atenas, na Grécia, foi aplicado questionário desenvolvido pelos próprios estudantes com o apoio do Primeiro Departamento de Cardiologia desta universidade. Com o intuito de avaliar as habilidades dos estudantes não só em realizar e interpretar eletrocardiogramas, mas também suas habilidades em cardiologia de uma maneira geral, consideraram ainda a ausculta cardíaca, aferição de pressão arterial e desfibrilação. O estudo foi realizado através da comparação entre estudantes que já teriam concluído a fase de aprendizado em cardiologia em sua formação e aqueles que ainda não o tinham feito. Quanto aos resultados acerca de eletrocardiografia, os estudantes pós-treino classificaram melhor suas habilidades em relação aos estudantes pré-treino. No grupo pós-treino 89.8% dos alunos se julgaram capazes de interpretar um eletrocardiograma em comparação com 33.1% dos alunos pré-treino. Analisando de maneira geral os resultados, a pesquisa chegou à conclusão de que há uma falta de treinamento para quase todas as habilidades avaliadas no estudo. A maior diferença nos resultados, entre estudantes pré e pós-treino, foi encontrada na avaliação das habilidades em ECG. Os melhores resultados dos estudantes foram em habilidade de interpretação de parâmetros básicos deste exame. Parte do ensinamento que é mais exaustivamente abordada pelo curso de

cardiologia da universidade, mas que, segundo os critérios da instituição, ainda não atingiu os níveis desejados.¹⁴

Em Victoria, na Austrália foi realizado estudo em todos os hospitais com treinamento em emergência médica pela ACEM (Faculdade Australásia de Medicina em Emergência), com estudantes durante o período de março e maio de 2006. Dos 300 alunos em treinamento, 122 foram recrutados a participar da pesquisa, sendo que 69 deles já se encontravam em treinamento avançado, 49 em treinamento intermediário e 4 em treinamento básico. A média de tempo em que os estudantes se graduaram em medicina foi de 9,29 anos. A média de acurácia em interpretação em ECG entre os estudantes mais avançados foi de 67,5% e 49,6% para os demais estudantes. Em conjunto os participantes demonstraram uma capacidade de interpretação de 56,6% dos exames apresentados. Concluindo, o estudo demonstra o quanto a interpretação em ECG pode melhorar com os anos de treinamento em emergências médicas. No entanto, ainda existe um nível baixo de conhecimento acerca de alguns diagnósticos considerados críticos e que necessitam uma educação mais formal e regular a ser iniciada mais precocemente no treinamento desses estudantes.¹⁶

Seguindo a mesma direção dos estudos citados acima, foram analisados os residentes do Programa de Residência Médica em Emergência da Arábia Saudita. Um total de 132 residentes participaram da pesquisa. Foi solicitado aos participantes que classificassem seu nível de confiança em uma escala de um a cinco em leitura e interpretação de ECG. Sendo um completamente desconfortável e cinco totalmente confiante e confortável. A média por ano de residência foi: 2,77 para o primeiro ano, 3,41 para segundo ano, 3,81 no terceiro ano e 4,26 no último ano de residência. Com objetivo de comparar sua auto-avaliação com sua real habilidade foi solicitado que os alunos interpretassem eletrocardiografias e dessem significado aos achados relatados. De uma maneira geral a competência entre os residentes foi de 16,4%. Os resultados demonstraram uma baixa capacidade de interpretação do exame entre os residentes, porém foi notado que estudantes do último ano obtiveram melhores resultados que os do primeiro ano.¹⁷

CONCLUSÕES

Este estudo permitiu a avaliação da competência dos estudantes do Unifeso quanto à interpretação de eletrocardiografias e, mais profundamente, nos permitiu questionar a forma de transmissão do conhecimento aos alunos de Medicina desta instituição.

Podemos demonstrar, a partir dos resultados encontrados, uma grave deficiência em interpretação e análise de eletrocardiografias. Pelo fato de que a maioria dos estudantes indicam o Unifeso como fonte exclusiva de conhecimento, este estudo consegue demonstrar a ineficiência dos métodos de ensino utilizados pela faculdade.

Apesar de nenhum estudante ter classificado seu nível de conhecimento como bom ou excelente, os participantes não possuem uma crítica acertada quanto à sua competência, já que os alunos que

se identificaram como regulares não obtiveram uma pontuação significativamente melhor do que aqueles que se classificaram como péssimos. No entanto, apesar de pequena, a diferença entre seus resultados existe e acompanhou o nível de classificação dado pelos estudantes. Ou seja, aqueles que se julgaram como regulares obtiveram uma pontuação minimamente maior do que os que se julgaram ruins, e esses últimos uma nota maior do que os que se julgaram péssimos.

Quando analisamos as pontuações obtidas por especialidade pretendida, observamos que os alunos que pretendem ingressar na residência de clínica médica e que supostamente poderiam ter um maior interesse em eletrocardiografia durante sua formação, não possuem pontuação de destaque quando comparada a outras especialidades. Sendo a maior média alcançada pelo grupo de alunos que pretendem cursar pediatria. Como apenas um aluno selecionou cardiologia, os dados são insuficientes para o estabelecimento de relação entre interesse e resultados de maneira relevante. Vale destacar, no entanto, que o aluno em questão obteve maior pontuação, apesar de demonstrar deficiência de conhecimento como os demais estudantes.

Destaca-se ainda, a baixa pontuação dos estudantes ao ser solicitada a identificação de anormalidades eletrocardiográficas comuns a emergências médicas, como infarto agudo do miocárdio e fibrilação atrial. Anormalidades extremamente comuns à rotina médica e que necessitam identificação e conduta imediatas.

Podemos apontar como limitações deste trabalho: o tempo limitado disponibilizado aos alunos para preenchimento do questionário e ausência de alguns alunos durante a aplicação do questionário.

Fica evidente a necessidade de mudança nos métodos de ensino utilizados pelo Unifeso, já que é de suma importância o aprimoramento da competência dos estudantes em interpretar eletrocardiografias.

ANEXO 1**QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DO APRENDIZADO EM ELETROCARDIOGRAFIA NOS ALUNOS DO UNIFESO****Especialidade Médica pretendida:**

() Ginecologia/Obstetrícia () Cirurgia () Pediatria () Cardiologia () Outra () Ainda não fiz minha escolha.

1. Como foi adquirido o conhecimento em eletrocardiografia que você possui até o momento em sua formação médica?
 - a) Exclusivamente através do ensino oferecido pelo Unifeso.
 - b) Através de auto-aprendizagem.
 - c) Através de cursos especializados fora do ambiente da faculdade.
 - d) Através de grupo de estudos.
 - d) Através de ligas acadêmicas.
2. Como você classificaria seu nível de conhecimento em eletrocardiografia?
 - a) Excelente.
 - b) Bom.
 - c) Regular.
 - d) Ruim.
 - e) Péssimo.
3. Identifique as alterações nos seguintes eletrocardiogramas: (Abaixo listados os achados que deveriam ter sido identificados pelos alunos)
 - a) Fibrilação atrial.
 - b) Bloqueio atrioventricular total.
 - c) Extrassístole ventricular.
 - d) Bradicardia sinusal.
 - e) Zona inativa.
 - f) Sobrecarga Ventricular Esquerda.
 - g) Bloqueio de Ramo Esquerdo.
 - h) Doença Coronariana.
 - i) Infarto Agudo do Miocárdio.
 - j) Marca-passo.
 - k) Sobrecarga de Ventrículo Esquerdo.
 - l) Extrassístole supraventricular.
 - m) Extrassístola Ventricula.
 - n) *Flutter* atrial.
 - o) Baixa Voltagem.

4. No eletrocardiograma apresentado identifique:
 - a) Ritmo cardíaco.
 - b) Regularidade do ritmo.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde/Organização Pan-americana de Saúde. Determinantes Sociais e Risco para saúde, Doenças não transmissíveis e saúde mental. Doenças Cardiovasculares. [Acesso em: 11 jul 2017]. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839
2. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. [Acesso em: 01 nov 2015]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Mortes por Doenças Cardiovasculares no Braisl. [Acesso em: 27 abril 2017]. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br>
4. Zeng R, Yue RZ, Tan CY, Wang Q, Kuang P, Tian PW. et al. New ideas for teaching electrocardiogram interpretation and improving classroom teaching content. *Adv Med Educ Pract.* 2015; 6: 99-104.
5. Bojsen SR, Rader SBEW, Holst AG, Kayser L, Ringsted C. et al. The acquisition and retention of ECG interpretation skills after standardized web-based ECG tutorial – a randomized study. *BMC med. educ.* 2015; 15: 36.
6. Pourmand A, Tanski M, Davis S, Shokoohi H, Lucas R, Zaver F. Educational technology improves ECG interpretation of acute myocardial infarction among medical students and emergency medicine residents. *West J Emerg Med.* 2015 Jan;16(1):133-7.
7. Maia JA. O Ensino de Cardiologia na Graduação Médica: Desafios Atuais. *Arq. Bras. Cardiol.* 2004; 82(3): 302-6.
8. Kopeć G, Magoń W, Hołda M, Podolec P. Competency in ECG Interpretation Among Medical Students. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 3386-3394.
9. Eslava D, Dhillon S, Berger J, Homel P, Bergmann S. Interpretation of electrocardiogram by first-year residents: the need for change. *J Electrocardiol.* 2009; 42(6): 693-742.
10. Rubinstein J, Dhoble A, Ferenchick G. Puzzle based teaching versus traditional instruction in electrocardiogram interpretation for medical students: a pilot study. *BMC Med Educ.* 2009; 9: 4.
11. Campos MCG, Senger MH. O trabalho do médico recém-formado em serviços de urgência. *Rev Bras Clin Med São Paulo.* 2013; 11(4): xx-xx.
12. Ginde AA, Char DM. Emergency Medicine Residency Training in Electrocardiogram Interpretation. *Acad Emerg Med.* 2003; 10(7): 738-42.
13. Dong R, Yang X, Xing B, Zou Z, Zheng Z, Xie X. et al. Use of concept maps to promote electrocardiogram diagnosis learning in undergraduate medical students. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(5): 7794-801.
14. Lavranos G, Koliaki C, Briasoulis A, Nikolaou A, Stefanadis C. Effectiveness of current teaching methods in Cardiology: the SKILLS (medical Students Knowledge Integration of Lower Level Clinical Skills) study. *Hippokratia.* 2013; 17(1): 34-37.
15. Barros MNDS, Silva MCA, Oliveira Neto NR, Escarião AG, Albuquerque ALT. Nova metodologia de Ensino do ECG: Desmistificando a Teoria na Prática – Ensino Prático do ECG. *Rev. bras. educ. med.* 2016; 40(4): 751-756.
16. Hoyle RJ, Walker KJ, Thomson G, Bailey M. Accuracy of electrocardiogram interpretation improves with emergency medicine training. *Emerg Med Australas.* 2007; 19(2): 143-50.

17. Hamam AH, AlNofaicy YH, AlAlayani AM. Adequacy of Electrocardiogram Reading and Interpretation Among Emergency Medicine Residents. *Am R J Emergd Int Crit care*. 2000; 32(5): 315-9.

DOENÇA DE FABRY: A PROPÓSITO DE UM CASO

FABRY DISEASE: ABOUT A CASE

Pedro H. Q. S. Soares¹

1. Acadêmico do Curso de Medicina do Unifeso
phquinta08@gmail.com

Andreia de Santana Silva Moreira²

2. Neuropediatra e Professora do Unifeso

RESUMO

Introdução: A doença de Fabry faz parte do grupo de doenças relacionadas a erros inatos do metabolismo. É causada por uma mutação genética ligada ao cromossomo X que afeta a produção da enzima alfa galactosidase em diferentes níveis. Os homozigotos manifestam a forma clássica da doença. As heterozigotas podem ou não manifestar a doença, a depender de outras mutações associadas. As manifestações clínicas são muito variáveis. O déficit da função dessa enzima no organismo leva a uma doença que se manifesta ainda na infância e se arrasta pela adolescência e vida adulta.

Objetivos: Relatar um caso clínico de paciente com Doença de Fabry a partir de dados do prontuário do paciente.

Métodos: Foi utilizado o prontuário do paciente e exames complementares. Também foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e realizado pesquisa sobre o tema em base de dados.

Discussão: A doença de Fabry cursa com danos progressivos em diversos órgãos, como rins e coração, podendo levar a acidentes vasculares cerebrais precoces. A doença tem alta morbidade e alta mortalidade, principalmente pela deterioração da função renal, que pode levar a um estágio de rins em fase terminal, diálise e transplante. O diagnóstico é feito pela dosagem da atividade leucocitária ou plasmática da enzima alfa galactosidase. O tratamento se baseia na reposição enzimática e no controle dos sinais e sintomas com hipertensão, dislipidemia e doença renal crônica.

Conclusão: A doença de Fabry leva a repercussões em diversos sistemas, por isso cursa com manifestações clínicas tão distintas entre os indivíduos acometidos. Assim, demanda-se conhecimento e atenção para a suspeição diagnóstica precoce.

Descritores: Doença de Fabry; Erros inatos do metabolismo; Doenças de depósito lisossômico.

ABSTRACT

Background: Fabry disease is part of the group of diseases related to innate errors of metabolism. It is caused by a genetic mutation linked to the X chromosome that affects the production of the enzyme alpha galactosidase in different levels. Hemizygous manifest the classic form of the disease. Heterozygous may or not manifest the disease, depending on other associated mutations. The manifestations are very variable. The deficiency of this enzyme's function in the organism leads to a disease that manifests itself in childhood and trails through adolescence and adulthood.

Aims: Report a clinical case of a patient with Fabry disease using medical record from the patient for the clinical case report.

Methods: The patient's medical record and complementary exams were used. A free and informed consent form was also applied according to the resolution of the Conselho Nacional de Saúde (CNS) and research was done on the subject in the database.

Discussion: Fabry disease progresses with progressive damage to various organs, such as the kidneys and heart, which can lead to early cerebrovascular accidents. The disease has high morbidity and high mortality, mainly due to deterioration of renal function, which can lead to a terminal stage of kidneys, dialysis and transplantation. The diagnosis is made by measuring the leukocyte or plasma activity of the enzyme alpha galactosidase. Treatment is based on enzyme replacement and control of signs and symptoms with hypertension, dyslipidemia and chronic kidney disease.

Conclusion: Fabry disease leads to repercussions in several systems, so it has clinical manifestations so different among the individuals affected. Thus, knowledge and attention is demanded for the early diagnostic suspicion.

Keywords: Fabry disease; Metabolism inborn error; Lysosomal storage diseases.

INTRODUÇÃO

A doença de Fabry é resultado de uma mutação genética ligada ao cromossomo X que causa a queda ou a privação da atividade da enzima lisossomal alfa galactosidase A (alfa Gal-A) no organismo humano.¹ Tem uma incidência indefinida de 1/100.000 a 1/500.000 indivíduos e acomete todas as etnias. Os homens manifestam a forma clássica da doença, já as heterozigotas podem ser acometidas em diferentes níveis, o que dependeria do número de células com cromossomo X mutados somada a uma inativação randômica do outro cromossomo X, fato ainda não esclarecido.²

O principal substrato metabólico da alfa Gal-A é a globotriasilceramida (Gb3), um glicoesfingolípido que, quando não metabolizado, acaba por se acumular em todas as células do organismo, em especial o endotélio vascular, resultando em uma doença progressiva que afeta diretamente o desempenho padrão de diversos órgãos.^{2,3} Ainda durante a infância e adolescência se iniciam episódios recorrentes de dor neuropática nas extremidades causada pela destruição das células ganglionares pelo Gb3 ali depositado.⁴ O quadro clínico é diversificado, e será determinado pela gravidade da mutação e pela atividade residual da enzima no organismo.⁵

O indivíduo afetado pode ter manifestações em nível cardíaco, com hipertrofia miocárdica e arritmias; ocular, com depósito na córnea (córnea verticilata); cutâneo, com pequenas lesões violáceas distribuídas pela cavidade oral, genitália, dorso e nas nádegas (angioqueratomas); sistema nervoso central e periférico, com as acroparestesias e os acidentes vasculares encefálicos; glândulas sudoríparas, com hipoidrose ou anidrose; gastrointestinal com náuseas e diarreia; renais com proteinúria, hipertensão e desfecho com doença renal crônica.^{6,7}

A suspeição diagnóstica se inicia com a história e quadro clínico do paciente, além de antecedentes familiares. Deve-se estar atento aos grupos de risco, como naqueles pacientes jovens com acidentes vasculares encefálicos, naqueles em diálise e nos pacientes com hipertrofia miocárdica sem causa definida.⁸ O diagnóstico é confirmado pela documentação de que a atividade leucocitária ou plasmática da enzima alfa Gal-A está abaixo da normalidade. No caso das heterozigotas, a atividade enzimática pode estar normal, sendo necessário estudo genético para o diagnóstico.^{9,10}

A terapia a ser instituída é a de reposição enzimática por via endovenosa com formas recombinantes da alfa Gal-A humana, como a alfa agalsidade e beta agalsidade.¹¹ Além disso, o tratamento e controle específico das manifestações clínicas é de extrema importância, a fim de diminuir a morbidade e mortalidade da doença.

OBJETIVOS

Relatar caso clínico de paciente com Doença de Fabry, enfatizando o quadro clínico a fim de chamar atenção para o diagnóstico de tal enfermidade, auxiliando a comunidade acadêmica e científica a realizá-lo precocemente, e assim melhorar o prognóstico dessa enfermidade com alta morbidade e

mortalidade para os indivíduos acometidos. Além disso, analisar a terapêutica proposta, com as novas tendências mundiais no assunto e seus efeitos na evolução da doença.

MÉTODOS

Relato de caso. Para discussão do relato de caso foi realizada breve revisão não sistemática da literatura. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs, SciELO e Medline, com os seguintes descritores: doença de Fabry, esfingolipidose, erros inatos do metabolismo. Foram selecionados artigos de até dezesseis anos atrás. O paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido e o trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa. CAAE: 81269617.7.0000.5247.

RELATO DO CASO

Paciente masculino de 27 anos, sexo masculino, negro, ator, nascido em Madureira-RJ e morador de São João do Meriti-RJ com achado incidental de creatinina sérica acima dos níveis da normalidade, com proteinúria no exame de elementos anormais e sedimentos de urina (EAS) em rotina laboratorial, além de hipertensão. Foi encaminhado ao nefrologista, recebendo atendimento no mesmo ano. Na ocasião foram feitos exame clínico e análise dos exames trazidos pelo paciente.

Ainda na anamnese, história de lesões avermelhadas em virilha e genitália, intolerância ao calor, dor e queimação recorrente em mãos e pés desde a infância. Mãe doente renal crônica, transplantada renal. Ao exame a pressão arterial encontrava-se em 140x100 mmHg, apresentava pápulas eritematosas em região genital e inguinal. Exames laboratoriais revelavam creatinina de 2 mg/dl, EAS com proteinúria de 3+ e hemoglobinúria de 1+, sorologias para hepatite B, HIV e sífilis negativas. A princípio foi prescrito Enalapril 5mg e solicitados exames complementares para melhor avaliação.

Na consulta subsequente no ambulatório de nefrologia a pressão arterial foi aferida em 90x60 mmHg, sem queixas. A análise dos exames laboratoriais demonstrava alterações, com creatinina sérica de 2,9 (N: <1,5 mg/dl) mg/dl, ureia de 82 mg/dl (N: <45 mg/dl), sódio de 141 mEq/L (N: 135-145 mEq/L) e potássio de 5,0 mEq/L (N: 3,5-4,5 mEq/L). A avaliação conjunta da proteinúria de 24 horas de 1304 mg e do *clearance* de creatinina em 16 ml/min demonstrava ainda que o paciente tinha diminuição grave da função renal. Associado a **este** quadro, o lipidograma apresentou hipercolesterolemia com LDL elevado e HDL baixo. Os níveis de PTH de 166 pg/mL (N: <65 pg/ml), com fósforo e cálcio em valores aumentados limítrofes indicavam hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica. Solicitado pesquisa para doença de Fabry. Avaliação com ultrassonografia de rins e vias urinárias, rins de tamanhos diminuídos (RD= 9 cm) e aspecto compatível com doença renal crônica. Radiografia de tórax com cardiomegalia.

Os níveis de paratormônio (PTH) seguiram aumentando mais de três vezes o limite superior da normalidade, com fósforo mantendo-se altos e limítrofes, sendo necessário prescrever Calcitriol e carbonato de cálcio. Os níveis pressóricos, apesar de estáveis por algum tempo, mais tarde chegaram a

níveis máximos de 140x80 mmHg. A dosagem de colesterol total, triglicerídeos e LDL alcançaram níveis cada vez mais altos, com HDL baixo, necessitando uso de Sinvastatina. Os níveis de potássio seguiram com aumentos constantes, chegando a 6,1 mEq/L. O paciente evoluiu com aumento progressivo de creatinina sérica, alcançando 14,1 mg/dl, além de proteinúria de 24 horas máxima de 2535 mg. O paciente necessitou de diálise peritoneal e aguarda na fila de transplante.

Foi diagnosticado doença de Fabry pela reduzida atividade da enzima alfa galactosidase A em leucócitos 0,07 mmol/mg proteína/h (N: >1,4mmol/mg proteína/h). A análise genética revelou alteração no éxon 5 W 226 X, mutação já descrita na literatura como causa de doença de Fabry. História materna de doença renal crônica e transplante renal. Feito rastreio familiar, mãe com mutação no gene da alfa Gal-A, também diagnosticada com a doença de Fabry. Avós maternos falecidos. Iniciada reposição enzimática com beta agalsidase.

DISCUSSÃO

A doença de Fabry pertence a um grande grupo de doenças heterogêneas, os erros inatos do metabolismo.^{14,16} É causada por uma mutação genética ligada ao cromossomo X que acarreta em deficiência na produção de uma enzima lisossomal essencial no metabolismo dos glicoesfingolipídeos, principalmente a globotriasilceramida (Gb3).¹⁵ Essas substâncias acabam por se depositar no organismo levando à disfunção celular e patologias microvasculares.^{3,4} Mais de 600 mutações no gene da alfa galactosidase A já foram descritas na literatura. A doença de Fabry foi inicialmente descrita como ‘*angio-keratoma corporis diffusum universale*’, em 1898. Dois dermatologistas estudaram a doença de forma independente, Johannes Fabry na Alemanha e William Anderson na Inglaterra.¹⁴ A doença acomete todas as etnias e tem uma incidência não estabelecida, que varia 1/100.000 a 1/500.000 habitantes.²

O quadro clínico é amplo e varia de acordo com a atividade residual da enzima alfa galactosidase A. A forma clássica da doença geralmente cursa com inatividade enzimática, no caso dos homens. As heterozigotas por sua vez podem ser acometidas em diferentes intensidades. A teoria mais aceita propõe que se a mulher possuir um cromossomo X mutado, seu outro X precisaria sofrer uma mutação ao acaso que permitisse a expressão do gene afetado e conseqüentemente um fenótipo – a doença. Porém, essa informação ainda não está confirmada e requer mais estudos.^{2,3}

O progressivo acúmulo de glicoesfingolipídeos ocorre em todas as variedades celulares, incluindo as do endotélio vascular, renais em todos seus níveis, cardíacas e do sistema nervoso central e periférico. A disfunção celular tem como base fisiopatológica o comprometimento do metabolismo energético, com estresse oxidativo e disfunção endotelial. A consequência é devastadora, com morte celular, isquemia tecidual e fibrose irreversível dos tecidos renal e cardíaco.^{2,3,9}

No caso em questão, uma das queixas do paciente está relacionada a episódios recorrentes de dor de forte intensidade e queimação em mãos e pés desde a infância. Afirmou ter procurado atendimento em mais de uma ocasião a fim de elucidar a causa das dores, sem sucesso. Sabe-se que ainda durante a infância e adolescência se iniciam os sinais e sintomas. Em cerca de 60-80% dos casos a dor

neuropática é um dos sintomas mais precoces da doença, principalmente nos homocigotos.³ A destruição das pequenas fibras nervosas do sistema nervoso periférico tanto somático e quanto autônomo leva a episódios de dor debilitante em extremidades, normalmente associada à parestesias – acroparestesias. As crises algícas podem ser precipitadas por exercícios, estresse, mudança brusca de temperatura e febre. Trata-se da principal causa de morbidade da doença durante as duas primeiras décadas da vida.^{3,9}

À medida que a criança acometida cresce e se desenvolve, outros sinais e sintomas da doença se manifestam. Há muitos relatos de fadiga crônica, dificuldade de ganho de peso e priapismo. O paciente em questão relata intolerância extrema ao calor, principalmente ao realizar algum exercício, acompanhado de hipoidrose ou até mesmo anidrose, além de pele seca, podendo ser origem de febre sem causa aparente. Propõe-se que o quadro seja secundário ao dano seletivo de nervos autonômicos, ao depósito de Gb-3 nas glândulas sudoríparas ou até à isquemia tanto os nervos autônomos quanto as glândulas sudoríparas. Esses fatores já foram relacionados a uma alta morbidade com impactos negativos no desenvolvimento infantil, do ponto de vista de performance escolar, social e física do indivíduo acometido.^{3,14,15}

O depósito de Gb-3 no endotélio vascular da pele gera um dano cumulativo que leva à dilatação de um ou mais vasos sanguíneos na derme superior, logo abaixo da epiderme. O achado são grupos de lesões violáceas e queratinizadas com 1 a 10 mm de diâmetro, com preferência por genitália, nádegas, região da coxa e periumbilical, os angioqueratomas (Fig.1). Acredita-se que um fator mecânico atuaria como possível desencadeante do aparecimento dessas lesões, principalmente em áreas de trauma como cotovelos e tornozelos (fenômeno de Koëbner). Menos comum, o acometimento de mucosas, como da boca, pode ocorrer. O paciente em questão apresentava lesões em nádegas, pênis e saco escrotal desde a infância.^{14,15}



Figura 1: Fonte: Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol.* 2009; 84(4):367-76.

O dano renal na doença de Fabry é o aspecto que mais contribui com a morbidade e mortalidade da doença.³ O órgão é afetado em todo seu tecido, resultando em desequilíbrio de principais funções renais, como filtração sanguínea, equilíbrios hidroeletrólítico, ácido-básico e regulação hormonal

da absorção de cálcio. Resulta de depósitos de Gb3 no endotélio glomerular, afetando também as células mesangiais e intersticiais. O acometimento dos podócitos, das arteríolas renais, alça de Henle e túbulos distais também é de extrema importância na patologia. No início da doença renal ocorre hiperfiltração compensatória a fim de manter as funções fisiológicas. Normalmente, na segunda e terceira décadas de vida o paciente passa a apresentar hipertensão arterial sistêmica (HAS), proteinúria e microalbuminúria, como o relatado neste caso. O doente evolui com declínio progressivo da função renal, azotemia, atrofia tubular, esclerose e fibrose renal. Nas quarta e quinta décadas de vida geralmente a evolução natural da doença ocorre com rins em estágio terminal, a maior causa de morbidade e mortalidade na doença de Fabry. Os parâmetros laboratoriais para avaliação renal são a creatinina sérica, proteína de 24 horas, proteínas totais e o ritmo de filtração glomerular.^{2,3,17,18} No caso em questão percebe-se que o paciente evoluiu com aumento progressivo dos níveis de proteinúria de 24 horas e de creatinina sérica, onde alcançou 14,1 mg/dl, além de níveis de potássio de 4,5 mEq/L. O ritmo de filtração glomerular com piora progressiva seguiu o curso natural da doença renal crônica ali instalada, chegando ao estágio de falência renal, necessitando de diálise e solicitação de transplante.

O paciente em questão tem o achado de cardiomegalia à radiografia de tórax. O comprometimento cardíaco na DF cursa com sintomas diversos, variando com o sexo e a idade. Estima-se que 40-60% dos pacientes com DF tenham manifestações clínicas relacionadas a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), doença arterial coronariana, insuficiência mitral, arritmias. O eletrocardiograma pode evidenciar padrões como inversão de onda T e diminuição do intervalo PR. O ecocardiograma avalia a estrutura e função do coração e auxilia na determinação da gravidade do quadro. A hipertrofia concêntrica é relatada como a alteração estrutural mais comum. O prognóstico da doença pode ser grave a depender das patologias cardíacas instaladas.^{7,13}

Outra manifestação menos comentada na literatura se refere a alterações do perfil lipídico, podendo ser encontrado colesterol total discretamente elevado, elevação do colesterol HDL e níveis normais de colesterol LDL e triglicérides.^{9,13} No caso do paciente em questão o perfil lipídico se manteve com colesterol total acima dos níveis da normalidade, com valor máximo de 256 mg/dL. Os triglicéridos e LDL alcançaram níveis cada vez mais altos, associado a HDL baixo, sendo indicado o uso de Sinvastatina.

A ocorrência de acidentes vasculares em indivíduos jovens deve aventar a hipótese diagnóstica de doença de Fabry. Na idade adulta dos seres acometidos, a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) ocorre em média aos 34 anos em homocigotos e de 40 em heterocigotas, conseqüente à oclusão da microvasculatura ou à embolia. Outras alterações neurológicas podem estar presentes, como anomalias auditivas (hipoacusia), sensoriais e vestibulares (vertigem e zumbido).³

O achado ocular mais comum da DF é a córnea verticilata, presente na maioria absoluta dos homocigotos e na maior parte das heterocigotas. Trata-se do achado ao exame de oftalmoscopia com lâmpada de fenda. Nota-se uma ou mais linhas irradiando de um ponto próximo ao centro da córnea

(Fig. 2). Essa alteração não afeta a visão. Pode também ocorrer xerofthalmia de grau variável por diminuição da produção de lágrimas. Alterações conjuntivais podem estar presentes, com dilatações e tortuosidades vasculares aparentes.^{3,5}

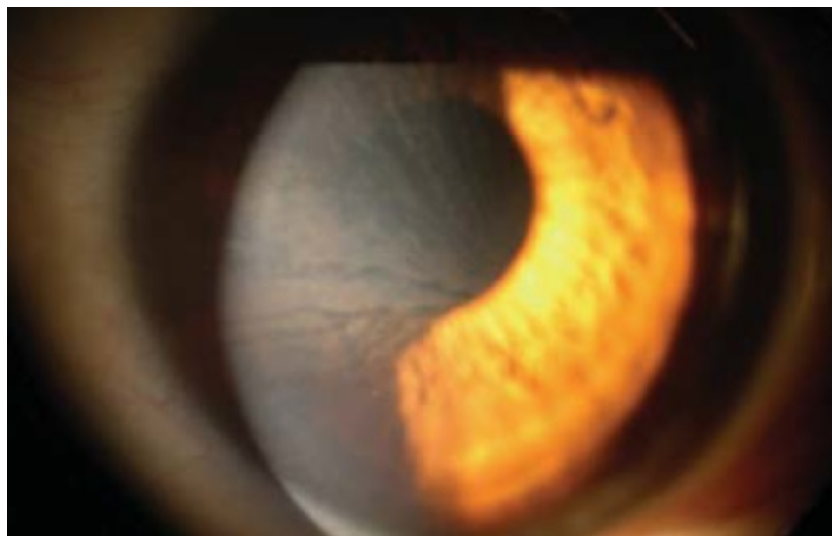


Figura 2: córnea verticilata. Fonte: An Bras Dermatol. 2014 Jan-Feb;89(1):141-3. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142785/

A princípio foram elencadas as principais hipóteses diagnósticas para doença renal crônica progressiva e sem causa aparente, associado à proteinúria em um paciente que se apresenta de forma insidiosa, com níveis subnefróticos. Paciente sem *história* de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, descartado uso de captopril e anemia falciforme. Fazendo a associação dos dados de diminuição grave da função renal, com hipertensão e pápulas eritematosas ao exame físico (possíveis angioqueratomas), além da história de acroparestesias desde a infância e mãe com doença renal crônica, elencouse como hipótese diagnóstica a doença de Fabry.

A suspeita diagnóstica da DF muitas vezes é tardia, visto que se trata de uma doença com manifestações variadas e comuns a várias outras enfermidades, podendo se apresentar com combinações diferentes de sinais e sintomas.^{3,9,13} Muitos pacientes, inclusive o paciente deste relato, procuram atendimento médico várias vezes antes da suspeição de DF. A confirmação diagnóstica se dá pela detecção de baixa atividade plasmática da enzima alfa-galactosidase no plasma ou em leucócitos.^{1,2,3,9} Níveis abaixo de 1,4 mmol/mg proteína/h de atividade enzimática confirmam o diagnóstico nos homozigotos. A genotipagem com alteração no éxon 5 W 226 X, compatível com doença de Fabry. Estudo genético materno com resultado confirmatório para doença de Fabry. Avós maternos já falecidos. Nas mulheres o diagnóstico requer estudo genético para detecção da mutação, visto que os níveis enzimáticos podem estar dentro da normalidade.

O tratamento da DF tem como base a terapia de reposição enzimática e o tratamento médico convencional para os sinais e sintomas presentes na doença. É de extrema importância uma abordagem multidisciplinar que auxilie o doente a mudar de estilo de vida. O manejo das dores pode ser feito com

carbamazepina, gabapentina ou fenitoína. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais não é eficaz, além de ser um potencial agressor renal.³ O tratamento dos angioqueratomas ainda não está estabelecido, visto que não previne o aparecimento de novas lesões.^{3,14,15} O tratamento farmacológico pode envolver inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), beta bloqueadores, antiplaquetários e fármacos para dislipidemia.^{3,9,13} O paciente em questão iniciou o tratamento com Enalapril 5mg, sinvastatina, carbonato de cálcio e calcitriol para os distúrbios da paratireoide secundários à insuficiência renal. A elevação dos parâmetros laboratoriais, com creatinina alcançando 14,1 mg/dL, representa uma função renal gravemente diminuída, sendo indicado diálise após três anos da primeira consulta com no ambulatório de nefrologia. A terapia de reposição enzimática foi realizada com formas recombinantes da alfa Gal-A humana por via endovenosa a cada duas semanas, a beta agalsidase. Há relato de melhora das dores, da intolerância ao calor – aumento da capacidade de suar e, conseqüentemente, da qualidade de vida do paciente. O uso da beta agalsidase para o tratamento da doença de Fabry foi aprovado em 2003 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) e já possui registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Trata-se de um tratamento de alto custo que ainda não se encontra na lista de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde.^{12,13}

CONCLUSÃO

O caso de doença de Fabry relatado apresentou algumas das manifestações clínicas já relatadas na literatura. Porém, sabe-se que, por se tratar de uma doença com amplo espectro fenotípico, os achados na anamnese e exame físico devem alertar o médico quanto à possibilidade de deficiência de alfa-galactosidase A. O paciente em questão apresentava os angioqueratomas, além das dores e queimação em extremidades desde a infância, um quadro muito sugestivo quando se tem o conhecimento da patologia.

Por meio desse trabalho podemos concluir que, apesar da heterogeneidade genotípica e conseqüentemente fenotípica, a suspeição diagnóstica precoce é de extrema importância. Trata-se de uma doença com alta morbidade e mortalidade, com impactos na vida do indivíduo acometido que o acompanha durante todo seu desenvolvimento. A abordagem terapêutica visa reorganizar o sistema de reações lisossomais com a reposição enzimática, interferindo na progressão dessa doença que pode levar à insuficiência renal com necessidade de diálise e transplante, além de acidentes vasculares encefálicos precoces e patologias cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Pereira EM, Silva AS, Labilloy A, Monte Neto JT, Monte SJH. Podocitúria na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1): 49-53.
2. Abensur H, Reis MA. Acometimento renal na doença de Fabry. *J Bras Nefrol.* 2016;38(2):245-54.
3. Germain D. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 1750-72.
4. Schiffmann R, Kopp JB, Austin III HA, Sabnis S, Moore DF et al. Enzyme replacement therapy in

fabry disease A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(21):2743–49.

5. Costa ALFA, Roisman V, Martins TGS. Córnea verticilata por doença de Fabry. *Einstein (São Paulo)*. 2014; 12(4): 527-28.

6. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017; 91(2): 284-93.

7. Csányi B, Hategan L, Nagy V, Obál I, Varga ET et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J*. 2017; 58(3): 454-8.

8. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Pushkov AA, Savostyanov KV. Fabry disease in children: a federal screening programme in Russia. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(10): 1385–91.

9. Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4:21.

10. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79(1): 31–40.

11. Bird S, Hadjimichael E, Mehta A, Ramaswami U, Hughes D. Fabry disease and incidence of cancer. *Orphanet j rare dis*. 2017; 12(150): 1-8.

12. Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciênc saúde coletiva*. 2010; 15(Supl. 3): 3443-54.

13. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, et al. Fabry disease, an Under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 338–46.

14. Boggio P, Abad ME, Luna PC, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras.Dermatol*. 2009; 84(4):367-76.

15. 2. Silva LBN, Enokihara MMSS, Badiz TCMT, Porro AM. Fabry disease: clinical and genotypic aspects of three cases in first degree relatives. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(1): 141-3.

16. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017;2(1-2): 1–71.

17. Iwafuchi Y, Maruyama H, Morioka T, Noda S, Nagata H, et al. Enzyme replacement therapy in a patient of heterozygous Fabry disease: clinical and pathological evaluations by repeat kidney biopsy and a successful pregnancy. *CEN Case Rep*. 2017; 6(2): 210–14.

18. Perretta F, Antongiovanni N, Jaurretche S. Early Renal Involvement in a Girl with Classic Fabry Disease. *Case Rep Nephrol*. 2017; 2017: 1-4.

19. Figura 1: Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):367-76

20. Figura 2: *An Bras Dermatol*. 2014 Jan-Feb;89(1):141-3. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142785

REPERCUSSÕES DE PATOLOGIAS TIREOI- DIANAS NA GESTA- ÇÃO

REPERCUSSIONS OF THYROID PATHOLO-
GIES DURING PREGNANCY

Luiza Viza Fonseca¹

1. Discente de Graduação em Medicina da Unifeso
luizavfonseca@gmail.com

Marcus Jose do A. Vasconcellos²

2. Professor Titular em Medicina da UNIFESO

RESUMO

Introdução: Mesmo que tenha uma baixa prevalência na população rastreada, as patologias tireoidianas apresentam um grau de gravidade durante a gestação que deve ser valorizado. A pré-eclâmpsia, o abortamento e a prematuridade têm no hipo e no hipertireoidismo uma causalidade importante. Em nosso país, a glândula é negligenciada durante o pré-natal, e este trabalho procura resgatar esta importância. Cabe ressaltar que não nos ocupamos das patologias imunológicas, pois estas merecem um trabalho a parte.

Objetivo: Procurar entre ensaios clínicos recentes a possibilidade de novos protocolos e/ou propostas terapêuticas que possam exercer impacto positivo na rotina obstétrica.

Método: Pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores: hipotireoidismo, hipertireoidismo, prematuridade, complicações na gravidez e gestação de alto risco. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos dez anos.

Resultados: A revisão mostrou que poucas novidades foram acrescentadas aos protocolos vigentes, e aceitou como ponto final o consenso americano publicado este ano.

Conclusões: O hipotireoidismo subclínico deve ser valorizado em sua forma terapêutica; o acréscimo de iodo ao sal ainda é a melhor forma preventiva do hipotireoidismo; a levotiroxina e o propiltiuracil são

as melhores opções para o tratamento, respectivamente, do hipo e do hipertireoidismo; o TSH é a melhor forma de acompanhamento destas pacientes.

Descritores: Hipertireoidismo; Hipotireoidismo; Complicações da gestação.

ABSTRACT

Introduction: although it has a low prevalence in the population traced, the thyroid pathologies present a degree of gravity during gestation, which should be valued. Pre-eclampsia, abortion, and prematurity have an important causality in hypo and hyperthyroidism. In our country the gland is neglected during prenatal care, this work seeks to rescue this importance. It should be noted that we do not deal with immunological pathologies, because they deserve a separate job.

Aims: To seek among recent clinical trials the possibility of new protocols and / or therapeutic proposals that may have a positive impact on the obstetric routine.

Method: search in the main search sites in Medicine, using as descriptors hypothyroidism, hyperthyroidism, prematurity, complications in pregnancy, high risk gestation. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with time criterion in the last 10 years.

Results: the review showed that few new additions were added to the current protocols and accepted as an end point the American consensus published this year.

Conclusion: sub-clinical hypothyroidism should be evaluated in its therapeutic form; the addition of iodine to salt is still a better preventive way of hypothyroidism; levothyroxine and propylthiouracil are the best for the treatment, respectively, of hypo and hyperthyroidism; TSH is the best way to follow up these patients.

Keywords: Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Pregnancy complications.

INTRODUÇÃO

No período da gravidez, as mudanças fisiológicas na gestação acabam interferindo no funcionamento da tireoide. Além disso, as patologias tireoidianas maternas podem ter efeitos adversos relevantes no desenvolvimento fetal. Avaliar e tratar mulheres com estas doenças no período da gestação requer observação cuidadosa para garantir resultados favoráveis durante esse momento. ⁽¹⁾

Como dito anteriormente, as alterações fisiológicas afetam os níveis dos hormônios tireoidianos na gravidez. A produção aumentada de estrogênio materno resulta em elevação dos níveis da Globulina Carreadora da Tireoide (TBG) que conseqüentemente leva a um aumento nos níveis de Tiroxina total (T4) em 50%. Com esse aumento, mais T4 será ligada e dessa forma, tem-se menores níveis livres desse hormônio circulando na gestante. ⁽¹⁾

Alterações dos níveis hormonais da tireoide nesse período também se relacionam com o aumento dos níveis circulantes de gonadotrofina coriônica (hCG). Em altas concentrações, a hCG liga-se ao receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), levando à produção do hormônio tireoidiano. ^(1,2)

Assim, durante a fase da gravidez precoce, a quantidade aumentada de hCG relaciona-se com uma redução recíproca da quantidade de TSH. Diante disso, quando o hCG atinge seu pico em aproximadamente dez semanas, os níveis de TSH tem seu nadir concomitante. ⁽¹⁾

De dez a 20 semanas de gestação, os níveis de hCG diminuem progressivamente, correspondendo a aumentos recíprocos nas concentrações circulantes de TSH. Considerando as alterações nos níveis circulantes de hormônios tireoidianos durante esse período, os níveis específicos de cada estágio de gestação para T4, T4 livre estimado e TSH devem ser usados na interpretação dos níveis dos hormônios tireoidianos durante a gravidez. ^(1,2)

Prematuridade e doenças como hipertensão, diabetes e, com menor frequência, cardiopatias, nefropatias e lúpus, são as principais preocupações dos obstetras quando se referem às gestações de alto risco. As patologias tireoidianas, por sua vez, são muitas vezes esquecidas, nem mesmo sendo rastreadas em um pré-natal cuidadoso. Desse modo, esse trabalho tenta resgatar a importância de tais, e acautelar aos profissionais de saúde sobre como, nos dias atuais, conduzir e lidar com esses transtornos endocrinológicos. ⁽³⁾

Os distúrbios tireoidianos são comuns em mulheres adultas em fase reprodutiva e se devem, principalmente, à deficiência de iodo, que ainda ocorre em extensas áreas do planeta, ou a alterações imunológicas em áreas suficientes deste elemento. Tendo em vista as profundas alterações hormonais e imunológicas que ocorrem neste período, bem como a dependência fetal dos hormônios tireoidianos e do iodo maternos, as repercussões da disfunção da tireoide são ainda maiores durante a gestação. ⁽³⁾

A gravidez está associada com a necessidade aumentada de secreção hormonal pela tireoide desde as primeiras semanas após a concepção. Para que esta maior demanda ocorra, a gestação induz

uma série de alterações fisiológicas que afetam a função deste órgão e, portanto, os testes de avaliação da função glandular. ⁽³⁾

Em mulheres grávidas com função tireoidiana normal e que vivem em áreas suficientes de iodo, o desafio em ajustar a liberação hormonal dessa glândula para um novo estado de equilíbrio até o fim da gestação ocorre, geralmente, sem dificuldades. Entretanto, em mulheres com capacidade funcional da tireoide prejudicada por doença de base ou por insuficiência iódica, esse equilíbrio não acontece. ⁽³⁾

O manejo de disfunções tireoidianas durante a gestação requer considerações especiais, pois, tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo podem levar a complicações maternas e fetais. Outro ponto importante é que com certa frequência, nódulos tireoidianos são detectados em gestantes, o que pode levar à necessidade de diagnóstico diferencial entre benignos e malignos ainda durante a prenhez. ⁽³⁾

Como citado anteriormente, a fase gestacional tem um impacto profundo na glândula tireoide e sua função. Nesse período, essa glândula aumenta em 10% em países onde a reposição de iodo é feita, e de 20% a 40% em áreas de deficiência desse elemento. A produção dos hormônios tireoidianos, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), aumenta em quase 50%. Estas mudanças fisiológicas acontecem em mulheres saudáveis. No entanto, outras alterações tireoidianas podem ocorrer em mulheres grávidas devido a processos patológicos. ⁽²⁾

Por motivos como esses, a função da tireoide é frequentemente avaliada na gravidez. Entretanto, uma avaliação precisa dessa função materna e fetal é difícil durante esse período, e a interpretação dos testes laboratoriais difere da mulher não grávida, já que a gonadotrofina coriônica (hCG) estimula a secreção do hormônio tireoidiano, com consequente diminuição das concentrações de tirotropina materna (TSH), especialmente no início da gravidez. Porém, os limites de anormalidade são controversos. Além disso, se tratando de doença tireoidiana auto-imune, até 18% de todas as mulheres grávidas apresentam o anticorpo da peroxidase (TPOAb) ou o anticorpo de tireoglobulina (TgAb) positivos. Cada vez mais, os dados sugerem que a positividade da TPOAb modula negativamente o impacto do estado da tireoide materna (especialmente hipotireoidismo) na gravidez e no desenvolvimento do feto. ⁽²⁾

Os distúrbios da tireoide na gestação relacionam-se a efeitos obstétricos e fetais. Como complicações no campo obstétrico, temos principalmente abortamento, pré-eclâmpsia, descolamento de placenta, e parto prematuro. Já as complicações fetais incluem prematuridade, baixo peso ao nascer e morte perinatal. Há um aumento na incidência de internações em Unidades Terciárias e síndrome de angústia respiratória. Hipotireoidismo materno no primeiro trimestre pode ser prejudicial para o desenvolvimento do cérebro fetal e levar ao seu retardo e cretinismo, englobando comprometimento mental, de crescimento físico e prejuízo no desenvolvimento, com impacto negativo na maioria dos sistemas e órgãos. ⁽⁴⁾

O conhecimento sobre a fisiopatologia das patologias tireoidianas na gestação vem avançando, e no artigo de Korevaar et al. ⁽⁵⁾ fica demonstrado que a autoimunidade tireoidiana é um importante fator de risco para doença tireoidiana gestacional, além de outros fatores identificados, como idade materna,

índice de massa corporal (IMC) e paridade. Sendo a gonadotrofina coriônica (hCG) um importante determinante da função dessa glândula na gestação, a positividade do anticorpo para tireoperoxidase prejudica a resposta da tireoide à estimulação com hCG, o que pode sugerir que esse é o mecanismo pelo qual a autoimunidade tireoidiana atua como fator de risco.

Para comprovar esta hipótese, os autores realizaram coorte prospectivo onde dosaram a gonadotrofina coriônica humana, a tirotropina (TSH) e a tiroxina livre (FT4) em 5.435 gestantes. Os resultados mostraram que concentrações mais altas de hCG foram associadas a um maior risco de hipertireoidismo subclínico e evidentemente, concentrações menores de hCG foram associadas a um maior risco de hipotiroxinemia. Em contraste, concentrações de hCG não foram associadas com hipotireoidismo subclínico. Análises posteriores mostraram que em mulheres com hipotiroxinemia, altas concentrações de hCG ainda suprimiam o TSH. No entanto, em mulheres com hipotireoidismo subclínico, altas concentrações de hCG não foram associadas com maior T4L. Em continuidade com os resultados, maiores valores de índice de massa corpórea, sexo fetal masculino e paridade materna > 2 foram associados a uma menor resposta da tireoide à estimulação com hCG. ⁽⁵⁾

Podemos resumir na sequência a seguir apresentada por Halcomb ⁽⁶⁾ as causas das doenças tireoidianas e seus principais sinais e sintomas. Causas de hipertireoidismo: doença de Graves (autoimune), adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico, tireoidite subaguda silenciosa (pós-parto e linfocítica), excesso de ingestão de iodo, excesso de ingestão de hormônio tireoidiano; Sinais e sintomas: perda de peso, nervosismo, exoftalmia, garganta seca, tremores, edema pré-tibial, sudorese, onicólise (irregular separação da placa ungueal do leito ungueal distal), angina, taquicardia, fibrilação atrial, hipotensão, peristalse exacerbada, diarreia, infertilidade, abortamento (maior no primeiro trimestre). Causas de hipotireoidismo: tireoidite de Hashimoto, amiloidose ou esclerodermia, iodo radioativo após ablação de tireoide, radiação externa, tireoidectomia parcial ou total, defeito na síntese do hormônio tireoidiano, déficit ingestão de iodo e medicações como lítio e glicocorticoides; Sinais e sintomas: ganho de peso, depressão, insônia, fadiga, dificuldade de concentração, língua aumentada, dificuldade auditiva, secura, dificuldade de deglutição, fraqueza muscular, câimbras, mialgia, hiporreflexia, ataxia, pele seca, perda de pelos, pele amarelada, mixedema, bradicardia, hipertensão, aumento do colesterol e triglicérides, derrame pleural, ascite, constipação, infertilidade, irregularidades menstruais, hemorragias.

Os tratamentos para as afecções de tireoide são classicamente definidas por Halcomb ⁽⁷⁾ desde 2002. Os pacientes com hipotireoidismo necessitam da levotiroxina, um hormônio tireoidiano sintético. Sua dosagem é baseada na idade, peso, e estado cardíaco, com posologia variável. Importante que seja ingerida em horário constante para que o nível do hormônio não sofra variações, e sua administração é vitalícia.

O hipertireoidismo, por sua vez, envolve medicamento anti tireoidismo, terapia de ablação ou cirurgia. A cirurgia caiu em desuso devido a possíveis sérias complicações como paralisia do nervo recorrente, hemorragia e hipoparatiroidismo. A terapia por ablação é realizada com iodo radioativo e a

dosagem varia com as dosagens hormonais e o estado clínico do paciente, porém, este tratamento é contraindicado durante a gravidez e amamentação. ⁽⁷⁾

As principais drogas antitireoidianas são o metimazol (Tapazol) e propiltiouracil (PTU), mas infelizmente, as recidivas são frequentes. Essas drogas diminuem as chances de efeitos cardíacos como taquicardia, palpitações, fibrilação atrial, fadiga e fraqueza. ⁽⁷⁾

Uma forma de alteração tireoidiana que pode interferir na gestação é a doença auto-imune (DAT) que mostra predominância na mulher, com maior incidência nos anos após o parto. O microquimerismo fetal tem sido sugerido para desempenhar um papel na patogênese da DAT. Contudo, apenas a presença de células microcímicas fetais no sangue e na glândula tireoide dessas pacientes foi comprovada, mas não o papel ativo real na modificação imunológica. O microquimerismo fetal é prejudicial para a glândula tireoide, iniciando uma reação *Graft versus Host (GvHR)* ou sendo o alvo de uma reação hospedeiro *versus* enxerto (HvGR). ⁽⁸⁾

Lepez et al., ⁽⁸⁾ exploram esta hipótese sobre o papel do microquimerismo fetal na AIT, com enfoque principal na causalidade maior da prematuridade, e concluíram que a hipótese tinha confirmação. Entretanto, não abordaremos estas tireoideopatias nesta revisão, pois entendemos que merecem um trabalho a parte.

Rodriguez & Zeron ⁽⁹⁾ afirmam que a doença autoimune da tireoide (AIT) é uma doença multifatorial com predisposição genética. Compararam o RNA mensageiro (mRNA) entre pessoas saudáveis e pacientes com hipotireoidismo e com seus familiares afetados. Com um estudo transversal, prospectivo e descritivo concluíram que não há diferença clara na expressão do mRNA, e que os genes ideais para uma triagem sistemática para os familiares AIT ainda estão para ser encontrados.

Apenas como ilustração da questão autoimune, relatamos o caso de Ayyagari ⁽¹⁰⁾, que apresenta um caso de hipotireoidismo de longa data associado a desenvolvimento da doença de Graves no pós-parto e com recém-nascido apresentando hipotireoidismo congênito transitório: Uma mulher de 27 anos com hipotireoidismo nos últimos três anos e diabetes mellitus gestacional sem intercorrências. Testes da função tireoidiana do recém-nascido apresentaram hipotireoidismo congênito que foi transitório e foi resolvido aos três meses de idade. O diagnóstico do recém-nascido é hipotireoidismo congênito transitório, provavelmente devido ao bloqueio do receptor do hormônio estimulante da tireoide. A mãe, que apresentou hipotireoidismo nos últimos três anos era estável com eutireoidismo e estava em uso de levotiroxina (100 ug por dia). Sete meses após o parto, ela apresentava atraso na pálpebra e proptose do olho esquerdo. Seus TFTs revelaram tireotoxicose e foram aconselhados a interromper o tratamento com LT4. As imagens das órbitas na ressonância magnética estavam normais e os seus TBAb estavam elevados a 4,65 IU / L (<1,22). Os anticorpos antimicrosossomais e os anticorpos antitireoidianos peroxidases negativos. Com a suspensão do tratamento, a orbitopatia foi resolvida por seis semanas e a mãe permanece eutireoidea sem LT4 em um período de seguimento de oito meses. ⁽¹⁰⁾

A partir dessa questão ilustrada, o estudo demonstra que o monitoramento de perto e doença autoimune da tireoide (DAIT) na gravidez e no pós-parto é necessário devido à troca imune neste período e pode indicar a necessidade de terapia com LT4. Além disso, a suspeita de hipotireoidismo congênito transitório devido ao TRAb (anticorpo antirreceptor de TAH) deve ser alta em neonatos nascidos de mães com DAIT. ⁽¹⁰⁾

Nos últimos 15 anos, o conhecimento da fisiologia tireoidiana gestacional, as definições, a estratificação de risco e consequências clínicas da doença tireoidiana gestacional, expandiram-se rapidamente. Isto é ilustrado, por exemplo, pelo número de artigos no PubMed que quase dobraram nos últimos 15 anos (de 166 acessos em 2001 para 316 em 2016), além de incluir 1700 novos acessos desde a publicação pela Associação Americana de Tireoide (2011) das diretrizes (303-356 acessos por ano). Este fato demonstra uma procura constante de atualização sobre o tema obstétrico e endocrinológico. ⁽¹¹⁾

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Fazer uma revisão sobre possíveis novas formas diagnósticas e terapêuticas nas patologias tireoidianas durante a gestação.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Na possibilidade de encontrarmos modificações mais recentes nesta rotina obstétrica, incorporá-la ao Protocolo da Maternidade do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e periódicos CAPES, em artigos dos últimos dez anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: hipotireoidismo; hipertireoidismo; gestação de alto risco; tireoide e gravidez.

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem à explicação da estratégia adotada, sua finalidade e os conjuntos de casos apresentados.

RESULTADOS

Há muito tempo que a literatura vem apresentando farto material relacionado com o diagnóstico subclínico do hipotireoidismo. Andrade et al., ⁽¹²⁾ estudaram 75 gestantes, voluntárias, residentes na cidade de Itabuna, Bahia. No protocolo constaram os seguintes critérios de inclusão: gestante sem história prévia de doença tireoidiana e diabetes mellitus, com menos de 40 anos, em qualquer idade gestacional. Nestas pacientes foi feita avaliação laboratorial com dosagem de TSH, T4 livre, anticorpos anti-TPO, perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides); avaliação ultrassonográfica da ti-

reioide. Os resultados mostraram TSH elevado com T4 livre normal em três gestantes (4,0%). A positividade de anticorpos anti-TPO foi de 8,0%. Foram encontradas 5,4% de alterações ultrassonográficas tireoidianas. Os autores concluíram por uma prevalência de 4,0% de hipotireoidismo subclínico na amostra, e com base neste resultado os autores consideram de grande importância a inclusão da avaliação tireoidiana na rotina do exame pré-natal.

Este é somente um exemplo nacional que já em 2005 indicava a rotina da avaliação laboratorial da tireoide no pré-natal. ⁽¹²⁾

Uma amostra bem interessante pelas informações contidas nos resultados, foi publicada por Saraladevi et al. ⁽⁴⁾ que partindo da ideia que as patologias da tireoide constituem um dos distúrbios endócrinos mais comuns na gravidez, realizaram estudo clínico prospectivo em grávidas durante o primeiro trimestre. Os resultados mostraram a prevalência de distúrbio tireoidiano de 11,6% (IC 95% - 9,64 a 13,54), e concordaram com outras partes da Ásia. O hipotireoidismo subclínico e hipotireoidismo foi de 6,4% e 2,8%, respectivamente. Já o hipertireoidismo subclínico e aberto foi de 1,8% e 0,6%, respectivamente.

As principais complicações perinatais observadas no hipotireoidismo subclínico foram: 9,3% de pré-eclâmpsia; 1,56% de descolamento prematuro de placenta; 7,81% de parto prematuro; 4,68% de abortamento; 6,25% de crescimento restrito; 4,68% de baixo peso ao nascer; e 1,56% de morte perinatal. Quando os autores analisaram o grupo de hipotireoidismo clínico estas cifras aumentaram para 14,2%, 3,57%, 10,71%, 7,14%, 10,71%, 10,71% e 3,57%, respectivamente. Portanto, o diagnóstico precoce certamente colabora para proteção da gestação. ⁽⁴⁾

Em relação ao hipertireoidismo podemos citar artigo de Parkers et al. ⁽¹³⁾ que afirma que a afecção materna manifesta, não controlada ou mal controlada, está associada a taxas mais altas de pré-eclâmpsia e, menos comumente, insuficiência cardíaca materna. A “tempestade” tireoidiana, um aumento agudo da função da glândula, com risco de vida pela tireotoxicose, embora não comum na gravidez, pode ser precipitada pelo estresse do trabalho de parto, cesariana ou infecção. Como complicações fetais, o hipertireoidismo mostrou causar abortamento espontâneo, parto prematuro, crescimento intrauterino restrito e natimortos. Tais complicações podem ser reduzidas com o controle precoce do hipertireoidismo manifesto, que desse modo, demonstrou ser extremamente necessário.

As complicações que o descontrole da tireoide pode causar à gestação são ratificadas, no artigo de Stagnaro-Stein et al. ⁽¹⁴⁾ que aborda a questão do lúpus eritematoso difuso (LES). As hipóteses do estudo são que mulheres grávidas com LES terão uma alta prevalência de hipotireoidismo não diagnosticado. Além disso, o trabalho demonstra que há uma alta prevalência de trabalho de parto prematuro quando associada ao hipotireoidismo, muito maior que em mulheres com LES e que não possuem alterações tireoidianas. Este foi um estudo retrospectivo do *Hopkins Lupus Cohort*, e 63 grávidas com LES foram testadas em seus anticorpos hormonais e tireoidianos testados em soros congelados. Cerca de 13% das mulheres tomavam hormônio tireoidiano antes de engravidar, 11% foram diagnosticadas com hipotireoidismo durante a gravidez, e 14% desenvolveram trabalho de parto prematuro. A prevalência

de parto prematuro foi de 67% em mulheres lúpicas com doença da tireoide e de 18% em mulheres livres de doença da tireoide ($p = 0,002$). Portanto, esta é mais uma preocupação na gestação em portadoras de doenças do colágeno.

Um importante fator interveniente nas patologias tireoidianas na gestação é o meio ambiente. Um exemplo emblemático para este fato, é artigo de Orvat et al. ⁽¹⁵⁾ que estudaram esta variável na Sérvia em momentos de guerra e objetivaram precisar a tendência de utilização de drogas no tratamento da tireoide durante a gravidez. A radiação de urânio empobrecido e poluição com bifenilos policlorados resultantes de bombardeios nos territórios sérvios, bem como o estresse adicional a longo prazo pode ter afetado a função dessa glândula. Mulheres que deram à luz no Departamento de Ginecologia em 1989, 1999, 2007 e 2011 foram entrevistadas durante um mês sobre doenças da tireoide na gravidez, e também sobre as drogas utilizadas por elas. Os resultados mostraram que nenhuma mulher grávida foi notificada com distúrbio da tireoide em 1989 e 1999, enquanto em 2007 quatro mulheres foram diagnosticadas com uma disfunção nessa glândula. Em 2011, quatorze de 18 mulheres com disfunção tireoidiana estavam em uso de levotiroxina e na maioria dos casos, o hipotireoidismo foi diagnosticado como autoimune. A conclusão dos autores sugere a necessidade de realizar análises mais detalhadas da correlação entre a frequência da disfunção da glândula tireoide e os efeitos da poluição ambiental na Sérvia.

Outro enfoque bem atual sobre a repercussão do hipotireoidismo sobre o feto está explicitado no trabalho de Hu et al. ⁽¹⁶⁾, que, parte da hipótese que tanto a hipotiroxinemia perinatal como a deficiência de ferro estão associadas ao neurodesenvolvimento fetal. O ferro é um componente importante da peroxidase tireoidiana, uma enzima chave na síntese do hormônio tireoidiano. Os autores criaram dois grupos de cobaias e mostraram que a anemia materna levava ao hipotireoidismo materno e a alterações no desenvolvimento do cérebro fetal dos animais. Mesmo a deficiência leve de ferro pré-gestacional, diminuiu o nível de triiodotironina total no cérebro neonatal em algumas cobaias, levando a redução da expressão de RNAm de alguns hormônios tireoidianos. Além disso, houve retardo nas habilidades sensorio-motoras. O estudo demonstrou então, que a hipotiroxinemia associada à deficiência de ferro perinatal é suficiente para prejudicar o desenvolvimento precoce cerebral, ainda que esse elemento esteja em níveis normais no cérebro neonatal. Concluiu-se dessa forma, que é de importante valia monitorar o nível de hormônio tireoidiano em mulheres com deficiência perinatal de ferro.

DISCUSSÃO

Começamos nosso capítulo de discussão exemplificando, com artigo de Kanková et al. ⁽¹⁷⁾, como o desequilíbrio da função tireoidiana tem importante repercussão durante a gestação. As doenças autoimunes da tireoide (DAIT) pertencem a fatores de risco bem definidos para desfechos adversos na gravidez. Estes autores investigaram se existia alguma ligação entre a toxoplasmose latente e DAIT materna durante a gravidez.

Foi realizado um estudo transversal em 1248 gestantes consecutivas durante as 9-12^a semanas de gestação, onde avaliaram o hormônio tireotrófico (TSH), anticorpos contra tireoperoxidase (TPOAb)

e tiroxina livre (FT4) com quimioluminescência, enquanto o Toxoplasma foi detectado pelo teste de fixação do complemento (CFT) e anti-Toxoplasma IgG (ELISA). Os resultados mostraram que 22,5% das mulheres foram positivas para toxoplasmose latente e 14,7% foram positivas para AITD. As mulheres com toxoplasmose latente apresentaram TPOAb altamente elevada ($p = 0,004$), e esta toxoplasmose latente foi também associada a queda nos níveis séricos de TSH ($p = 0,049$). Nesse estudo, foi encontrada também uma correlação entre o T4L e o índice de positividade para anticorpos IgG anti-Toxoplasma ($p = 0,033$), que foi ainda mais acentuado nas mulheres positivas para TPOAb positivas para Toxoplasma, ($p = 0,014$).⁽¹⁷⁾

As principais conclusões foram que a toxoplasmose latente está associada a um leve aumento na produção de hormônio tireoidiano na gravidez, e que alterações associadas ao Toxoplasma observadas nos parâmetros da DAIT são leves e não parecem ser clinicamente relevantes. No entanto, eles poderiam fornecer novas pistas para a patogênese das doenças autoimunes da tireoide.⁽¹⁷⁾

Com a finalidade de mostrar que as formas de conduzir as tireoideopatias durante a gestação ainda é controversa, Koren et al⁽¹⁸⁾ realizaram inquérito entre profissionais de saúde. O estudo envolveu obstetras e endocrinologistas de Israel, e o tema foi como diagnosticar e tratar o hipotireoidismo subclínico (HSC) e nódulos tireoidianos durante a gravidez.

Um questionário eletrônico foi enviado por e-mail para todos os membros da Sociedade Israelita de Endocrinologia e de Obstetrícia e Ginecologia, e incluíram dados demográficos e cenários clínicos com perguntas sobre o rastreamento e gestão de mulheres grávidas com HSC, hipotiroxinemia e nódulo tireoidiano palpável. Foram recebidas 90 respostas de endocrinologistas e 42 respostas de obstetras. Entre os endocrinologistas, 39% repetiriam o teste de hormônio estimulante da tireoide (TSH) de 2,9 mU / L com tiroxina livre normal e tratariam com tiroxina se o segundo resultado foi acima de 2,5 mU / l. Entre obstetras, 73% acompanhariam a paciente com HSC no início da gravidez e apenas 22% começariam tiroxina após um primeiro resultado de TSH acima de 2,5 mU / L.⁽¹⁸⁾

No que diz respeito ao rastreamento, 57% endocrinologistas e 71% obstetras recomendariam triagem para disfunção tireoidiana para todas as mulheres no início da gravidez. Entre os endocrinologistas, 54% pediriam um ultrassom para um nódulo tireoidiano palpável e fariam uma aspiração por agulha fina apenas para lesões suspeitas. Os autores concluem que esta abordagem necessita de protocolos bem definidos e que possam ser seguidos por todos.⁽¹⁸⁾

Uma questão muito importante que cabe no capítulo dessa discussão é apontada no artigo de Yamamoto & Donovan⁽¹⁹⁾ que responde questões pré-concepcionais para pacientes sabidamente portadoras de doenças tireoidianas. Podemos sistematizar a seguir estas demandas: Mulheres em pré-concepção e nível hormonal (TSH) $<1,2$ mUI / L geralmente não devem aumentar a levotiroxina, devendo manter a dose de levotiroxina pré-concepcional, mantendo-o em torno deste valor, com ajustes se indicado por monitorização do TSH; evitar ingerir levotiroxina junto com ferro ou suplementos contendo cálcio, pois interferem com absorção do hormônio tireoidiano (intervalo de quatro horas); as taxas de

concepção e de nascimento não são influenciadas por disfunção tireoidiana menor como o hipotireoidismo subclínico, por exemplo; ensaio clínico randomizado da terapia com levotiroxina em mulheres com anticorpos anti-peroxidase não mostrou diferença no aborto espontâneo ou nas taxas de parto prematuro; mulheres com doença ativa de Graves ou adenoma tóxico devem retardar a gravidez até que a função tireoidiana seja reestabelecida. O risco materno-fetal e os benefícios da terapêutica disponível (drogas antitireoidianas, iodo radioativo, tireoidectomia) deve ser discutido se a gravidez for planejada. Mulheres que recebem iodo radioativo devem ser liberadas da radiação seis meses antes de conceber; Propiltiouracil é a droga preferida no tratamento antes da concepção em pacientes com hipertireoidismo. Ainda que existam estudos que o associem com pequeno aumento das más formações congênitas, essa droga é recomendada para mulheres que necessitam de tratamento para o hipertireoidismo e recusam iodo radioativo ou tireoidectomia. A embriopatia secundária à utilização de metimazol no primeiro trimestre está bem estabelecida em vários estudos.

Este capítulo termina com o último consenso americano sobre patologias da tireoide durante a gestação publicado por Korevaar⁽¹¹⁾ em 2017. Devido às alterações específicas da gestação na fisiologia tireoideana e a interação materno-placentária-fetal o cuidado da tireoide durante a gravidez é complicado.

A edição de julho de 2017 inclui as Diretrizes da *American Thyroid Association* para o Diagnóstico e Tratamento da Doença da Tiróide durante gravidez e pós-parto, um novo documento de orientação que inclui 97 recomendações com base em 621 referências, constituindo-se em um grande aumento desde 2011 (76 baseadas em 321 referências). Essa é uma importante colaboração completa da literatura realizada por especialistas no campo que permitirá aos médicos uma atualização eficiente da literatura atual.⁽¹¹⁾

A incorporação de novas evidências nas antigas diretrizes levaram a várias novas e/ou diferentes recomendações que terão impacto no atendimento clínico. Quando as evidências disponíveis são fortes, as recomendações permitem que os médicos adotem decisões mais específicas para seus pacientes (incorporação estratificação de risco). Ao mesmo tempo, quando as evidências forem de fraco impacto, recomendações de tratamento são feitas com cautela (por exemplo, uma levotiroxina de baixa dosagem inicial para doença tireoidiana leve).⁽¹¹⁾

Uma das mudanças mais influentes nas diretrizes atuais é a nova recomendação sobre a definição de um intervalo de referência para o TSH. Sempre foi recomendado que cada instituição determinasse seu próprio ponto de corte. O limite de TSH de 2,5 ou 3,0 mUI / L foi recomendado para o primeiro e segundo/terceiro trimestres, respectivamente. Apesar muitos centros começarem a usar esses pontos de corte fixos, estudos relataram que seu uso levou a uma proporção muito alta de hipertropinemia (7,4 a 27,8%), e na maioria dos casos, os limites superiores de TSH baseados na população estavam bem acima de 2,5 e 3,0 mUI / L.⁽¹¹⁾

Além de uma base populacional ou corte fixo para TSH, a disponibilidade de estudos recentes sobre intervalos de referência facilitam uma nova abordagem, que é adotar intervalos de referência de

TSH específicos para a gravidez, que foram obtidos usando um ensaio similar de TSH e de uma população similar. Se a adoção de uma referência específica do ensaio intervalo não for possível, recomenda-se a utilização de um limite superior do TSH de 4,0 mUI / L. ⁽¹¹⁾

Isso está de acordo com limites de TSH de grandes estudos populacionais em iodo insuficiência em certas áreas do mundo. Além disso, também é consistente com os resultados de um recente estudo americano, demonstrando que a levotiroxina pode reduzir o risco de aborto em mulheres com TSH entre 4,1 e 10 mUI / L, enquanto a levotiroxina pode aumentar o risco de resultados adversos se o TSH é de 2,5 a 4,0 mUI / L. ⁽¹¹⁾

Outro novo aspecto das diretrizes atuais é a recomendação que a terapia com levotiroxina pode ser considerada para mulheres com concentrações de TSH > 2,5 mIU / L se a tiróide anticorpos peroxidase (TPOAb) forem positivos. Esta recomendação baseia-se em recentes estudos que identificaram maior risco de gravidez adversa em mulheres positivas para TPOAb com concentração de TSH alta. Tal consideração de tratamento é marcada como uma recomendação fraca, uma vez que os estudos ainda são escassos e precisam ser replicados. ⁽¹¹⁾

No entanto, também há boas evidências circunstanciais que apoiam esta recomendação, já que as mulheres positivas para TPOAb apresentaram resposta anormal a estimulação da gonadotropina coriônica humana (hCG), e dois ensaios clínicos randomizados demonstraram que tratamento com levotiroxina em mulheres positivas para TPOAb é benéfico. ⁽¹¹⁾

Existem também estudos importantes demonstrando que há uma associação entre metimazol (MMI) ou propiltiouracil (PTU) e efeitos teratogênicos adversos. As recomendações para o hipertireoidismo de Graves, em 2011, era o PTU durante primeiro trimestre. No entanto, novos estudos já identificaram associação do uso de PTU com maior risco de anomalias fetais. Como sua associação é com malformações pouco graves, ainda é a abordagem preferida, sendo que sua utilização foi agora alargada às primeiras 16 semanas. ⁽¹¹⁾

Ainda sobre o hipertireoidismo, no artigo de Bartholo et al. ⁽²⁰⁾ fica demonstrado que o PTU deve ser utilizado no primeiro trimestre de gestação devido aos efeitos do MMI em nível embrionário. Entretanto, o PTU deverá ser substituído pelo MMI após esse período devido sua hepatotoxicidade materna e fetal.

A partir da avaliação bibliográfica apresentada nas novas diretrizes, torna-se claro que ainda há insuficiente evidência para recomendar o rastreamento universal. A falta de evidências adequadas sobre como identificar mulheres em risco de forma otimizada (ou seja, usando pontos de corte fixos ou de população ou usando um perfil de risco) e a escassez de dados sobre os benefícios e/ou danos do tratamento com levotiroxina são os dois mais importantes elementos em falta. Para essas duas lacunas de conhecimento, evidências recém-disponíveis agora sugerem que algumas das recomendações, padrões de prática e desenhos de estudo que precedem essas novas diretrizes podem ter sido prematuros e muito progressivos. Em retrospecto, parece provável que muitos médicos que seguiram rigorosamente

os critérios diagnósticos, estabelecidos pelas diretrizes anteriores, diagnosticaram precocemente e excessivamente o hipotireoidismo subclínico, levando a um tratamento precoce e exagerado. Da mesma forma, ensaios clínicos randomizados foram montados no passado sem o conhecimento adequado do tamanho do efeito esperado no desfecho de interesse ou dosagem do tratamento. Segundo o autor, infelizmente, a prevalência combinada de hipotireoidismo subclínico e hipotiroxinemia excede a prevalência de hipotireoidismo manifesto por um fator > 20. Essa relação, combinada com as atuais lacunas de conhecimento no campo, torna o rastreamento universal propenso a causar danos em vez de beneficiar a população como um todo. O autor acredita que a discussão deva se concentrar na criação de um teste de triagem clínica binária para o hipotireoidismo evidente, até que evidências adequadas apoiem ou refutem a implementação da triagem para a disfunção tireoidiana. Cabe aos médicos e pesquisadores da área preencher lacunas de dados relevantes com estudos sólidos, fornecendo assim as ferramentas necessárias para refinar as recomendações no futuro.⁽¹¹⁾

Esta nova diretriz, publicada este ano por Alexander et al.⁽²⁾ aborda várias questões e respostas que resumiremos nos parágrafos a seguir.

Os testes de função tireoidiana mudam durante a gravidez de modo que a gestação normal está associada a um aumento de excreção de iodo, um aumento nas proteínas de ligação à tiroxina e aumento na produção de hormônios tireoidianos. Assim, o uso de referências específicas por trimestre e baseadas na população estudada, continua sendo a melhor maneira de lidar com esse problema.⁽²⁾

Segundo estudos com grávidas nos Estados Unidos e na Europa, os valores de referência para concentrações séricas de TSH em cada trimestre de gravidez incluem um limite superior de TSH de 2,5 mU / L no primeiro trimestre e 3,0 mU / L no segundo e terceiro trimestres. Quando possível, devemos criar valores de referência de cada trimestre baseados na população local. A determinação do intervalo de referência deve incluir apenas mulheres grávidas sem doença tireoidiana conhecida, ingestão ótima de iodo e status negativo de TPOAb.⁽²⁾

Sobre o método ideal para avaliar concentração sérica de T4 durante a gravidez, a diretriz diz que a precisão da medição de FT4 no soro pelo método indireto de radioimunoensaio analógico é influenciada pela gravidez e também varia significativamente de acordo com o fabricante. Se medido em mulheres grávidas, os intervalos de referência específicos do método do ensaio e do trimestre específico da gravidez devem ser aplicados.⁽²⁾

O impacto da deficiência grave de iodo na mãe, feto e criança ocorre de modo que a deficiência de iodo na dieta materna resulta em síntese de hormônios tireoidianos materna e fetal prejudicada. Valores baixos do hormônio tireoidiano estimulam o aumento da produção de TSH hipofisário, e o aumento do TSH leva ao crescimento da tireoide, resultando em bócio materno e fetal. Em áreas de deficiência severa de iodo, os nódulos da tireoide podem estar presentes em até 30% das mulheres grávidas. Deficiência severa de iodo em mulheres grávidas tem sido associada a taxas crescentes de perda de gestação, natimortos e aumento de idade perinatal e infantilmortalidade. Os níveis normais do hormônio tireoidiano são essenciais para a migração, mielinização e outras mudanças estruturais do cérebro fetal. Tal fato

também está demonstrado no trabalho de Hu et al ⁽¹⁶⁾. A iodização universal do sal é a maneira mais econômica de melhorar esta deficiência.⁽²⁾

A disfunção tireoidiana é associada à infertilidade em mulheres de modo que, apesar dos dados imperfeitos, a maioria das evidências parece apoiar uma associação entre disfunção tireoidiana e aumento do risco de infertilidade. O tratamento da disfunção é geralmente seguro e pode exercer um efeito positivo na fertilidade. Assim, é prudente tratar os distúrbios da tireoide em mulheres inférteis, com o objetivo de normalizar a função da glândula.⁽²⁾

Sobre o hipotireoidismo subclínico e sua associação à infertilidade em mulheres, diferentes definições de hipotireoidismo subclínico têm sido usadas em diferentes estudos. Examinando esta questão, os resultados foram inconsistentes. No entanto, o tratamento com levotiroxina mostrou resultados positivos.⁽²⁾

Não existem evidências que comprovam a ideia de que o tratamento do hipotireoidismo leva a maiores taxas de abortamento.⁽²⁾

As recomendações para o tratamento de hipotireoidismo clínico na gestação são definitivas.⁽²⁾

As mulheres com hipotireoidismo ou risco de hipotireoidismo devem ser monitoradas durante a gravidez através do TSH mensal.⁽²⁾

A levotiroxina deve ser ajustada no pós-parto da seguinte maneira: nas mulheres que começaram a utilizar a medicação durante a gravidez para autoimunidade tireoidiana na ausência elevação do TSH, a levotiroxina pode ser interrompida no parto, com avaliação do TSH sérico em seis semanas depois.⁽²⁾

CONCLUSÕES

A melhor forma de prevenir o hipotireoidismo é a adição de iodo ao sal ingerido.

O rastreamento universal da função tireoidiana deve ser incentivado utilizando-se o hormônio estimulante da tireoide.

A levotiroxina é a droga de escolha para o hipotireoidismo clínico e subclínico na gestação. Deve ser ajustada de acordo com a dosagem de TSH.

Para o hipertireoidismo devemos usar preferencialmente o propiltiuracil nos primeiros três meses e após esse período, deve ser substituído pelo metimazol.

As complicações mais prevalentes decorrentes da doença tireoidiana na gestação são a pré-eclâmpsia, o abortamento, o parto prematuro e o crescimento restrito. No hipotireoidismo, em especial, são mais comuns o desenvolvimento intelectual debilitado e o abortamento espontâneo, já no hipertireoidismo, são mais frequentes o CIUR e RN natimortos.

REFERÊNCIAS

1. Rivkees AS, Mandel SJ. Thyroid Disease in Pregnancy. Hormone Reserch. In Paediatrics. 2011;76(suppl 1):91–96.

2. Alexander CD, Pearce EM, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *THYROID*. 2017;27(3):315-389.
3. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireoide e gravidez. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2008;52(7):1084-1095.
4. Saraladevi R, Nirmala Kumari T, Shreen B, Usha Rani V. Prevalence of thyroid disorder in pregnancy and pregnancy outcome. *IAIM*.2016;3(3):1-11.
5. Korevaar TIM, Rijke YB, Chaker L, Medici M, Jaddoe VWV, Steegers EAP et al. Stimulation of Thyroid Function by Human Chorionic Gonadotropin During Pregnancy: A Risk Factor for Thyroid Disease and a Mechanism for Known Risk Factors. *THYROID*.2017;27(3):440-450.
6. Holcomb SS. Detecting thyroid disease, part 1: Thyroid dysfunction can mimic signs and symptoms of aging. Find out how to recognize problems early. *Nursing*. 2003;33(8):32cc1-4.
7. Holcomb SS. Detecting thyroid disease, part 2: Learn about treatment and how to help your patient manage symptoms. *Nursing*. 2003;33(9):32cc1-4.
8. Lepez T, Vandewoestyne M, Deforce D. Fetal microchimeric cells in autoimmune thyroid diseases harmful, beneficial or innocent for the thyroid gland?. *Chimerism*. 2013;4(3):111-118.
9. Rodriguez GC, Zeron HM. Familial autoimmune thyroid disease and *PTPN-22*. *Med Glas(Zenica)*.2015;12(2):151-156.
10. Ayyagari M. A rare presentation of autoimmune thyroid disease in mother and neonate postpartum. *Thyroid Res Pract*.2017;14(2):86-88.
11. Korevaar TIM. Evidence-Based Tightrope Walking: The 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *TYROID*.2017;27(3): 309-311.
12. Andrade LJO, Cruz T, Daltro C, França CS, Nascimento AOS. Detecção do Hipotireoidismo Subclínico em Gestantes Com Diferentes Idades Gestacionais. *Arq BrasEndocrinol Metab*.2005;49(6):923-929.
13. Parkers IL, Schenker JG, Shufaro Y. Thyroid disorders during pregnancy *Gynecol Endocrinol*.2012;28(12):993-998.
14. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder LS, Petris M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus*.2011;20:690-699.
15. Horvat O, Tomic Z, Mijatovic Y, Sabo A. Drug utilization in treatment of thyroid disorder during pregnancy in Serbia. *Med Pregl*. 2016;69(1-2):11-15.
16. Hu X, Wang R, Shan Z, Dong Y, Zheng H, Jesse FF et al. Perinatal Iron Deficiency-Induced Hypothyroxinemia Impairs Early Brain Development Regardless of Normal Iron Levels in the Neonatal Brain. *THYROID*.2016; 26(7):891-900
17. Kanikova S, Zkova LP, Flegr J, Calda P, Springer D, Potlukova E. Effects of Latent Toxoplasmosis on Autoimmune Thyroid Diseases in Pregnancy. *PLOS NE*.2014;9(10):1-7
18. Koren R, Wiener Y, Or K, Benbassat CA, Koren S. Thyroid Disease in Pregnancy: A Clinical Survey among Endocrinologists, Gynecologists, and Obstetricians in Israel. *IMAJ*.2018;20:167-171.
19. Yamamoto J, Donovan LE. Managing thyroid disease in women planning pregnancy. *CMAJ*.2017;189(28):E940
20. Bartholo B, Monteiro D, Trajano A. Hipertireoidismo na gestação, *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014;13(3):73-8

SÍNDROME HELLP: UMA REVISÃO DE LI- TERATURA

*HELLP SYNDROME: A LITERATURE RE-
VIEW*

Bruno Pereira¹
Gabriel M. M. Linhares¹
Isabele M. M. Severo¹
Jacqueline L. G. Serra¹
Mateus Dutra¹
Rayanne A. Quintão¹

*1. Acadêmico do Curso de Medicina do Unifeso
rayanne-abboud@hotmail.com*

Júlio Carvalho²

*2. Professor do Curso de Medicina do Unifeso.
julioocneto62@gmail.com*

RESUMO

Introdução: A hipertensão e proteinúria aumentada na gravidez, caracterizam a pré-eclâmpsia, afecção grave que acomete a gestante constituindo causa de complicações de grande impacto na mortalidade materno infantil, e tem como uma complicação a Síndrome HELLP. Essa última afeta 0,5 a 0,9% das mulheres com pré-eclâmpsia e tem complicações graves. Sua fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida, e tem um diagnóstico difícil de ser realizado. Além disso, ainda não existe tratamento realmente eficaz para essa síndrome, a não ser a retirada do feto. Dessa forma, destaca-se a enorme importância de estudá-la e investigá-la mais, a fim de que haja seu esclarecimento e melhora de prognóstico. **Objetivos:** Compreender melhor sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da Síndrome HELLP.

Métodos: Esse artigo é uma revisão integrativa de literatura. As buscas foram realizadas através de bases de dados bibliográficos, como PubMed, SciELO, Google Academics, BVS, no intervalo entre 2009 e 2019.

Resultados: A Síndrome HELLP não possui sua fisiopatologia totalmente esclarecida ainda, entretanto, através da fisiologia da gravidez e as modificações que ocorrem nessa patologia, possibilitou criar algumas hipóteses para justificar a ocorrência dessas. Além disso, não existe um tratamento eficaz sem ser a retirada do feto, entretanto, é necessário o diagnóstico precoce e oportuno para poder salvar a mãe e o feto de desfechos mórbidos dessa doença. **Conclusão:** É necessário que se estude mais sobre essa síndrome, para que seu diagnóstico e sua intervenção ocorram de forma o mais cedo possível. Assim, é essencial que se investigue mais sobre sua fisiopatologia e diferentes formas de tratamento.

Descritores: Síndrome HELLP; Diagnóstico; Fisiopatologia; Tratamento.

ABSTRACT

Background: Hypertension and increased proteinuria in pregnancy characterize pre-eclampsia, a serious condition that affects the pregnant woman, causing complications of great impact on maternal and infant mortality, which has as a complication HELLP syndrome. The latter affects 0.5 to 0.9% of women with preeclampsia and has severe complications. Its pathophysiology is not yet fully understood and has a difficult diagnosis to make. In addition, there is still no really effective treatment for this syndrome, except withdrawal from the fetus. Therefore, it is important to study it and investigate it more, in order to clarify and improve the prognosis.

Aims: Understand better about the pathophysiology, diagnosis and treatment of HELLP Syndrome.

Methods: This article is an integrative literature review. The searches were carried out through bibliographic databases such as PubMed, SciELO, Google Academics, BVS, between 2009 and 2019.

Results: The HELLP syndrome does not have its pathophysiology fully clarified yet, however, through the physiology of pregnancy and the modifications that occur in this pathology, made it possible to create some hypotheses to justify the occurrence of these. In addition, there is no effective treatment without fetal withdrawal, however, it is necessary early and timely diagnosis to save the mother and fetus from morbid outcomes of this disease.

Conclusions: It is necessary to study more about this syndrome, so that its diagnosis and its intervention occur as soon as possible. Thus, it is essential to investigate more about its pathophysiology and different forms of treatment.

Keywords: HELLP Syndrome; Diagnosis; Pathophysiology; Treatment.

INTRODUÇÃO

A gestação é uma ocasião de mudanças físicas e emocionais, em um corpo que se modifica a cada dia, tornando a mulher mais vulnerável em certas situações que podem propiciar um desenredo desfavoráveis para o feto e a mãe.

A gravidez pode induzir a hipertensão arterial em uma mulher previamente normotensa ou agravar uma hipertensão pré-existente. Essa complicação é muito comum e apresenta elevado índice de morbimortalidade materna e perinatal nas maternidades, e é definida como Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG).

A DHEG pode ser classificada em: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica e hipertensão gestacional. No entanto, o foco maior desse artigo será explorar o aparecimento de uma complicação obstétrica grave, advinda da pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, muito pouco conhecida e de difícil diagnóstico, denominada síndrome HELLP.

Vale ressaltar que a pré-eclâmpsia é uma desordem multissistêmica, caracterizada por hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação em uma mulher previamente normotensa. Já na eclâmpsia a característica mais marcante é a presença de convulsões, seja antes ou durante o trabalho de parto e até mesmo no puerpério. Aproximadamente 5% das mulheres com pré-eclâmpsia evoluem para eclâmpsia e 0,5 a 0,9% apresentam síndrome HELLP (HARAM, 2014).

Em relação ao termo HELLP, este é um acrônimo da abreviação dos termos em inglês que querem dizer: H – *hemolysis* (hemólise), EL – *elevated liver enzymes* (aumento das enzimas hepáticas) LP – *low platelets* (plaquetopenia) (RIBEIRO et al., 2017). Sua fisiopatologia, embora ainda não esteja totalmente esclarecida, relaciona-se com a diminuição da perfusão placentária, falha na invasão do trofoblasto. E como consequência há alteração da função endotelial, ativação do processo inflamatório, queda dos níveis de prostaglandinas e aumento da ação do tromboxano resultando em aumento da atividade vascular. Como resultado, pode-se notar complicações maternas, como insuficiência cardíaca, pulmonar e renal; e também fetal, como crescimento uterino restrito e Síndrome da Angústia Respiratória (LOPES et al., 2013).

OBJETIVOS

Primário: Explorar os estudos da fisiopatologia da síndrome HELLP.

Secundários: Elencar a relação entre o aparecimento da síndrome HELLP e a pré-eclâmpsia; Explorar métodos de diagnóstico da pré-eclâmpsia e síndrome HELLP;

Elencar as novas discussões na conduta e tratamento da pré-eclâmpsia e síndrome HELLP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esse artigo é uma revisão simples feita com estudo teórico. Todos os artigos foram pesquisados nas plataformas PubMed, SciELO, Google Academics, BVS. O recurso MeSH Database, pertencente ao PubMed, foi utilizado para etiologia. Os artigos retornados foram escritos em inglês, português e espanhol.

Foram utilizados como critérios de inclusão e exclusão artigos publicados entre 2009 e 2019. As combinações de palavras procuradas nos artigos foram: “hella”, “syndrome”, “physiopathology”, “complications”, “preeclampsia”, “diagnóstico” e “tratamento”.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Fisiopatologia

A pré-eclâmpsia, eclâmpsia e a Síndrome HELLP, não possuem fisiopatologia totalmente conhecidas ainda. Entretanto, através da fisiologia da gravidez e as alterações que ocorrem nessas patologias, possibilitou criar algumas hipóteses para justificar a ocorrência dessas.

Uma das hipóteses mais aceitas é que durante o desenvolvimento embrionário no processo de placentação, que tem início com a invasão do blastocisto no endométrio, ocorre a união das células trofoblásticas que formam um grande sincício que se prolifera até dar origem às vilosidades, as quais podem estar suspensas ou ancoradas. As células dessas últimas migram para a decídua dando origem ao trofoblasto extraviloso, o qual forma uma “capa” citotrofoblástica ao redor do ovo, que também migra para decídua e se diferencia em trofoblasto intersticial e trofoblasto endovascular.

Parece que o trofoblasto extraviloso intersticial circunda as artérias espiraladas de forma a prepará-las para sua posterior remodelação, enquanto o trofoblasto extraviloso endovascular invade as artérias espiraladas, onde são responsáveis pela remodelação vascular, pela substituição da estrutura muscular elástica por material fibrinóide e reendotelização, fazendo com que fique menos complacente, porém mais ampla e de menor resistência (REZENDE, 2016; Zugaibe, 2016).

Esse processo de invasão intravascular ocorre em dois estágios denominados ondas. A primeira onda alcança apenas o segmento decidual nas artérias espiraladas, ela ocorre entre 8 e 10 semanas da gestação, com substituição da camada muscular da sua porção decidual pelas células do trofoblasto. Já a segunda, realiza-se até a 24ª semana, essa invasão atinge a porção intra-miometrial do vaso, levando ao desaparecimento total da túnica muscular lisa arterial e das células endoteliais maternas que serão substituídas por citotrofoblastos extravilosos. Assim, os vasos diminuem sua resistência e se tornam insensíveis aos elementos vasoativos, permitindo a perfusão facilitada da camada intervilar (Wang et al., 2018/ Rezende, 2016).

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia é dividida, didaticamente, em quatro estágios:

ESTÁGIOS	DEFINIÇÕES
ESTÁGIO 0	É pré-concepcional – a mãe é exposta a antígenos paternos, como o sêmen, por exemplo, que através da apresentação ao MHC estimulam o acúmulo de células Treg., tornando a mãe tolerante aos aloantígenos feto-paternos, aumentando o risco de desenvolvimento da pré-eclâmpsia.
ESTÁGIO 1	no qual ocorre uma desregulação imunológica devido a uma falência parcial do mecanismo descrito anteriormente, permitindo que as células NK e os macrófagos possam agir.
ESTÁGIO 2	é quando o sistema imune materno (células NK e macrófagos) reconhecem o trofoblastoextraviloso através da interação de seus receptores e suas moléculas de superfície, respectivamente, levando a uma invasão trofoblástica deficiente.
ESTÁGIO 3	é quando são constatadas as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia decorrentes da reação inflamatória sistêmica exaltada e da disfunção endotelial, ou seja, proteinúria e hipertensão.

Basicamente o que ocorre é que no segundo estágio há uma deficiência na segunda onda de invasão trofoblástica, sendo a remodelação vascular precária quando atinge a zona de junção da decídua miometrial, conservando as artérias de alta resistência e baixa complacência, que não consegue manter um aporte sanguíneo ideal para a placenta, que desenvolve um ambiente isquêmico e submetido ao estresse oxidativo, que é responsável por: estimular a síntese de fatores antigênicos; liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF $-\alpha$, INF $-\gamma$ e IF -6); aumentar a liberação de fatores relacionados a injúria endotelial, que são pró-coagulantes (fibrinectina, fator VIII, trombosmodulina) e aumento da reatividade endotelial (a angiotensina II, por exemplo).

Ocorre também a vasoconstrição devido ao aumento de liberação de TxA₂ (o aumento da agregação plaquetária promove vasoconstrição e contração uterina, produzido pelas plaquetas devido ao aumento de sua ativação) e da endotelina pelo endotélio. O vasoespasmo aumenta a permeabilidade vascular, o que possibilita a passagem de proteínas e líquidos para o espaço extravascular. Os fatores angiogênicos fundamentais que estimulam a produção de prostaciclina, mantêm a saúde vascular, além daqueles que impedem a proliferação de músculo liso vascular; não são capazes de atuar visto que a placenta está produzindo fatores antiangiogênicos, sendo que os principais são o sFlt-1 (FMC-like tirosinaquinase-1) e os Eng (endoglina solúvel), sendo elas responsáveis por se ligarem, respectivamente, ao UEGF e PlGF, e ao UEGF e TGF $-\beta$ 1 no plasma, impossibilitando a ligação desses fatores no endotélio, o que diminui a produção de NO e prostaciclina, responsáveis pela vasodilatação e manutenção da integridade endotelial (Oliveira et. al., 2010).

Além disso, acontecem alterações no sistema de coagulação e fibrinólise, ocorrendo redução da contração de proteínas anticoagulantes e fibrinólise, concomitantemente ao aumento acentuado de níveis plasmáticos de fatores de coagulação, como II, VII, VIII, X e de Von Willebrand. Essas alterações são importantes para diminuir o risco de hemorragia no momento do parto (VANELLI et al., 2017).

Na pré-eclâmpsia, ocorreria o desenvolvimento incorreto da placenta, resultando em uma hipoperfusão placentária, como explicado anteriormente. A diminuição da perfusão trofoblástica leva a uma disfunção endotelial, reduzindo a geração de substâncias vasodilatadoras, provocando efeito antagônico, facilitando a ação de vasoconstrição da endotelina, de procoagulantes (fator XII e o fator de crescimento proveniente da própria placenta) e do Tromboxano A₂. As repercussões disso envolvem aumento da resistência vascular, diminuição do fluxo sanguíneo e hipóxia, agregação plaquetária, alteração da síntese de prostaglandinas e liberação de substância pró-inflamatórias que lesam as células endoteliais. Assim, a Síndrome HELLP é uma apresentação da pré-eclâmpsia grave que tem início no desenvolvimento placentário anormal.

Com a invasão trofoblástica, e a posterior interação entre o tecido fetal e o sistema imune materno ocorrerá uma importante ativação de leucócitos na circulação periférica materna e adesão das plaquetas circulantes ao endotélio lesionado (no terceiro trimestre), ocasionando uma destruição aumentada dessas, levando a uma plaquetopenia característica da síndrome.

A liberação do fator de Von Willebrand ativa as células endoteliais e, como consequência, ocasiona na trombocitopenia de consumo e microangiopatiatrombótica. Nota-se que em relação às mulheres grávidas normotensas, as mulheres com Síndrome HELLP possuem menor quantidade da enzima que cliva o fator de Von Willebrand, a ADAMTS 13. Vale ressaltar que em um quadro avançado pode-se chegar à coagulação intravascular disseminada e aumento dos produtos de degradação de fibrinogênio.

Ocorre a hemólise microangiopática na Síndrome HELLP, devido à circulação de fragmentos de células vermelhas, levando à lesão íntima vascular, acarretando o depósito de fibrina nos sinusóides hepáticos, gerando uma necrose hemorrágica multifocal, caracterizando a principal hipótese para explicar o quadro laboratorial da síndrome. A deposição de fibrina nos pequenos vasos causa as lesões em órgãos-alvos. A partir disso, decorrem-se os sinais e sintomas da síndrome.

Ainda sobre a síndrome, foram observadas outras alterações que interligam a pré-eclâmpsia à essa doença a partir da análise dos resultados de um estudo coorte. Assim, evidencia-se que uma suprarregulação de receptores AT1-AA (receptores de angiotensina 2 presentes no sistema vascular) está intensamente relacionada com o desenvolvimento da síndrome HELLP. Nesse estudo observou-se números elevados de receptores AT1-AA, de TNF-alfa (Tissue Necrose Factor) e de ET1 (endotelin 1) em um grupo de pacientes com Síndrome HELLP em relação ao grupo controle (de mulheres normotensas). Tal fato, somado a conhecimento de que na pré-eclâmpsia, o estresse oxidativo, consequentes lesões

endoteliais, e elevação do número de Tromboxano A2 aumentam a sensibilidade dos vasos a angiotensina 2 e as endotelinas, constroem uma ligação entre a doença e uma de suas complicações, a síndrome HELLP (Wang et al., 2018).

Diagnóstico

O diagnóstico precoce e oportuno da Síndrome HELLP poderá salvar a mãe e o feto de desfechos mórbidos dessa doença. Acredita-se que ela seja uma variante e agravante da pré-eclâmpsia, apesar de não necessitar de níveis elevados da pressão arterial.

Seu diagnóstico é feito de forma laboratorial, pois os seus sintomas clínicos são extremamente variáveis e podem ser confundidos com alguns de pré-eclâmpsia grave. Além disso, algumas gestantes podem ter sintomas semelhantes à uma síndrome viral, e alguns dos mais comuns que a paciente pode apresentar são dor no quadrante superior direito, náuseas e vômitos (VANELLI et al, 2017).

Dessa forma, a melhor e mais adequada maneira de se diagnosticar essa síndrome é através de exames complementares. Portanto o diagnóstico é feito através da tríade necessária para estabelecer a síndrome: hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia.

1. Hemólise: é a mais comum característica, e se demonstra através da anemia hemolítica microangiopática, caracterizada pela alteração da morfologia dos eritrócitos, sendo que eles se fragmentam causando dano endotelial e depósito de fibrina. Por isso, no esfregaço do sangue periférico são encontrados esquizócitos (eritrócitos fragmentados). Além disso, ocorre elevação da desidrogenase láctica (LDH) maior que 600 UI/L.
2. Elevação das enzimas hepáticas: aspartato transaminase maior que 70 UI/L. Entretanto, não existe um consenso quanto a esse valor, sendo recomendado seguir a referência do laboratório combinado à outras alterações.
3. Trombocitopenia: é a diminuição do número de plaquetas, estando abaixo de 100.000 mm^3 .

Ademais, existe a classificação de Mississipi, utilizada para avaliar a gravidade das gestantes com Síndrome HELLP. Assim, as pacientes formam separadas de acordo com o nível plaquetário:

- Classe 1: plaquetas menos que 50.000 por mm^3 ;
- Classe 2: plaquetas entre 50.000 a 100.000 por mm^3 ;
- Classe 3: plaquetas maiores que 150.000 por mm^3 .

Além de todo o componente laboratorial, é necessário fazer um diagnóstico diferencial para descartar patologias para que não ocorra o diagnóstico equivocado dessa síndrome, visto que existem outras complicações que podem causar sinais e sintomas similares. Assim, as pacientes com a Síndrome HELLP podem ter complicações respiratórias hematológicas ou gastrointestinais. Entre as alterações deve ser descartado esteatose hepática, pancreatite aguda, púrpura trombocitopênica idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípídico, colelitíase, entre outras (GRACIA, 2014).

Tratamento

O tratamento necessita da avaliação dos parâmetros fetais e estabilização das condições maternas. Para isso, uma avaliação inicial com hemograma completo, contagem de plaquetas, creatinina

sérica, LDH, AST, ALT, e testes para a proteinúria deve ser feita. A avaliação fetal deve incluir peso estimado, ILA e testes de anteparto. Vale ressaltar que a conduta a ser usada depende dessas avaliações e, ainda, da idade gestacional (ESPINOZA et al., 2019).

Segundo Rezende, a conduta da síndrome HELLP segue o padrão da pré-eclâmpsia grave, o qual é marcado pela internação e estabilização da paciente por 4 a 6 horas, feito uma profilaxia de convulsões com sulfato de magnésio, com dieta normosódica e hiperproteica, sendo que está indicada a interrupção da gravidez (Rezende, 2016).

É de grande importância avaliar o momento certo e a melhor via de parto, pois este é o único modo de cessar os efeitos da doença. Dessa forma, a avaliação da estabilidade materna e fetal torna-se essencial, já que a conduta em relação às pacientes pode variar de expectante até a indução do parto dependendo da idade gestacional e estabilidade materna. Cabe ser elevado que em gestações que alcançaram 34 semanas, a conduta mais prudente é a de indução ao parto e, em relação às que ainda não alcançaram, tem-se conduta conservadora como uma opção, ressaltando uso de corticoides para maturação pulmonar fetal, já que existem evidências que mostram melhora dos índices de mortalidade neonatal nesses casos, contanto que haja condições para esse tipo de conduta (Souza et al., 2009).

Evidencia-se, ainda, que o tratamento com corticoides anteparto, no parto e pós-parto possui, também, efeito de melhora na recuperação de plaquetas e enzimas hepáticas da paciente, estando associado a melhorias nos marcadores biológicos como a AST (aminotransaminase aspartato soro), ALT (alamina transaminase), contagem de plaquetas e LDH (desidrogenase láctica) (Yang Li, 2016). Todavia, a corticoterapia não demonstrou diferenças efetivas nos resultados de maturação pulmonar e morte neonatal, quando comparados partos de gestantes com síndrome HELLP e gestantes sem a doença. “Nevertheless, patients with HELLP syndrome, if preterm, will show the same positive results (less neonatal RDS etc.) as mothers without HELLP syndrome” (Magann, et.al, 2017).

CONCLUSÕES

A presente revisão veio ressaltar a importância de compreender a Síndrome HELLP e seu manejo, incluindo a sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, porque ela põe em risco a gestante devido à alta possibilidade de complicações como insuficiência renal e hemorragia cerebral.

Ainda não se sabe ao certo o mecanismo fisiopatológico que explica a razão das pacientes com pré-eclâmpsia evoluírem para a Síndrome HELLP, apesar de existirem hipóteses muito consistentes. Além disso, seu diagnóstico depende de métodos laboratoriais que muitas vezes não são feitos em gestantes. Quando diagnosticadas, o único tratamento realmente efetivo é a retirada do feto, apesar de estar surgindo novas possibilidades de tratamento. Entretanto, até o momento, não se encontrou uma forma de realmente efetiva e segura de intervenção dessa síndrome, além da retirada do feto.

Assim, fica claro que deve ser levado em conta que ainda há muito que se esclarecer sobre o manejo da Síndrome HELLP, sendo necessário haver mais estudos sobre como ocorre sua evolução e um tratamento realmente eficaz, para que essa doença seja compreendida e sua mortalidade diminuída.

REFERÊNCIAS

1. Mariano MSB, Belarmino AC, Vasconcelos JMS, Holanda LCA, Siqueira DA, Junior ARF. Mulheres com síndromes hipertensivas. *Rev. Enferm. UFPE* 2018 Jun; 12(6):1618-24.
2. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Child birth*. 2009 Fev; 26:9:8
3. Lopes GT, Oliveira MCR, Silva KM, Silva IF, Ribeiro APLP. Hipertensão gestacional e a síndrome HELLP: ênfase nos cuidados de enfermagem. *Rev. Augustus*. 2013 Jan; 18(36):77-89.
4. Montenegro CAB, Rezende Filho JR. Anexos do embrião e do feto. In: Montenegro CAB. *Obstetrícia*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p.85-107.
5. Montenegro CAB, Burlá M, Filho JR. Toxemia gravídica/Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia. In: Montenegro CAB, Filho JR. *Rezende Obstetrícia*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p.485-513.
6. Cabar FR, Codarin RR, Bunderki V. Placenta, sistema amniótico e cordão umbilical. In: Zugaib M, Francisco RPV, editores. *Zugaib Obstetrícia*. Barueri: Manole; p.66-87.
7. Liao AW, Fittipaldi FS, Lin LH, Bernardes LS, Bortoloyyo MRFL, Pereira PP et al. Doença hipertensiva específica da gestação. In: Zugaib M, Francisco RPV, editores. *Zugaib Obstetrícia*. Barueri: Manole; p. 632-665.
8. Vanelli CM, Camargo IT, Ribas, JLC. Síndrome HELLP: fisiopatologia e acompanhamento laboratorial. *Rev. Saúde e Desenv*. 2017 Jan; 11(6):32-6.
9. Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2010 Dez; 32(12):609-616.
10. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. AGOC Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclâmpsia. *Obst. and Gynec*. 2019 Jan; 133(1):e1-e25.
11. Souza R, Grochowski RA, Junior CAM, Groppi B, Rezende CAL. Diagnóstico e conduta na síndrome HELLP. *Rev. Med. Minas Gerais*. 2009; 19(4 Supl 3): S30-S33.
12. Yang L, Ren C, Mao M, Cui S. Prognostic factors of the efficacy of high-dose corticosteroid therapy in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome during pregnancy. *Medicine*. 2016 Apr; 95(13): e3203.
13. Maggan EF, Haram K, Ounpraseuth S, Montersen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2017 Jan; 96(4):395-409.
14. Bu S, Wang Y, Sun S, Zheng Y, Jin Z, Zhi J. Role and mechanism of AT-1 AA in the pathogenesis of HELLP syndrome. *Sci. Rep*. 2018 Dec; 8:279.

TOXICIDADE DOS ANESTÉSICOS LOCAIS: AVANÇOS NA TERAPÊUTICA

LOCAL ANESTHETICS TOXICITY: ADVANCES IN THERAPY

Luíza P. Cordeiro¹

¹ Discente do curso de Medicina do Unifeso

Vera A. Pettersen²

² Professora Doutora em Anestesiologia pela UFRJ e docente do Unifeso

RESUMO

Introdução: Os anestésicos locais (ALs) são substâncias utilizadas desde o século XIX com propriedades geradoras de bloqueio de funções sensitivas, motoras e autonômicas sem causar inconsciência. Apesar das contribuições tanto para a cirurgia quanto para a anestesiologia, os ALs também possuem malefícios ao Sistema Cardiovascular (SCV) e ao Sistema Nervoso Central (SNC) em virtude da sua ágil elevação da concentração plasmática podendo gerar toxicidade. A monitorização do paciente exposto a essa classe de fármacos é crucial para a detecção precoce de alterações como arritmias, colapso cardiovascular, redução do nível de consciência, convulsões e coma. Esses sintomas demonstram a perda do equilíbrio das funções corpóreas em consequência da interação entre a substância administrada e o organismo ocasionando efeitos nocivos.

Objetivo: Esse trabalho tem o intuito de revisar os aspectos farmacológicos da toxicidade dos ALs através da revisão de bibliografia.

Métodos: Trata-se de uma busca de dados com indexação científica no LILACS, SciELO e PubMed. Trabalhos em língua distinta do português e inglês foram excluídos dessa revisão. **Conclusão:** Apesar da extensa aplicabilidade dos ALs na prática clínica das áreas de saúde, a perspicácia em reconhecer um quadro de intoxicação e o conhecimento do profissional quanto às vantagens trazidas pela terapêutica com a emulsão lipídica (EL) nessas situações são os responsáveis por reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas à toxicidade dessa classe de fármacos.

Descritores: Anestésicos Locais; Toxicidade; Intoxicação anestésica; Tratamento.

ABSTRACT

Background: Local anesthetics (ALs) are substances used since the 19th century that have properties capable of generating the blockade of sensory, motor and autonomic functions without generating unconsciousness. However, along with its benefits for both surgical and anesthesiology, ALs have also brought threats to the Cardiovascular System (SCV) and the Central Nervous System (CNS) due to its agile increase in plasma concentration, which can generate toxicity. The monitoring of the patient exposed to this class of drugs is crucial for the early detection of alterations such as arrhythmias, cardiovascular collapse, reduced level of consciousness, seizures and coma, since these symptoms are able to explain the loss of the balance of the bodily functions as a consequence of the interaction between the administered substance and the organism leading to harmful effects.

Objective: This review aims to review the pharmacological aspects of AL toxicity by reviewing the literature.

Methods: It is a search of data with scientific indexing in LILACS, SciELO and PubMed. Works in languages other than Portuguese and English were excluded from this review.

Conclusion: In spite of the wide clinical applicability of ALs in the clinical practice of several health areas, the insight in quickly recognizing a poisoning situation as well as the professional's knowledge about the benefits brought about by the lipid emulsion (EL) therapy in these situations are the main factors responsible for reducing the morbidity and mortality related to the toxicity of this class of medicine.

Keywords: Local anesthetics; Toxicity; Anestheticpoisoning; Treatment.

INTRODUÇÃO

Os ALs são drogas administradas em diversas vias e em forma de bloqueios periféricos, em aplicações cutâneas e em analgesia do neuroeixo^{1,2}. Para a segurança do seu uso, existem doses máximas estabelecidas. Essas variam caso o anestésico esteja associado com vasoconstritores, como a adrenalina, responsáveis por retardar a absorção anestésica².

Além dos vasoconstritores, existem outros fatores que influenciam na absorção sistêmica do AL. Portanto, antes de utilização dessa classe de fármacos, é necessária atenção quanto à dose administrada no tecido, a vascularização do sítio onde o anestésico for injetado e as propriedades físico-químicas do fármaco eleito para o procedimento².

Os ALs quando usados em doses excessivas ou quando injetados inadvertidamente em um vaso, geram desequilíbrio orgânico com sintomas de intoxicação no SNC e SCV que, se não identificados precocemente, podem levar o paciente a graves complicações e até ao óbito³.

Por isso, os profissionais que manejam dessa classe medicamentosa devem ter domínio quanto ao mecanismo de ação, bem como as drogas e as doses mais seguras para prevenir a toxicidade. Além disso, o paciente deve ser orientado quanto aos sintomas como alterações gustativas, tontura e parestesia para que quanto antes iniciarem o profissional execute as condutas cabíveis².

Dentre as terapêuticas discutidas na intoxicação por ALs está a infusão de emulsão lipídica (EL), o Intralipid®. Essa solução é citada nos trabalhos recentes como o principal antídoto para reverter a toxicidade anestésica⁴.

Apesar dos avanços no tratamento da toxicidade pelos ALs, estes precisam ser estudados e usados com cautela a fim de não ameaçarem a saúde e bem-estar dos pacientes⁵.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Este trabalho tem o objetivo de revisar os aspectos farmacológicos da toxicidade dos ALs.

Objetivos secundários

Identificar o mecanismo de ação dos ALs; compreender os efeitos da toxicidade no SNC e no SCV; Conhecer as formas de prevenir a intoxicação por ALs; revisar o manuseio da toxicidade.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão literária em artigos nas línguas portuguesa e inglesa no período de fevereiro a novembro de 2017 nas plataformas de indexação científica LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org>), SciELO (<http://www.scielo.br>) e PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). As palavras-chaves utilizadas na busca foram: Anestésicos Locais, Toxicidade, Intoxicação anestésica e Tratamento. Incluídos editoriais da Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Trabalhos que não apresentavam uma abordagem direta do tema discutido foram excluídos dessa revisão.

REVISÃO LITERÁRIA

Histórico

Os ALs surgiram após pouco mais de seis décadas do início da anestesia geral. Químicos, médicos e pesquisadores do séc. XIX procuravam uma substância que gerasse um bloqueio sensitivo, por meio da inibição da excitabilidade e condutibilidade do potencial de ação, sem gerar inconsciência⁶.

Em 1860, Albert Niemann, isolou o alcaloide cloridrato de cocaína durante a elaboração da sua tese de mestrado, viabilizando os pesquisadores a estudarem as propriedades da substância. Ele foi o pioneiro na utilização do termo “cocaína”, usado até a atualidade⁷.

Sigmund Freud estudou a substância isolada e seus efeitos fisiológicos em 1884, utilizando a mesma como terapia para a depressão. Em junho do mesmo ano publicou o *Über Coca*, um artigo de revisão elucidando aspectos botânicos e de plantio, e relatando ações terapêuticas, antieméticas e sedativas do cloridrato de cocaína⁷.

Carl Koller, em agosto de 1884, elaborou um experimento para avaliar o efeito da cocaína na córnea e conjuntiva de animais⁶. Para isso, convocou seu assistente Gartner, diluiu uma pequena quantidade de cloridrato de cocaína em água destilada e aplicou em um dos olhos de uma rã⁶. A partir desse experimento, pôde avaliar comparativamente as respostas motoras reflexas da rã aos estímulos nociceptivos no olho exposto com o olho não exposto a solução. Da mesma forma fez em um coelho e um cachorro. Em todos os experimentos obtiveram o mesmo resultado: córneas expostas não apresentavam reação a cortes e arranhões em sua superfície, fato que acontecia nas córneas incólumes do cloridrato de cocaína^{6,7}.

Para reconhecer a eficácia do anestésico nos humanos, Carl Koller realizou o teste em seu assistente Gartner e vice-versa e, neste último experimento, ambos não sentiram nada ao tocarem suas córneas, expostas à solução, com a cabeça de alfinetes⁶.

Diante desse feito, Koller redigiu um relato sobre seus experimentos com o cloridrato de cocaína e a descoberta acerca das propriedades anestésicas da mesma, em cirurgias oftalmológicas, difundiu-se rapidamente para países como Áustria e EUA. A partir desse experimento, houve um bombardeio de publicações e novas pesquisas a respeito do tema e o uso do clorofórmio em procedimentos oftalmológicos estava cada dia mais ameaçado⁸.

A cocaína era o único AL conhecido e utilizado clinicamente até 1890, quando o farmacêutico William Ritsert, desenvolveu o primeiro anestésico local sintético derivado do ácido benzóico: a benzoína⁴. Essa apresenta a desvantagem de ter baixa solubilidade em água, o que a tornou inviável para aplicações injetáveis e, como consequência, inutilizada durante anos até a descoberta do seu efeito anestésico tópico⁸.

Em 1905, Heinhorn e Braun sintetizam a procaína por meio do ácido para-aminobenzoico. A síntese da mesma trouxe consigo várias vantagens ao se comparar com a benzovacaína, a começar por sua maior solubilidade em água, compatibilidade para usos sistêmicos e menor toxicidade⁷.

Já a lidocaína surgiu 38 anos após a procaína. O responsável por sua síntese, a partir da anilina, foi o químico Nils Lofgren. Foi o primeiro AL do tipo amida, ou seja, com probabilidades reduzidas de produzir reações alérgicas e, devido a suas propriedades, até os dias atuais está presente na prática clínica e cirúrgica⁹.

Apesar da hegemonia da lidocaína sobre vários ALs, após seu surgimento ainda vieram novas descobertas. A começar pela bupivacaína em 1963 que revolucionou a anestesia loco regional devido ao seu tempo de ação prolongado^{8,9}. Contudo, na década de 70, ocorreram inúmeras mortes após anestesia regional com uso de bupivacaína, decorrentes da cardiotoxicidade dessa substância⁴.

Assim, em 1988 surge a ropivacaína, um enantiômero levógiro puro com propriedades mais seletivas, maior segurança de uso, latência longa e, não obstante, de elevado custo. Esta última se tornou disponível no mercado somente em 1996, após passar por extensos estudos^{8,10}.

Por fim, em 2001 surgiu a levobupivacaína, o isômero S- da bupivacaína. É um AL de longa duração, muito seguro para anestésias regionais. Possui menor toxicidade no SNC e SCV que a bupivacaína. Em contrapartida, suas propriedades tóxicas se sobrepõem às da ropivacaína¹¹.

Mecanismo de ação

Os ALs são fármacos com estrutura específica. Agem nos nervos periféricos após atravessar a membrana plasmática e atingir a membrana neuronal no meio intracelular e são responsáveis por bloquear os canais de sódio na membrana celular do neurônio¹².

Esses canais iônicos são glicoproteínas que contêm uma subunidade A na qual o AL se liga e inativa a condução iônica. Assim, a despolarização celular não ocorre e o potencial de ação não é propagado^{7, 12,13}.

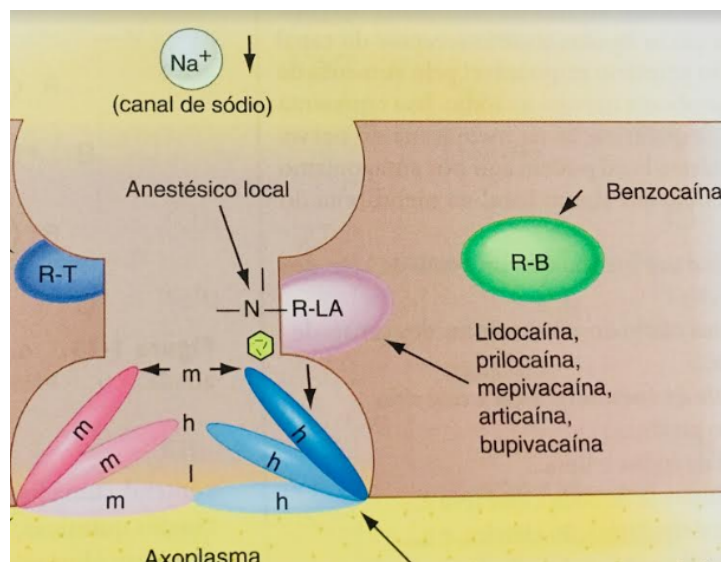


Figura 1: Ligação do anestésico local ao seu receptor bloqueando o canal de sódio. (Malamed et al, 2013).

A hipótese de receptor guardado (*receptor guarded*) proposta por Starmer em 1987 justifica as afinidades distintas do anestésico local com o receptor, a depender principalmente da maneira como

o canal de sódio está conformado no momento em que entra em contato com a substância farmacológica¹³. Assim, através de rearranjos na conformação do canal de sódio, o sítio receptor é exposto ou omitido de maneira que há maior afinidade ao anestésico local quando o canal se encontra em estado inativado ou em repouso¹⁴.

Outra teoria da expansão da membrana plasmática defende que há uma ação da forma não ionizada dos ALs na porção externa da membrana plasmática, modificando a permeabilidade e a fluidez da membrana. A conformação dos canais de sódio também é alterada de maneira a inativá-los^{13,14}.

Os ALs agem no nervo periférico, e cada nervo é formado por fibras nervosas de tipos distintos, podendo ser fibras A, B ou C, cada uma com uma velocidade de condução específica e com uma sensibilidade ao anestésico local. As fibras mielinizadas conseguem obter um bloqueio mais rápido se comparadas às fibras não mielinizadas com mesmo diâmetro. O mesmo é válido para fibras finas que são mais rapidamente atingidas que fibras mais grossas¹³.

Fibra	Diâmetro (µm)	Mielina	Velocidade de Condução (m·s ⁻¹)
A α	6 – 22	Sim	30 – 120
A γ	3 – 6	Sim	15 – 35
A δ	1 – 4	Sim	5 – 25
B	< 3	Sim	3 – 15
C	0,3 – 1,3	Não	0,7 – 1,3

Tabela 1: Classificação de cada fibra nervosa (Barash et al, 2001).

Esse bloqueio é autolimitado e atinge a totalidade das membranas nervosas excitáveis que estiverem em contato com o anestésico administrado. As fibras de dor, fibras motoras, sensitivas e autonômicas são atingidas. O AL inicia ação da periferia para o centro do nervo e o bloqueio segue uma ordem de acometimento, começando por fibras motoras, mais periféricas, para em seguida bloquear a sensibilidade dolorosa, cujas fibras são mais centrais^{12,14}.

Propriedades físico-químicas:

O AL é uma molécula formada por uma porção lipofílica: o anel benzênico e outra porção hidrófila e ionizável composta por uma amina¹⁴. Estas porções se unem entre si através de uma cadeia intermediária que pode ser tanto uma ligação do tipo éster (-C-O) como uma ligação do tipo amida (-C-NH). Assim, a depender do tipo de ligação da cadeia intermediária é possível classificar o anestésico em amino-éster ou amino-amida¹⁴.

As ligações do tipo éster tendem a sofrer hidrólise, tendo, portanto, uma duração curta. Além disso, as esterases plasmáticas hidrolisam o éster produzindo o ácido paraminobenzoico (PABA), um

metabólito com grande potencial alergênico^{12,14}. Já as amino-amidas, além possuírem termoestabilidade, serem metabolizadas pelo citocromo P450 no fígado e poderem sofrer o processo de autoclave, possuem uma meia vida longa, sendo por esses motivos as mais usadas clinicamente¹⁴.

Os ALs são classificados como bases fracas, podendo ter a apresentação ionizada ou não ionizada. O PKa de uma base fraca é responsável por definir o pH no qual ambas as apresentações coexistam, de maneira equilibrada. Quanto menor o PKa, menor o tempo de latência do anestésico local¹².

No pH 7,4, ou seja, o pH fisiológico, os ALs de forma ionizada se apresentam em maior proporção do que os de forma não ionizada. Isso ocorre porque o PKa de todos os ALs é superior ao pH do organismo. A lidocaína, por exemplo, tem 7,9 de PKa, enquanto a bupivacaína tem um valor de 8,1. Assim, ao compararmos ambas as drogas em um mesmo pH haverá uma fração ionizada da bupivacaína superior a fração ionizada da lidocaína^{12,13}.

As drogas que possuem uma fração não ionizada superior à fração ionizada têm mais facilidade de atravessar a membrana lipídica da célula e atingir o seu sítio de ação, são mais potentes. Isso ocorre porque ao se reduzir o PKa de uma substância em um determinado pH, há um aumento da quantidade da forma lipofílica. Portanto, a lidocaína, ao ter um PKa menor que a bupivacaína, tem uma capacidade maior de se internalizar na célula e um tempo de latência menor^{7,12}.

Quanto ao tempo de duração de um anestésico local, esse depende da capacidade de ligação a proteínas de cada fármaco. O AL possui atividade quando encontrado na forma livre. Assim, drogas com alta capacidade de ligação a proteínas possuem um maior tempo de duração do que as que possuem capacidade de ligação reduzida e rapidamente atuam em seu sítio. Comparando a capacidade de ligação da bupivacaína de 97% e em contrapartida a de 65% da Lidocaína, entende-se que a bupivacaína tem um tempo de duração superior à Lidocaína.¹⁴

Toxicidade no Sistema Nervoso Central

Apesar das vantagens trazidas com o uso dos ALs, essa classe medicamentosa atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica e, a depender da dose, do grau de absorção sistêmica, ou da sua injeção intravascular inadvertida, pode trazer prejuízos ao SNC. Os ALs bloqueiam os canais de sódio rápidos no tecido neuronal e estudos mostram haver comprometimento das células de Schwann com redução do fluxo sanguíneo nos neurônios e, por fim, isquemia³.

Os anestésicos com propriedades lipofílicas e com alta capacidade de ligação a proteínas tendem a apresentar uma fase de excitação breve e leve. Já os agentes anestésicos com menor ligação a proteínas costumam cursar com sintomas excitatórios de maior intensidade. Os de longa duração como a levobupivacaína possuem menor potencial de toxicidade ao SNC do que a bupivacaína já que apresentam maior tolerabilidade a altas doses antes do surgimento de um quadro convulsivo⁵.

Os sinais clínicos variam conforme a concentração plasmática do AL e da velocidade em que essa concentração é obtida. Com o aumento dos níveis plasmáticos, os centros responsáveis por processos cognitivos e de raciocínio são deprimidos².

As queixas são referentes à supressão das vias inibitórias no cérebro, com distúrbios sensoriais e visuais. As principais são gosto metálico na boca, agitação e convulsões. Já inerente à inibição das fibras excitatórias pode surgir apneia, redução do nível de consciência e coma. Existem ainda sinais inespecíficos como diplopia, zumbido e parestesiaperioral⁴. Diante de qualquer sintoma neurológico ou mudança de estado mental, deve-se considerar fortemente a toxicidade anestésica sistêmica^{4,5}.

Acerca das convulsões, quando essas ocorrem são de duração curta e autolimitadas a fim de viabilizar a recirculação cerebral. Com isso, há redistribuição do anestésico, reduzindo a concentração local da droga e viabilizando a recuperação do paciente.²

Toxicidade no Sistema Cardiovascular

Os ALs também agem diretamente no SCV. No coração eles atuam como depressores da condução dos estímulos cardíacos pelo nó átrio ventricular, pois esses atuam nas fibras miocárdicas quando essas se encontram em repouso².

Quando o AL utilizado é a lidocaína, se seus níveis plasmáticos forem inferiores a 5µg/ml não são capazes de gerar efeitos cardiotóxicos. Em contrapartida, a bupivacaína penetra rapidamente na fibra miocárdica enquanto sua saída ocorre de forma lentificada. Desse modo, o intervalo diastólico não possui tempo suficiente para que a bupivacaína seja liberada e a cada novo ciclo cardíaco mais canais se tornam ocupados intensificando a depressão miocárdica⁵.

Outro acontecimento secundário a administração de doses elevadas de AL, como a prilocaína, é a conversão da hemoglobina em meta-hemoglobina, uma proteína sem capacidade de ligação com o oxigênio e incapaz de levar o mesmo aos tecidos. O resultado é a hipóxia tecidual e uma anemia funcional².

A toxicidade cardiovascular é multifatorial e complexo. Pode se apresentar em três fases. Sintomas como hipertensão e taquicardia configuram a primeira fase e seguidos a eles surgem a depressão do músculo miocárdio e a hipotensão, que configuram a fase intermediária. Mais tardiamente, sintomas da terceira fase aparecem entre eles a vasodilatação periférica, a bradicardia e até arritmias como a fibrilação atrial e a taquicardia ventricular^{2,5}.

As arritmias ocorrem devido a inibição da condução nervosa do nó sino e atrioventricular quando em contato com os anestésicos. Assim, há um alargamento do complexo QRS devido ao prolongamento do espaço PR, gerando bloqueios átrio ventriculares de diferentes graus e arritmias cardíacas⁴.

O intervalo da primeira fase para a terceira é um breve espaço de tempo e, quanto antes as alterações forem identificadas mais rapidamente será suspenso o anestésico local e feitas as demais condutas frente à intoxicação. Quando a terceira fase é atingida, sintomas de fibrilação atrial e assistolia são dificilmente revertidos².

Prevenção

O local de administração, o tipo de AL e a dose por peso são fatores predisponentes para a intoxicação¹⁹. Dentre as medidas de precaução estão o uso de baixas dosagens, doses fracionadas, seleção de fármacos com menor cardiotoxicidade, realização de ultrassonografia para guiar o local da injeção e marcadores de injeção intravascular^{3,5}.

A administração de ALs deve ser limitada a menor dose efetiva. O fracionamento da dose administrada, com aspirações frequentes e monitorização, também reduz a concentração arterial máxima do AL⁵.

Os ALs menos tóxicos, como os levogiros ropivacaína e levobupivacaína, são eleitos por serem mais seguros. No entanto, isso não anula necessidade de cautela, pois ambos agentes são causadores de toxicidade¹⁶.

Bloqueios de nervos periféricos guiados pela ultrassonografia estão associados a riscos reduzidos de intoxicação por ALs¹⁶. O ultrassom permite a localização precisa do tecido neuronal, reduzindo a dose utilizada e conseqüentemente a toxicidade.^{3,18}

Por último, a epinefrina tem aplicabilidade como marcador de injeção intravascular^{4,5}. No interior do vaso essa pode produzir elevação de aproximadamente 15 mmHg na pressão arterial sistêmica ou queda de 25% da amplitude da onda T em DII. Também é responsável por reduzir o pico de concentração plasmática dos ALs. Apesar da ação vasoconstritora local capaz de exacerbar a neurotoxicidade, as vantagens da sua utilização se mostram superiores aos riscos^{16,20}.

Tratamento

Diante da suspeita de intoxicação, a administração de ALs deve ser imediatamente suspensa. O profissional deve chamar ajuda para realizar acesso venoso e solicitar o Kit de EL^{2,16}. Equipamentos de ressuscitação devem estar disponíveis⁴.

É preciso manter a via respiratória do paciente pérvia. Se necessário, a intubação orotraqueal deve ser realizada². A oferta de O₂ a 100% aumenta o limiar convulsivo melhorando o prognóstico do quadro. Também evita que o paciente evolua com hipoxemia. Em casos de acidose metabólica a hiperventilação está indicada^{1,2,16}.

No controle de convulsões, os benzodiazepínicos são recomendados por não gerarem instabilidade cardiovascular excessiva. Contudo, por possuírem propriedades de depressão respiratória, o profissional precisa dispor de aparato para ventilar o indivíduo artificialmente^{5,18}.

Em caso de parada cardiorrespiratória deve-se iniciar a ressuscitação cardiopulmonar para manter a perfusão tissular. A ventilação eficaz acelera a recuperação por facilitar a remoção dos ALs no tecido cardíaco. Arritmias, hipotensão e bradicardia devem ser conduzidas conforme os protocolos convencionais^{3,4,15}.

A epinefrina é indicada nesses casos por melhorar a resistência vascular sistêmica e a contratilidade miocárdica. Deve ser administrada em doses reduzidas, pois valores superiores a 1mcg/kg podem produzir arritmias e convulsões^{4,16}.

A lidocaína e os bloqueadores de canais de sódio devem ser evitados. Já os bloqueadores dos canais de cálcio e beta bloqueadores, por possuírem efeito vasodilatador e depressor miocárdico, não devem ser administrados. Assim, a amiodarona é a droga indicada nesses casos^{16,17}.

A administração da EL, o Intralipid[®], é priorizada nos casos de intoxicação por possuir um elevado índice terapêutico¹⁶. Estudos recentes demonstram sua capacidade de atenuar a progressão da toxicidade e, em pacientes alérgicos à soja e ovos, os benefícios da EL se sobrepõem à reação alérgica^{1, 4,16}. O uso de EL se mostra tão efetivo que desde 2010 foi incorporada pela American Heart Association no tratamento de cardiotoxicidade por ALs²⁰.

Avanços na terapêutica

Antes do surgimento da EL, o *bypass* cardiopulmonar era a única opção frente a paradas cardíacas causadas por a intoxicação anestésica. Era um procedimento complexo de se realizar em circunstâncias onde o tempo é crucial para a reversão do quadro. Assim, com a EL, de fácil aplicabilidade e de eficácia comprovada nos casos de toxicidade, essa passou a ser a primeira opção frente a quadros de toxicidade sistêmica^{4,20}.

A EL, segundo a teoria *lipidsink*, forma um compartimento lipídico que desconecta os ALs dos seus receptores. Além disso, fornece ácidos graxos como substrato de energia ao metabolismo cardíaco já que a bupivacaína inibe a oxidação desses lipídios. Também recupera a função dos cardiomiócitos através de um sistema inotrópico/ inotrópico é capaz de aumentar o cálcio intracelular. Os mecanismos citados parecem ocorrer sinergicamente^{3,20}.

É composta de triglicerídeos de cadeia longa provenientes do óleo de soja, do glicerol e dos fosfolipídios de ovos e possui a praticidade de poder ser infundida em veias periféricas por possuir baixa osmolaridade⁴. Em adultos com uma média de 70kg a dose é 100ml em bólus por um minuto, seguida de infusão contínua de 15ml/kg/h mantida até dez minutos após a melhora hemodinâmica do paciente^{16, 20}.

Pacientes submetidos a administração de EL devem avaliar laboratorialmente a amilase e lipase a fim de afastar o quadro de pancreatite. Alterações nos eletrólitos, na hemoglobina e no perfil lipídico também são esperadas^{15,16}.

Mesmo após a reversão do quadro de intoxicação, o paciente deve estar sob observação quanto à recidiva de sintomas por no mínimo 12 horas. A decisão de prosseguir com a cirurgia deve ser avaliada de maneira individualizada¹⁶.

DISCUSSÃO

A toxicidade sistêmica dos ALs é uma complicação que representa uma ameaça à vida e deve-se ter em mente sempre que o AL é utilizado. Estudos atuais vêm mostrando que medidas preventivas e avanços tecnológicos, tais como a ultrassonografia, tendem a reduzir esses efeitos adversos¹⁹.

Entretanto, com o surgimento de novas técnicas, como o bloqueio do plano transversal do abdome (TAP) e as anestésias infiltrativas onde se utiliza grandes doses de ALs os profissionais devem

estar familiarizados com essa condição. Udelsmann A. et al.⁴ relatam que a utilização dos ALs mesmo por mãos hábeis não está isenta de riscos.

A introdução da EL, como o Intralipid[®], trouxe grande impacto na reversão de intoxicações anestésicas. Experimentos sobre a toxicidade dos ALs, realizado por Melo et al.¹⁵, mostram que a exposição de porcos a altas doses do AL bupivacaína não só gera inúmeros efeitos hemodinâmicos, como também demonstra que o grupo tratado com EL tem reversão da instabilidade hemodinâmica superior ao grupo controle.

Ao analisar a administração precoce da EL em intoxicações por ALs, tanto Goyal R et al.¹, quanto Christie LE et al.³ defendem que diante de sinais típicos de toxicidade deve ser administrada a EL. Os autores também enfatizam que seu uso não deve mais se restringir a uma tentativa de reanimação sem sucesso e sim precocemente.

Por fim, Cox B. et al.⁵ abordaram em seu trabalho, por mais estudos e tecnologias devam ser investidos nesse tema. Entretanto, o melhor tratamento para a intoxicação por ALs é a prevenção.

A vigilância é necessária na realização de procedimentos com potencial para a toxicidade sistêmica. Há muitos relatos na literatura de complicações com ALs na circulação sistêmica por não anestesiológicos. Embora as estratégias sejam utilizadas para reduzir o risco, elas não impedem que ele ocorra. As complicações são raras, mas podem ser fatais.

Avanços na terapia e no conhecimento da EL vêm produzindo uma medida segura diante dos eventos temerários e o progresso provavelmente irá melhorar a segurança dos ALs no futuro. A identificação rápida da intoxicação pelo AL e o acesso à EL pode salvar vidas, mas os anestesiológicos necessitam expandir esse conhecimento para locais fora da sala de cirurgia, como nos ambulatórios, especialmente para os não anestesiológicos que utilizam o AL. O “kit EL” com as atuais recomendações deve estar prontamente disponível para todos, inclusive dentistas e cirurgiões que frequentemente utilizam esses fármacos²⁰.

CONCLUSÕES

Diante do exposto, apesar de episódios de intoxicação por anestésicos locais serem raros, se não conduzidos adequadamente podem ser fatais. Assim, os profissionais cirurgiões e anestesistas requerem conhecimento profundo acerca dos desequilíbrios hemodinâmicos causados pela toxicidade sistêmica.

Todas as medidas preventivas devem ser tomadas para evitar essa emergência. O profissional precisa detectar precocemente a intoxicação e instituir o gerenciamento apropriado de resgate. Também deve expandir o conhecimento dos ALs para todos os profissionais que os utilizam, anestesiológicos e não anestesiológicos.

Por último, a terapia lipídica é uma solução de primeira linha para os casos de intoxicação devido à sua eficácia e aos seus baixos riscos comprovados. Assim, os profissionais devem conhecê-la

e os “Kits de EL” devem estar disponíveis em todos os ambientes hospitalares onde indivíduos são expostos a altas doses de ALs.

REFERÊNCIAS

1. Goyal R, Shukla RN. Local anesthetic systemic toxicity (LAST) e Should we not be concerned? *Medical Journal Armed Forces India* 68 (2012) 371 e375.
2. Barbosa MPL, Boni CLA, Andrade FCJ. Conduta na intoxicação por anestésicos locais. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(4 Supl 1): S24-S30
3. Christie LE, Picard J, Weinberg GL. Local anaesthetic systemic toxicity. *BJA Education*, 15 (3): 136–142 (2015).
4. Ulldesmann A, Dreyer E, Melo MDS. Lipídios nas intoxicações por anestésicos locais. Artigo de Revisão do Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva de São Paulo: Julho/setembro 2012.
5. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003 Mar;17(1):111-36.
6. Jr AR - Anestesia Regional Intravenosa - Primeiro Centenário (1908-2008). Início, Desenvolvimento e Estado Atual. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008; 58:229-322.
7. Byck R - Freud e a Cocaína, Rio de Janeiro, Espaço e Tempo, 1989; 3-372.
8. Patrocínio MCA, – Efeito farmacológicos do Telocinobufagin, um bufadienolídeo oriundo das glândulas paratíreas do Bufo paracnemis: estudo comparativo com o anestésico local bupivacaína, 2004; 30
9. Vale NB, Delfino J, Vale LFB - A Serendipidade na Medicina e na Anestesiologia, 2005. 12-25.
10. Ruetsch YA, From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med-Chem.* 2001 Aug;1(3):175-82.
11. Whiteside JB, A evolução dos anestésicos locais. *Curr Top MedChem.* 2001 Aug; 1(3):175-82.
12. Alves RIL: Anestésicos Locais- Universidade Fernando Pessoa- Porto, Outubro de 2013
13. FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS- Dr. Hilary Edgcombe, Dr. Graham Hocking John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. Tutorial de anestesia da semana. Sociedade Brasileira de Anestesiologia.
14. Araújo DR, Paula E, Fraceto LF. Anestésicos locais: Interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. Artigo de revisão. *Quím. Nova* vol.31 no.7 São Paulo 2008.
15. Melo MDS, Bonfim MR, Dreyer E. Alterações hemodinâmicas na terapia por emulsão lipídica (SMOFlipid) na intoxicação por bupivacaína em suínos. Original Article of Anesthesia. *Acta Cirúrgica Brasileira* - Vol. 27 (4) 2012.
16. El-Boghdady K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: continuing Professional development. *Can J Anesth/J Anesth* (2016) 63:330-349.
17. Cangiani LM, Nakashima ER, Gonçalves TAM, Pires CP, Bagatini A. ATLS de Técnicas de Bloqueios Regionais. Sociedade Brasileira de Anestesiologia 3ª edição, 2013, 48-50.
18. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *RegAnesth Pain Med* 2013; 38: 289-97
19. Ciechanowicz S., and Patil V, Lipid Emulsion for Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Anesthesiol Res Pract*, vol 2012.

TRATAMENTO DE SÍFILIS COM CEFTRIAXONA E SUA EFICÁCIA NA PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA

TREATMENT OF SYPHILIS WITH CEFTRIAXONA AND ITS EFFICACY IN THE PREVENTION OF CONGENITAL SYPHILIS

Luciana Figueiredo Coelho¹

1. Acadêmica do curso de Medicina do Unifeso

Cláudia Miguel Coelho²

2. Professora do curso de Medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A sífilis congênita é uma patologia que ocorre através da transmissão hematogênica do *Treponema pallidum* da mãe para o concepto durante a gestação e parto. A sífilis congênita pode ser classificada em neonatal e pós-natal, apresentando diferentes manifestações clínicas e esquemas de tratamento. O tratamento eficaz na erradicação do *treponema* baseia-se na utilização de penicilina nas suas três apresentações: benzatina, procaína e cristalina, com suas indicações baseadas nas manifestações clínicas da criança e no tratamento realizado pela mãe. Em casos de indisponibilidade ao tratamento penicilínico ou a alergia a seus componentes, a opção terapêutica muitas vezes utilizada é a ceftriaxona. Além disso, esta tem sido muito utilizada em coinfeção sífilis e HIV e em pacientes imunoincompetentes, uma vez que possui a capacidade de penetrar o Sistema Nervoso Central, se mostrando eficaz no tratamento da neurosífilis.

Objetivo: Esse estudo objetiva analisar trabalhos que comparem a eficácia da ceftriaxona e da penicilina no tratamento da sífilis em diferentes grupos populacionais e analisar a utilização da ceftriaxona como alternativa ao tratamento da sífilis materna e sua profilaxia na transmissão placentária e, por conseguinte na sífilis congênita.

Métodos: A metodologia aplicada se enquadra em uma revisão sistemática especializada de trabalhos publicados nas plataformas PubMed, Cochrane Library, SciELO, Lilacs e Google Acadêmico.

Resultados: A ceftriaxona tem se mostrado uma alternativa interessante ao tratamento da sífilis em casos de indisponibilidade ou alergia à penicilina. No entanto, ainda se faz necessários novos estudos para aventar sua substituição.

Descritores: Sífilis congênita; Ceftriaxona; Penicilina.

ABSTRACT

Introduction: Congenital syphilis is a pathology that occurs through the hematogenous transmission of *Treponema pallidum* from the mother to the concept during pregnancy and childbirth. Congenital syphilis can be classified as neonatal and postnatal, presenting different clinical manifestations and treatment regimens. The effective treatment in the eradication of *treponema* is based on the use of penicillin in its three presentations: benzathine, procaine and crystalline, with its indications based on the clinical manifestations of the child and the treatment performed by the mother. In cases of non-availability to penicillinic treatment or allergy to its components, the therapeutic option often used is ceftriaxona. In addition, it has been widely used in syphilis and HIV coinfection and in immunoincompetent patients, since it has the capacity to penetrate the Central Nervous System and is effective in the treatment of neurosyphilis.

Objective: This study aims to analyze studies comparing the efficacy of ceftriaxona and penicillin in the treatment of syphilis in different population groups and to analyze the use of ceftriaxona as an alternative to the treatment of maternal syphilis and its prophylaxis in placental transmission and, consequently, in congenital syphilis.

Results: Ceftriaxona has been shown to be an interesting alternative to the treatment of syphilis in cases of non-availability or allergy to penicillin.

Methods: The methodology applied is based on a specialized systematic review of works published in the platforms PubMed, Cochrane Library, SciELO, Lilacs and Google Scholar. However, new studies are still needed to promote its substitution

Keywords: Congenital syphilis; Ceftriaxona; Penicillin.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma patologia causada por uma bactéria, o *Treponema pallidum*, a qual é transmitida por via sexual ou disseminação hematogênica, através de via transplacentária por gestante infectada.

A transmissão placentária pode ocorrer nos diversos estágios da doença, acometendo entre 50 a 100% dos casos em sífilis primária ou secundária. Esta alta transmissão relaciona-se ao grau elevado de treponemas circulantes. Nos estágios da sífilis latente precoce, a transmissão ocorre em 40 a 80 %, enquanto que na fase latente tardia as cifras estão entre 10% e 30%^{1,2}.

A patologia é caracterizada por sífilis congênita precoce, quando acomete até os dois anos de idade, e em sífilis tardia, que ocorre após os dois anos de idade^{1,2,3}.

A sífilis precoce geralmente é assintomática, porém algumas complicações perinatais podem ocorrer, como prematuridade, recém-nascido com baixo peso, restrição do crescimento intrauterino, leucopenia ou leucocitose, osteocondrite, periostite, lesões cutâneas, sofrimento respiratório, hepatomegalia, esplenomegalia^{1,3}.

Em 40% dos casos de sífilis congênita, ocorre progressão para abortamento espontâneo, natimortos e casos de óbitos neonatais¹.

Quando confirmada a infecção neonatal, ou a provável infecção, deve-se indicar a terapia medicamentosa. O tratamento de escolha baseia-se no penicilínico, podendo empregar penicilina benzatina, procaína e em casos confirmados de lues, a penicilina cristalina^{4,5}.

Algumas drogas como ampicilina e ceftriaxona foram aventadas como um tratamento alternativo em casos de indisponibilidade ao tratamento penicilínico^{4,5}. Estas drogas são utilizadas como forma alternativa de tratamento, em gestantes que possuem alergia à penicilina ou em situações onde esta não se encontra disponível. Alguns estudos sugerem tratamento efetivo com ceftriaxona em gestante e sua não transmissão neonatal⁶.

Este estudo procura revisar diversos trabalhos que aventam o uso de ceftriaxona para o tratamento da sífilis e avaliar sua eficácia na profilaxia da sífilis congênita, comparando a ceftriaxona ao tratamento de eleição, o penicilínico.

OBJETIVOS

Objetivos primários

Compreender a eficácia do tratamento de sífilis com Ceftriaxona.

Compreender o prejuízo da indisponibilidade de penicilina G cristalina, procaína e benzatina.

Reconhecer a importância da ceftriaxona no tratamento de pacientes imunoincompetentes, sobretudo HIV positivos.

Objetivos secundários

Compreender os desafios da erradicação da sífilis congênita.

Avaliar os antecedentes epidemiológicos da gestante bem como o diagnóstico de sífilis na gestação e seu tratamento.

MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram realizadas coletas e análises de artigos em bases de dados PubMed, Cochrane Library, SciELO e Google Acadêmico, que abordam a utilização de ceftriaxona no tratamento da sífilis. Utilizou-se os seguintes descritores para seu progredimento: Ceftriaxona, Sífilis congênita, Penicilina. Encontrou-se 5869 artigos disponíveis. Foram selecionados apenas artigos com textos completos. Além disso, foram excluídos artigos com mais de 20 anos de publicação, em idiomas diferentes de inglês, português e espanhol. Por fim, foram eliminados os artigos que não abordavam as evidências da temática a ser trabalhada, chegando a uma amostra final de 24 artigos.

DISCUSSÃO

Sabe-se que o tratamento penicilínico é o de eleição para a sífilis nos mais diversos grupos de indivíduos. No entanto, em situações como alergias à penicilina ou na sua indisponibilidade, opções têm sido aventadas como alternativas terapêuticas. Inicialmente, recomenda-se uma dessensibilização do indivíduo à penicilina para posteriormente realizar o tratamento penicilínico. Em situações onde não se realiza a dessensibilização da alergia, alguns medicamentos são indicados, como a eritromicina, azitromicina e ceftriaxona⁶.

Um estudo realizado na China, na cidade de Juangsu, avaliou a utilização de ceftriaxona e de penicilina G benzatina no tratamento da sífilis. Esse estudo avaliou grupos populacionais, como adultos imunocompetentes e indivíduos não gestantes que possuem sífilis primária. A penicilina benzatina é considerada o tratamento inicial para a sífilis primária, entretanto alguns indivíduos apresentam alergia aos seus componentes. Além disso, é entendido que a penicilina G benzatina não é eficaz no tratamento da neurosífilis. Em contrapartida, a Ceftriaxona consegue penetrar o sistema nervoso central e em outros estudos mostrou-se eficaz no tratamento da sífilis primária, secundária em indivíduos imunoincompetentes, como aqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Esse estudo avaliou 340 pacientes diagnosticados com sífilis primária. Dentre estes, 39 indivíduos foram eliminados da análise por apresentarem alergia à penicilina ou ao ceftriaxona, sendo então tratados com doxiciclina. Outros 301 indivíduos foram divididos em 151 tratados com penicilina benzatina e 150 tratados com ceftriaxona. Dos indivíduos tratados com penicilina, 33 foram eliminados da análise por perderem a evolução do estudo ou por apresentarem níveis iniciais negativos de RPR. Em relação ao grupo tratado com ceftriaxona, 38 indivíduos também não entraram na análise pelas mesmas razões apresentadas naqueles eliminados do grupo de tratamento penicilínico. O tratamento com ceftriaxona foi realizado por 10 dias, enquanto o penicilínico foi realizado por 2 semanas e se comparou os títulos não treponêmicos. Um acompanhamento dos títulos foi feito por 6 meses e um ano após o tratamento. A conclusão obtida foi

uma igualdade de eficácia medicamentosa entre penicilina e ceftriaxona, no tratamento da sífilis em pacientes imunocompetentes, não grávidos que possuam sífilis primária⁷.

Seguindo a mesma linha de investigação, outro trabalho buscou comparar a eficácia medicamentosa entre penicilina e ceftriaxona através da análise de diversos estudos clínicos randomizados controlados. Dois pesquisadores fizeram buscas independentes e encontraram 969 artigos potenciais, destes apenas 80 foram considerados potenciais estudos a serem incluídos. Por fim, 73 foram excluídos e somente sete foram considerados elegíveis ao trabalho. Três destes, acompanharam a resposta aos tratamentos com ceftriaxona e penicilina três e seis meses depois, não apresentando diferenças. Cinco meta-análises acompanharam após 12 meses de tratamento, demonstrando não apresentar diferenças significativas entre os tratamentos. Além disso, não foi observada discordância em relação às diferentes doses de ceftriaxona, como também não foram observados efeitos adversos. Por fim, o estudo sugere que novas pesquisas duplo-cego sejam realizadas para, assim, poder substituir com segurança a penicilina pelo ceftriaxona⁸.

Um estudo clínico randomizado controlado, feito pelas Universidade de Frankfurt e Universidade de Munich, analisou 28 pacientes com sífilis, sendo que nove apresentavam sífilis primária e 19 apresentavam sífilis secundária. Metade dos pacientes analisados recebeu o tratamento penicilínico e a outra metade foi medicada com ceftriaxona. A pesquisa informa que o ceftriaxona, uma cefalosporina, é bem tolerada pelo organismo e se mostra uma alternativa interessante à penicilina. O ensaio demonstrou que em ambos os grupos os pacientes responderam à terapia, apresentando pelo menos dois decréscimos nos títulos de VDRL três meses após o tratamento. Após 12 meses o IGM que inicialmente se encontrava positivo, negativou-se, com exceção de um paciente que fora tratado com ceftriaxona, porém foi reinfectado. O estudo concluiu então, que a ceftriaxona é apropriada ao tratamento de sífilis primária e secundária e apresenta o conforto de um menor tempo de tratamento⁹.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) afirma que a ceftriaxona é eficaz contra o *Treponema pallidum* in vitro, apresentando efetividade clínica. Porém, ainda não existe um consenso quanto à sua posologia. Para obter melhores dados quanto à utilização de ceftriaxona nas diversas regiões dos Estados Unidos, realizou-se uma pesquisa com os profissionais médicos participantes do EIN (Sociedade de Doenças Infecciosas da América de Rede de Infecções Emergentes), um programa da CDC. Os participantes foram questionados quanto à indicação da ceftriaxona para tratamento de sífilis aos seus pacientes, em qual estágio da doença indicavam e qual a dosagem e via de administração aplicada. 444 médicos foram questionados, com apenas 70% de adesão à pesquisa. Destes, 19% utilizaram ceftriaxona em pacientes HIV positivos, 4% usaram na sífilis primária. Nestes pacientes a dose administrada foi 2 gramas intravenosa ou intramuscular com duração de dois a dez dias, sendo a alergia penicilínica o motivo citado. 6% usaram na sífilis secundária, com dosagem variando entre 1 a 2 gramas intravenosa ou intramuscular, de uma a duas vezes por dia durante três a 21 dias. A causa da escolha pelo ceftriaxona se deveu a gestantes possuidoras de alergia penicilínica, sendo relatada uma falha clínica em paciente não gestante. 13% relataram uso na sífilis latente precoce, com doses de 1 a 2 gramas,

por via intravenosa uma vez ao dia entre dez a 21 dias. A razão dada para seu uso foi a alergia à penicilina e apresentaram cinco falhas terapêuticas. A pesquisa concluiu que muitos dos profissionais entrevistados indicaram a ceftriaxona como alternativa medicamentosa, no entanto, estes profissionais são especialistas em infectologia e esta indicação pode ser superestimada dentre a população médica. Entretanto, é salientado que este medicamento pode ser uma alternativa justificada para o tratamento da sífilis. Além disso reforça a necessidade de novos estudos, sobretudo em gestantes¹⁰.

Como citado em estudos acima, alguns autores preconizam o uso da ceftriaxona no tratamento da sífilis em pessoas HIV positivas. Isto se deve ao fato de que neste grupo de pacientes, o *Treponema pallidum* invade o sistema nervoso central (SNC) precocemente. Neste estágio da doença, o tratamento recomendado é a penicilina benzatina, que como frisado em estudos acima, não penetra no SNC, impossibilitando o tratamento da neurosífilis. A ceftriaxona por sua vez, penetra a barreira hematoencefálica e inativa o *Treponema pallidum*^{11,12}.

Uma publicação da *Clinical Infectious Diseases*, relatou um ensaio clínico randomizado comparando prospectivamente o efeito da ceftriaxona e da penicilina em pacientes HIV positivos no tratamento da neurosífilis. Este ensaio continha 36 participantes, 18 foram tratados com ceftriaxona e outros 18 com penicilina. A conclusão apresentada foi que a penicilina em altas doses possui eficácia clínica, porém não deve ser utilizada em pacientes com sífilis tardia ou com história prévia de neurosífilis. Além disso, afirma que a ceftriaxona possa ser uma alternativa interessante ao tratamento da neurosífilis em pessoas infectadas pelo HIV, porém não deva ser preconizado como tratamento de eleição¹².

Ainda se tratando da coinfeção sífilis e HIV, um estudo retrospectivo observacional foi realizado no Hospital-Escola de doenças tropicais e infecciosas de Montpellier, na França. Este, avaliou pacientes diagnosticados com sífilis primária, secundária ou latente precoce, entre outubro de 1993 e dezembro de 2007. Este estudo avaliou se o paciente apresentava infecção pelo HIV, qual medicamento escolhido para o tratamento entre ceftriaxona, penicilina benzatina e doxicilina, assim como suas posologias. O estudo analisou se o paciente apresentou queda nos valores do VDRL, definindo como uma resposta sorológica positiva a uma queda do VDRL igual a 1:4, enquanto que recidiva foi estabelecido com um aumento de quatro vezes ou um VDRL maior que 1:4. 44,8% dos pacientes foram tratados com penicilina benzatina IM, 42,2% tratados com ceftriaxona IV e 12,9% tratados com Doxiciclina. Observou-se que a ceftriaxona foi mais utilizada em casos com acometimento neurológico, oftalmológico ou quando o paciente apresentava diversos sintomas de sífilis secundária. A conclusão obtida pelo estudo foi que a doxiciclina e a ceftriaxona são alternativas eficazes no tratamento da sífilis primária, sobretudo em relação à coinfeção HIV e sífilis, onde essas alternativas medicamentosas se mostraram adequadas¹³.

Um estudo realizado no Brasil, demonstra a importância do tratamento penicilínico, considerando a penicilina o único medicamento comprovadamente eficaz no tratamento materno e na transmissão vertical. Além disso, demonstra que há uma insuficiência na distribuição de penicilina no Brasil e refere a Ceftriaxona como opção terapêutica. Preconiza seu tratamento por dez dias e aconselha posterior

acompanhamento sorológico, clínico e nova coleta para avaliação do líquido céfalo-raquidiano (LCR). A importância de novos estudos que demonstrem a eficácia de outros medicamentos no tratamento da sífilis e na transmissão perinatal, justificando-se a partir de possíveis consequências futuras na vida de um neonato decorrentes de um tratamento ineficaz¹⁴.

A sífilis congênita é considerada uma patologia evitável, o qual um pré-natal adequado com realização de teste não treponêmico como o VDRL no primeiro e terceiro trimestre e no trabalho de parto, e posterior tratamento dessas gestantes, se fazem suficientes para evitar a transmissão fetal. No Brasil, no ano de 2013, 92,7% dos casos de sífilis congênita foram de sífilis congênita recente, 3,4% evoluíram para abortamento e 3,9% em natimortos. Em relação ao diagnóstico, 18,5% das mães não tiveram acompanhamento pré-natal, 74,8% das mães realizaram ao menos uma consulta de pré-natal. Destas últimas, 58,7% foram diagnosticadas durante o acompanhamento pré-natal, 27,8% no trabalho de parto e 9,4% após o parto. Em relação ao tratamento, 12,5% não receberam tratamento, 5,3% foram adequadamente tratadas e 71,5% foram inadequadamente tratadas¹⁵.

Na Universidade de Chicago foi feita uma revisão sobre as diretrizes de acompanhamento e tratamento da sífilis congênita. A revisão refere que a transmissão placentária tem relação com o estágio de sífilis apresentado pela mãe. Na fase de sífilis primária e secundária, a transmissão ocorre em cerca de 60% a 100%, na sífilis latente precoce em 40% a 83% e na sífilis tardia abaixo de 10%. A sífilis congênita é dividida em precoce e tardia de acordo com o momento de surgimento de manifestações. Quando estas surgem antes de dois anos de idade, a sífilis é considerada precoce. Após dois anos, é considerada tardia. O diagnóstico muitas vezes é baseado na sorologia apresentada pela mãe, ou mesmo quando o neonato apresenta sintomas sugestivos. Deve-se então realizar um teste não treponêmico, associado a uma microscopia em campo escuro ou imunofluorescência. Outros exames como reação da cadeia de polimerase podem ser feitos no líquido amniótico, líquido cérebro-espinhal. No entanto, estes testes apresentam elevados custos. O estudo aventa que a Diretriz da Academia Americana de Pediatria e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças preconizam para todos recém-nascidos de mães que foram inadequadamente tratadas ou que apresentem sintomas, a realização de hemograma, VDRL, coleta de LCR. Exames oftalmológico, radiografia de osso longos, testes de função hepática podem ser exames adicionais que auxiliam o diagnóstico. Para o tratamento da sífilis congênita, preconiza-se a penicilina G, por esta ser efetiva na eliminação do treponema e apresentar poucos efeitos colaterais. O tratamento pode ser realizado pela penicilina G cristalina por via intravenosa e pela penicilina G procaína por via intramuscular. Esta última possui pequena concentração no líquido cérebro-espinhal. Entretanto, este estudo afirma que ela possa ser utilizada para o tratamento da neurosífilis nos estágios iniciais da sífilis congênita. Após os dois anos de idade, o tratamento sugerido para a sífilis congênita baseia-se na penicilina G cristalina. Sugere também, que crianças que apresentem alergia penicilínica seja inicialmente dessensibilizada para posterior tratamento¹⁶.

Em um trabalho feito na China, tratou-se a sífilis em gestantes utilizando a ceftriaxona e objetivou-se avaliar sua eficácia curativa. O tratamento baseou-se na fase clínica da doença. Em gestantes

com sífilis primária foi empregado Ceftriaxona 250 mg intramuscular por sete dias, até 28 semanas de gestação. Em pacientes com sífilis secundária, usou-se Ceftriaxona 250 mg intramuscular por dez dias, antes de 28 semanas. Após o nascimento, os neonatos destas gestantes foram acompanhados, sendo que nenhum apresentou manifestações clínicas de sífilis congênita e nem desenvolveram nos dois anos subsequentes. Neste estudo o número de indivíduos participantes foi modesto, com apenas 11 gestantes. Por tudo isso, o estudo não pode concluir a eficácia da ceftriaxona como tratamento da sífilis, porém devido aos resultados satisfatórios, sugere sua utilização como forma alternativa em casos de alergia e indisponibilidade⁶.

Na cidade de Belo Horizonte foi realizado um estudo transversal em um centro de referência, entre março de 2012 e abril de 2013. Durante esse período, foram coletados dados quanto ao número de mulheres grávidas com sífilis diagnosticadas e tratadas neste centro de referência. 31 pacientes com sífilis foram analisados, destas, quatro gestantes se infectaram durante a gravidez, oito pacientes apresentavam infecção latente e em 19 mulheres não foi possível definir quando a infecção materna ocorreu. 23 mulheres foram tratadas com penicilina benzatina durante a gestação, 17 receberam a dose proposta, cinco foram tratadas ao menos 30 dias antes do parto e 14 de 18 tiveram diminuição dos títulos de VDRL. Dentre os filhos dessas mulheres, dois apresentaram prematuridade e alterações físicas, apenas um apresentou hepatomegalia. Em 13 crianças foram relatadas alterações sanguíneas e em uma, alterações na radiografia de ossos longos. Nenhuma criança mostrou alterações no LCR. As 28 crianças foram tratadas para sífilis congênita, algumas com penicilina benzatina e outras com procaína. Três crianças não receberam tratamento. Das crianças tratadas, apenas 15 negataram os valores de VDRL em duas amostras. Em 50% dos casos, a sífilis congênita pode se apresentar assintomática ao nascimento, por isso é preconizado um acompanhamento sorológico dos valores de VDRL em 1, 3, 6 e 12 meses após o nascimento. A criança só é considerada efetivamente tratada quando apresentar dois resultados consecutivos negativos. Neste estudo, o percentual de eficácia curativa ficou em aproximadamente 50%, o que os autores justificam através de um não monitoramento contínuo destas crianças ao longo do primeiro ano¹⁷.

Um trabalho realizado no Japão, relatou dois casos onde gestantes receberam diferentes tratamentos para sífilis. Uma recebeu amoxicilina e probenecida e a outra paciente, recebeu ceftriaxona. A primeira paciente, com 13 semanas de gestação foi diagnosticada com sífilis e apresentava positividade no teste rápido de reação plasmático (RPR), com valores de 1:16. Ela foi tratada com amoxicilina (6 g por dia) e probenecida (1 g por dia) durante 14 dias. Seu filho não apresentou ao nascimento nenhum sinal clínico de sífilis congênita, apesar de apresentar no PRP título de 1:1, que se negataram aos 15 meses de vida. A segunda paciente, foi diagnosticada com sífilis com seis semanas de gestação, apresentando títulos de RPR 1:32. Inicialmente foi medicada com amoxicilina, apresentando reação de Jarisch-Herxheimer algumas horas após o início da medicação. Associou-se então à amoxicilina a probenecida, apresentando muita hiperêmese gravídica. O tratamento então foi modificado para a ceftriaxona intravenosa 2 gramas por dia durante oito dias, apresentando títulos de RPR de 1:4 após seis meses da

realização do tratamento. Seu filho não apresentou nenhum sinal de sífilis congênita e valores negativos de RPR. O estudo admite que amoxicilina, probenecida e ceftriaxona conseguem atuar no líquido cerebrospinal, sendo consideradas boas alternativas ao tratamento da neurosífilis. Em relação à ceftriaxona ainda não há estudos suficientes que comprovem a sua eficácia no tratamento materno e na prevenção da sífilis congênita. Porém, sugere-se que amoxicilina e a ceftriaxona sejam utilizadas como alternativas ao tratamento penicilínico¹⁸.

CONCLUSÃO

O trabalho apresentado possibilitou demonstrar, a partir da análise de vários artigos de diferentes partes do mundo, algumas das principais utilizações da ceftriaxona e como esta vem sendo pesquisada como uma alternativa ou mesmo uma substituição à penicilina no tratamento da sífilis em suas diversas apresentações.

O estudo conseguiu abordar algumas de suas principais indicações, configurando alguns grupos populacionais como pessoas HIV positivas, gestantes e neonatos. A ceftriaxona possui uma ação importante no tratamento da neurosífilis, muito presente em pacientes imunoincompetentes, como HIV positivos e neonatos. Ela possui a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, com concentração suficiente para agir no treponema presente no líquido cerebrospinal. A penicilina, por sua vez, apesar de ser considerada o medicamento de escolha somente é capaz de tratar neurosífilis nas suas apresentações penicilina procaína e cristalina.

Ainda, foi possível compreender a sífilis congênita como uma patologia que possui um potencial evitável quando o pré-natal e dosagens de VDRL são realizadas durante o primeiro e terceiro trimestres e no momento do parto. O tratamento efetivo da gestante infectada diminui consideravelmente o risco de transmissão transplacentária.

A sífilis congênita causa repercussões importantes na vida da criança. Filhos de mães não tratadas ou inadequadamente tratadas devem fazer um acompanhamento mesmo que se mostrem assintomáticos, uma vez que a sífilis congênita pode ter manifestações sistêmicas ocorrendo precocemente (até os dois anos de vida) e tardiamente (após os dois anos de vida). O tratamento da criança é preconizado com penicilina. Estudos randomizados que avaliem a ação da ceftriaxona no tratamento da sífilis congênita necessitam ser realizados para poder ter sua indicação assegurada.

Por tudo isso, conclui-se que o uso da ceftriaxona no tratamento da sífilis nos mais diversos grupos populacionais (indivíduos imunocompetentes, gestantes e neonatos) pode ser considerada uma alternativa interessante quando não há possibilidade de utilização da penicilina, como casos de alergia e indisponibilidade medicamentosa. Para a profilaxia da sífilis congênita, através do tratamento materno, ela se mostrou sugestivamente eficaz. Entretanto, até o momento a ceftriaxona não pode ser aventada como substituto ao tratamento penicilínico.

REFERÊNCIAS

1. Serviço de Vigilância Epidemiológica. Coordenação do Programa Estadual DST/Aids-SP. Coordenadoria de Controle de Doenças - CCD. Secretaria de Estado da Saúde - SES-SP. Sífilis congênita e sífilis na gestação. *Rev Saúde Pública*. 2008; 42(4): 768-72.
2. De Lorenzi DRS, Madi JM. Sífilis Congênita como indicador de assistência Pré-natal. *RBGO*. 2001; 23(10): 647-52.
3. Sonda EC, Richter FF, Boschetti G, Casasola MP, Krumel CF, et al. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. *Rev Epidemiol Control Infect*. 2013; 3(1): 28-30.
4. Guinsburg R, Santos AMN. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. 2010; 1-17.
5. Porvén CP, Lado FLL, Barrón ACO, Aguilar DS. Sífilis: perspectivas terapéuticas actuales. *AN. MED. INTERNA (Madrid)*. 2002; 19(2): 89-95.
6. Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K. A Study Evaluating Ceftriaxona as a Treatment Agent for Primary and Secondary Syphilis in Pregnancy. *Sex transm dis*. 2005; 32(8): 495– 98.
7. Cao Y, Su X, Wang Q, Xue H, Zhu X, et al. A Multicenter Study Evaluating Ceftriaxona and Benzathine Penicillin G as Treatment Agents for Early Syphilis in Jiangsu, China. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(10): 1683-88.
8. Liang Z, Chen YP, Yang CS, Guo W, Jiang XX, et al. Meta-analysis of ceftriaxona compared with penicillin for the treatment of syphilis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 47(1): 6-11.
9. Schöfer H, Vogt HJ, Milbradt R. Ceftriaxona for the treatment primary and secondary syphilis. *Chemotherapy*. 1989; 35: 140-45.
10. Augenbraun M, Workowski K. Ceftriaxona Therapy for Syphilis: report from the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(5): 1337-8.
11. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxona therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1992; 93: 481-88.
12. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson G, et al. A Pilot Study Evaluating Ceftriaxona and Penicillin G as Treatment Agents for Neurosyphilis in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(3): 540-4.
13. Psomas KC, Brun M, Causse A, Atoui N, Reynes J, et al. Efficacy of ceftriaxona and doxycycline in the treatment of early syphilis. *Med Mal Infect*. 2012; 42(1): 15-9.
14. Cooper JM, Michelow IC, Wozniak PS, Sánchez PJ. Em tempo: a persistência da sífilis congênita no Brasil - Mais avanços são necessários! *Rev Paul Pediatr*. 2016; 34(3): 251-53.
15. Costa CV, Santos IAB, Silva JM, Barcelos TF, Guerra HS. Sífilis congênita: repercussões e desafios. *ACM arq. catarin. med*. 2017; 46(3): 194-202.
16. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann*. 2015; 44(5): e108-14.
17. Romanelli RMC, Carellos EVM, Souza HC, Paula AT, Rodrigues LV, et al. Management of syphilis in pregnant women and their newborns: is it still a problem? *J bras Doenças Sex Transm*. 2015; 27(1-2): 35-39.
18. Katanami Y, Hashimoto T, Takaya S, Yamamoto K, Kutsuna S, Takeshita N, et al. Amoxicillin and Ceftriaxona as Treatment Alternatives to Penicillin for Maternal Syphilis. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23(5): 827-29.
19. Johnson RC, Bey RF, Wolgamot SJ. Comparison of the Activities of Ceftriaxona and Penicillin G Against Experimentally Induced Syphilis in Rabbits. *Antimicrob. agents chemother*. 1982; 21(6): 984-89.
20. Kenyon CR, Osbak K, Tsoumanis A. The Global Epidemiology of Syphilis in the Past Century – A Systematic Review Based on Antenatal Syphilis Prevalence. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(5):

e0004711.

21. Korting HC, Walther D, Riethmüller U, Meurer M. Comparative in vitro susceptibility of treponema pallidum to Ceftizoxime, Ceftriaxona and Penicillin G. *Chemotherapy*. 1986; 32(4): 352-5.
22. Zhou P, Qian Y, Xu J, Gu Z, Liao K. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azithromycin during pregnancy. *Sex Transm Dis*. 2007; 34(7): 472-4.
23. Lee V, Kinghorn Syphilis G. Syphilis: an update. *Clin Med* June 2008; 8(3): 330-3.
24. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56463.

UTILIZAÇÃO DA METFORMINA NO DIABETES GESTACIONAL

USING METFORMIN IN PREGNANCY DIABETES

Laila F. B. Santos¹

*1. Discente do curso de Medicina da Unifeso
laila_faro@hotmail.com*

Marcus Jose do A. Vasconcelos²

*2. Professor Titular da Faculdade de
Medicina da Unifeso
marcusav@globo.com*

RESUMO

Introdução: Durante anos as gestantes diabéticas, ou respondiam aos controles dietéticos e mudança nos hábitos de vida, ou entravam no regime de insulina. Paralelamente mulheres não grávidas se beneficiavam da comodidade dos hipoglicemiantes orais. De uma década para cá, os organismos internacionais de pesquisa e de controle do uso de drogas liberaram seu uso para o período gestacional.

Objetivo: Fazer revisão com intuito de garantir a liberalização destas medicações, além de escolher, e consequentemente protocolar, seu uso na maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

Método: Pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores Metformina; Diabetes gestacional; Diabetes mellitus. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos cinco anos.

Resultados: Vários foram os artigos encontrados, inclusive já com revisões sistemáticas e metanálises. Estes artigos recomendam a metformina como o melhor hipoglicemiante oral na gestação, com comprovada ausência de teratogenicidade, com uso a partir do primeiro trimestre, mas com um percentual de falhas de cerca de 30%. A maioria dos autores indica a necessidade de estudos clínicos para acompanhamento destas crianças submetidas a metformina intra-útero.

Conclusões: Predileção pela metformina pela facilidade de uso com maior adesão ao tratamento; segura em todos os trimestres, pois não tem relação com teratogênese; em casos de falha, insulina pode ser associada ao tratamento conferindo os efeitos benéficos de ambas as drogas; precisamos aguardar os ensaios que avaliarão os recém-natos que entram em contato com a metformina, no seu desenvolvimento a longo prazo.

Descritores: Metformina; Diabetes gestacional; Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Introduction: For years, diabetic pregnant women either responded to dietary controls and changed their lifestyle or entered the insulin regimen. At the same time, non-pregnant women benefited from the convenience of oral hypoglycemic agents. For a decade now, international drug research and control agencies have released their use for the gestational period.

Aims: to review in order to guarantee the liberalization of these medications, besides choosing, and consequently protocol, its use in the maternity Hospital of the Clinics of Teresópolis. **Method:** Search in the main search sites in Medicine, using as descriptors Metformin; Gestational diabetes; Diabetes mellitus. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with criterion of time in the last five years.

Results: Several articles were found, including systematic reviews and meta-analyzes. These articles recommend metformin as the best oral hypoglycemic in pregnancy, with a proven absence of teratogenicity, with use from the first trimester, but with a failure rate of about 30%. Most authors indicate the need for clinical studies to follow up these children undergoing intra-uterine metformin.

Conclusions: Predilection for metformin due to the ease of use with greater adherence to treatment; safe in all quarters, since it is not related to teratogenesis; in cases of failure, insulin may be associated with the treatment conferring the beneficial effects of both drugs; we need to await trials that will assess newborns who have come into contact with metformin in their long-term development.

Keywords: Metformin; Gestation diabetes; Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O tratamento para a diabetes gestacional se inicia com orientação alimentar que permita ganho de peso adequado associado à atividade física. Deve-se monitorar a glicemia capilar por duas semanas após tais mudanças de hábito. Se após esse período a glicemia continuar elevada deve-se iniciar o tratamento farmacológico. O uso da metformina é controverso devido ao fato do medicamento ultrapassar a placenta o que poderia ser prejudicial ao feto, porém, segundo a *US Food and Drug Administration*, a metformina é classificada como uma droga de categoria B, ou seja, que não possui evidência de efeito teratogênico em animais. O uso de anti-hiperglicemiantes orais traz benefícios, por ser mais barato e por ter uma forma de uso mais prática que a insulina. Com esses, não há necessidade de a paciente aprender técnicas de injeção, revezamento dos locais da injeção e principalmente, aprender a monitorar de forma adequada a dose de insulina de acordo com o consumo de carboidrato. ⁽¹⁾

Durante a gestação ocorre o aumento da secreção de insulina, que pode chegar a 250%, devido a liberação fisiológica de hormônios gestacionais. Porém, há também aumento da resistência à insulina, ou seja, mesmo produzindo mais insulina, tal produção é ineficaz e pode haver quadro de hiperglicemia. ⁽²⁾

Devido ao aumento na epidemia mundial de obesidade e diabetes, o número de mulheres que engravidam com essas patologias ou apresentam sua forma gestacional, vem aumentando significativamente. Com isso, as complicações relacionadas ao descontrole metabólico e excesso de peso, como, por exemplo, macrossomia, hipoglicemia neonatal e pré-eclâmpsia, se mostram cada vez mais frequentes. O rastreamento precoce do diabetes, o controle do ganho ponderal e o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar durante a gravidez são pontos fundamentais para a redução das taxas de morbimortalidade maternas e fetais. ^(3,4)

O crescimento do diabetes gestacional é mundial. Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA) a prevalência do diabetes gestacional nos Estados Unidos é de 9,2%, demonstrando uma dramática subida destes valores: 1979-1980 – 0,3%; 2008-2010 – 5,8%. ⁽⁵⁾

No Brasil, a prevalência do diabetes gestacional (DG) em mulheres com mais de 20 anos, atendidas no Sistema Único de Saúde, é de 7,6% (IC95% 6,9-8,4 – critério da Organização Mundial da Saúde), 94% dos casos apresentando apenas tolerância diminuída à glicose e 6% apresentando hiperglicemia no nível de diabetes fora da gravidez. ^(6,7)

O artigo de Marshall et al. ⁽⁸⁾ publicado este ano, ratifica que prevenir o diabetes antes da gestação é muito importante para os resultados materno e perinatal. Embora o momento da concepção seja o mais crucial para esta prevenção, não podemos perder de vista as ações que podem ser tomadas em pacientes com risco de desenvolver o diabetes, como mulheres com índice de massa corpórea acima de 30 e/ou valores glicêmicos entre 100-119 mg%. Estes autores acrescentam que impactos neste valores ficam bem mais fáceis com a administração da metformina.

Estas conclusões e orientações foram obtidas de coorte de 21.965 mulheres, sendo que a maioria (73,4%) estava entre 35 e 44 anos, ou seja, na idade procriativa mais avançada. A média de suas glicemias de jejum ficou entre 100 e 119 mg/dl e com predominância da raça branca.

A metformina é uma biguanida que atua na inibição da gliconeogênese hepática, diminuindo a absorção da glicose e estimulando a absorção periférica da glicose. Atravessa a barreira placentária atingindo concentrações fetais de mais de 50% em comparação com as detectadas na circulação materna. ⁽⁹⁾ Mesmo assim, estudos em pacientes que engravidam em uso do fármaco (portadoras de síndrome de ovários policísticos em tratamento), afastaram sua possibilidade teratogênica.

A relação entre *diabetes mellitus* e gravidez foi, no passado, sinônimo de altas taxas de morbimortalidade materna e fetal, sendo desaconselhada a gestação para essas pacientes. O quadro mudou quando em 1922 foi descoberta a insulina, melhorando o prognóstico reprodutivo dessas mulheres. As taxas de mortalidade materna caíram de 45% para valores menores que 2%. ^(10, 11)

A gestação é um estado hiperinsulinêmico caracterizado por uma diminuição da sensibilidade à insulina, parcialmente explicada pela presença de hormônios diabetogênicos, tais como a progesterona, o cortisol, a prolactina e o hormônio lactogênico placentário. ⁽⁷⁾ A definição clássica de diabetes gestacional a coloca como “resistência periférica à insulina que resulta em hiperglicemia variável, que seja diagnosticada pela primeira vez na gestação, permanecendo ou não após o parto”. ⁽⁶⁾

Seriam as portadoras de diabetes progresso desconhecido (ou diabetes do tipo 2) as mulheres que apresentam pela primeira vez, na primeira consulta de pré-natal, um dos seguintes critérios: ⁽³⁾

- a) Glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/dl;
- b) Hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%;
- c) Glicemia ocasional maior ou igual a 200 mg/dl.

O diagnóstico de diabetes gestacional seria então feito a partir de uma glicemia de jejum na primeira consulta entre 92 e 125 mg/dl, ou um Teste de Tolerância Oral à Glicose (TOTG) com 75g de dextrosol, que deve ser realizado em todas as mulheres entre 24 e 26 semanas, mesmo naquelas com glicemia de jejum normal na primeira consulta. Sendo confirmado o diagnóstico quando pelo menos um desses valores forem alterados. ⁽¹²⁾ Os valores para diagnóstico na realização do TOTG são:

- a) Glicemia em jejum maior ou igual a 92 mg/dl;
- b) Após uma hora glicemia maior ou igual a 180 mg/dl;
- c) Após duas horas glicemia maior ou igual a 153 mg/dl.

Não podemos nos esquecer que o diabetes gestacional para uma mulher, é um marcador importante para o aparecimento do diabetes mellito no seu futuro. Kasher-Meron & Grajower ⁽¹³⁾ reportaram recentemente uma incidência de 70% da doença crônica em pacientes que apresentaram a alteração metabólica somente durante a gestação. Os autores sugerem mudanças no estilo de vida e aventam a possibilidade da utilização de hipoglicemiantes orais preventivos. Para esta última conduta sugerem estudos prospectivos para responder esta dúvida.

O estudo MAGDA (Mothers after Gestational Diabetes in Australia) foi um deles, mas seus resultados foram ruins, pois apesar de se oferecer durante o primeiro ano pós-parto um acompanhamento nutricional e de estilo de vida, somente 10% das pacientes compareceram às sessões programadas. ⁽¹⁴⁾

Rather et al. ⁽¹⁵⁾ publicaram interessante artigo, que mesmo que tenha dez anos de publicação, permanece atual em seus resultados. Entre pacientes com história de DG, a associação de mudanças no estilo de vida com a metformina, reduziu 50% a prevalência de diabetes do decorrer de sua vida. Já com o grupo sem passado de DG, esta conduta somente foi eficaz em 14% dos casos. Este trabalho serviu de base para a ADA (*American Diabetes Association*) recomendar esta conduta em pacientes que passaram pela DG em alguma gestação.

Outra abordagem interessante é a de Arshad et al. ⁽¹⁶⁾ que analisou a ação da metformina na morfologia placentária no DG induzido em cobaias. Criados três grupos: o, 62 DGs foram matriculados. De acordo com os critérios da OMS, 30 casos de DG com nível de açúcar no sangue <130 mg / dl foram atribuídos ao Grupo B (2000-2500Kcal / dia e 30 minutos de caminhada três vezes por semana); Grupo C atribuído foram mantidos em dieta com o comprimido Metformina, (500mg duas vezes ao dia). Finalmente, as grávidas normais foram mantidas no Grupo A como controle. Nos resultados foram observadas placenta pesada com imaturidade e nó sincicial no Grupo B e necrose fibrinóide e calcificação no Grupo C.

A conclusão dos autores foi que a metformina produz efeitos benéficos na morfologia da placenta, sendo comparável ao controle normal.

OBJETIVOS

Primário: Realizar revisão nos últimos cinco anos dos ensaios que utilizaram a metformina na gestação.

Secundários: Propor modificações ao protocolo clínico do Serviço de Tocoginecologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como Medline, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e periódicos CAPES, em artigos dos últimos cinco anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: *metformina; diabetes gestacional; diabetes na gestação; gestação da diabética; hipoglicemiantes orais*

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem com ensaios clínicos controlados, randomizados, que abordavam o uso em seres humanos e que traziam resultados maternos e perinatais.

RESULTADOS

Em 2015, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) publicou as "*Recommendations for pharmacological treatment in women with gestational diabetes mellitus*".⁽¹⁷⁾ Dada sua importância, não só pela fonte como também pela sua precisão, nos permitimos transcrever literalmente como um de nossos resultados em seguida sob a forma de TABELA 1.

TABELA 1: Recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia para tratamento do diabetes gestacional.⁽¹⁷⁾

Principais recomendações
Insulina, gliburida e metformina são seguras e efetivas no 2º e 3º trimestre; Iniciar as medicações após a falha das mudanças do estilo de vida da paciente (dieta, exercício); A metformina parece ser melhor escolha que a gliburida. A insulina deve ser introduzida na falha do tratamento oral, incluindo os seguintes fatores: < 20 semanas gestação; Glicemia de jejum > 110 mg/dl; Glicemia após 1 hora de carga > 140mg/dl; Ganho de peso materno acima de 12 quilos; A insulina pode ser usada pela associação da NPH com a regular.

Em relação ao resultado neonatal, este ano foi publicado trabalho nacional de Silva et al.⁽¹⁸⁾ com 705 pacientes que fizeram parte de um coorte retrospectivo em período de quatro anos. Todas as pacientes preencheram os critérios para o diagnóstico de diabetes gestacional, e tinham mais de 18 anos. Os resultados mostraram que as mulheres tratadas somente com metformina tiveram menor chance de filhos pequenos para a idade (IC 95%: 0.09 – 0.66), e maior chance de filhos adequados para a idade gestacional (IC 95%: 1,12 – 3.94). Por outro lado, a gestante tratada somente com insulina apresentou menor chance de prematuridade (IC 95%: 0.02 – 0.78). O resultado surpreendente foi que a associação dos dois medicamentos aumentou a chance de crianças grandes para a idade gestacional (IC 95%: 1.14 – 11,15). O tipo de tratamento não influenciou a via de parto, o APGAR e a internação em unidade terciária.

Outra abordagem favorável ao uso de metformina é o de McGrath et al.,⁽¹⁹⁾ publicado em 2016. O que os autores acrescentam é a necessidade de complementação com insulina em algumas situações. Os autores compararam dois grupos de gestantes entre 2012 e 2015 na Austrália: grupo que usou somente metformina (29 pacientes) e outro grupo com a necessidade da associação com insulina (34 pacientes). Todos os desfechos maternos e perinatais foram sem diferença significativa, e a necessidade da insulina foi relacionada com um índice de massa corpórea elevado.

Feng & Yang⁽²⁰⁾ analisaram 17 trabalhos com 4869 mulheres. Observou-se a diminuição da hipoglicemia nos recém-nascidos cujas mães foram tratadas com metformina. Atribui-se essa diminuição ao fato de a metformina não aumentar os níveis circulantes de insulina e nem estimular as células pancreáticas a produzirem-na. No grupo da metformina também foi observado que o controle glicêmico foi estabelecido mais previamente do que no grupo da insulina conferindo às pacientes menor ganho de peso e taxas mais baixas de hemoglobina glicada entre as semanas 36 e 37 de gestação.

Os mesmos autores enfatizam a segurança da metformina com relação a teratogênese. No grupo tratado com metformina houve três malformações entre 172 nascimentos e no grupo tratado com insulina, houve 17 malformações entre 236 nascidos, garantindo assim a segurança no uso de metformina no primeiro trimestre.

No geral, os resultados mostraram não haver diferença na incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional e uma diminuição significativa no ganho de peso materno e na hemoglobina glicada das gestantes tratadas com metformina. Além disso observou-se diminuição na incidência de distúrbios hipertensivos e hipoglicemia neonatal enquanto que distúrbios respiratórios e número de partos cesárea permaneceram iguais nos dois grupos. Metformina também se mostrou capaz de reduzir a morbidade na prematuridade.

Em outra proposta significativa para a eficácia da metformina usada na gestação, encontramos o ensaio (*MiTy trial*) que envolverá 500 gestantes.⁽²¹⁾ O ensaio multicêntrico e randomizado utilizará mulheres (entre 18 e 45 anos) com diabetes tipo 2 em uso de insulina. O grupo aceitará uma faixa de idade gestacional entre 6 e 22 semanas como critério de entrada, e dois sub-grupos: insulina + metformina (1 g duas vezes ao dia) e insulina isolada.

Os desfechos serão o abortamento, a prematuridade, injúria respiratória neonatal, hipoglicemia neonatal e internação em Unidade Terciária Neonatal por mais de 24 horas. Além destes desfechos os autores definirão nos dois grupos a macrossomia, a acidemia pelo sangue de cordão ao nascer, anomalias congênitas, hiperbilirrubinemia, septicemia, hiperinsulinemia, distocia de ombros, ganho de peso materno, necessidade de aumentos significativos na insulina, pré-eclâmpsia, taxa de cesarianas e tempo de hospitalização da paciente. Este ensaio iniciou-se em 2016, e aguardamos sua publicação.

Farrar et al. incluíram em sua revisão sistemática dez artigos comparando metformina e insulina. Na comparação foi relatado uma diminuição significativa nos riscos de macrossomia, hipoglicemia neonatal e hipertensão materna induzida pela gravidez no grupo tratado com metformina quando comparado com o grupo tratado com insulina. Segundo a revisão, parece que as pacientes tratadas com metformina, têm menor chance tanto de desenvolver pré-eclâmpsia quanto de terem seus bebês internados em unidades intensivas de tratamento, porém, os resultados não se mostraram significativos e mais estudos são necessários para tal conclusão. Outro achado nesta revisão foi o aumento significativo de partos com uso de fórceps ou ventosa no grupo da metformina.⁽²²⁾

Em recente revisão sistemática patrocinada pela *Cochrane Foundation*, Brown et al.⁽²³⁾ incluíram 11 estudos com metodologia adequada, concluíram que os resultados não significativos quando

comparados a metformina com placebo + dieta, e que estudos de longo prazo para acompanhar o desenvolvimento destas crianças seriam necessários. O que pode ser considerado é que não, a droga não é teratogênica, e que existe uma tendência, na medida que mais amostras sejam apresentadas em outros ensaios clínicos.

DISCUSSÃO

A metformina está em toda a parte. Introduzida originalmente na prática clínica como agente antidiabético, seu papel como agente terapêutico está se expandindo para incluir o tratamento de prediabetes mellitus, diabetes gestacional e doença ovariana policística e, mais recentemente, estudos experimentais e observações em ensaios clínicos randomizados sugerem que a metformina poderia ter um lugar no tratamento ou prevenção da pré-eclâmpsia.

Xingrong et al.⁽⁹⁾ em revisão sistemática recente que abordou as consequências sobre a gestação em pacientes que estavam em tratamento para a síndrome dos ovários policísticos com a metformina e engravidaram. Em 17 estudos elegíveis, os autores citam taxas menores de abortamento e prematuridade. A incidência de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia não foi diferente em relação aos grupos que não usaram o hipoglicemiante, mas o principal é que a incidência de malformações fetais não apresentou aumento significativo.

Romero et al.⁽²⁴⁾ fornecem em breve visão analítica os resultados das metanálises de metformina no diabetes mellitus gestacional e o tratamento de mulheres grávidas obesas não-diabéticas para prevenir a macrosomia. Destacamos os resultados de um ensaio clínico randomizado em que a administração de metformina no início da gravidez não reduziu a frequência de bebês grandes para a idade gestacional, mas diminuiu a frequência de pré-eclâmpsia. Os mecanismos pelos quais a metformina pode prevenir a pré-eclâmpsia incluem uma redução na produção de fatores antiangiogênicos (receptor de fator de crescimento endotelial vascular solúvel-1 e endogлина solúvel) e melhora da disfunção endotelial, provavelmente através de um efeito nas mitocôndrias.

A metformina tem um peso molecular de 129 Dalton e, portanto, facilmente cruza a placenta. Há evidências consideráveis que sugerem que este agente é seguro durante a gravidez. Nova literatura sobre o papel da metformina na prevenção do câncer, um adjuvante quimioterápico e no prolongamento da vida e proteção contra o envelhecimento.

Em relação às recomendações da FIGO acima descritas, entendemos que são compatíveis com os conhecimentos atuais, mas percebemos a falta da constatação da macrosomia fetal como um fator de introdução da insulina na terapêutica da paciente. Em nossa opinião trata-se de observação que demonstra que as tentativas terapêuticas anteriores falharam.

Mas a metformina não é o único hipoglicemiante oral que foi testado na gestação. Nachum et al.⁽²⁵⁾ realizaram um estudo prospectivo e randomizado com 104 pacientes entre a décima terceira e trigésima semanas de gestação, portadoras de DG. Nesse estudo não foram inclusas pacientes com dia-

betes prévia à gestação. O objetivo foi comparar metformina e Gliburida com relação à eficácia e segurança de ambas. As pacientes que não conseguiram o controle glicêmico apenas com dieta iniciaram o uso de um dos hipoglicemiantes. Em caso de falha terapêutica, iniciou-se a insulina. As pacientes foram divididas em dois grupos, um dos grupos recebeu metformina (51 pacientes) e o outro, gliburida (53 pacientes). Considerou-se falha terapêutica os níveis de glicose de jejum mantidos acima de 95 mg/dl, pós-prandial acima de 130 mg/d L ou glicemia diária média acima de 100mg/dl.

Foram observados os seguintes parâmetros: taxa de falha dos anti-hiperglicemiantes, controle da glicemia, resultados obstétricos e neonatais. A taxa de falha do controle glicêmico foi de 34%, 18 pacientes, no grupo da gliburida; e de 29%, 15 pacientes, no grupo da metformina. Não se verificou diferença significativa na quantidade de efeitos adversos entre os dois grupos. A necessidade de nova droga anti-hiperglicemiante oral foi maior no grupo da gliburida, 18 pacientes contra 15 pacientes no grupo da metformina. Após inserção de novo agente, o grupo da metformina novamente conseguiu melhor controle glicêmico com 13 dos 15 pacientes atingindo a faixa adequada da glicemia contra nove pacientes no grupo da gliburida. Ou seja, após associação das drogas, apenas 11 pacientes tiveram necessidade de insulina o que mostra que agentes orais podem ser efetivos em 89% dos casos, quando usados como drogas de primeira e segunda linha na DG.

Mesmo com a liberação da metformina para uso na gestação, alguns autores apontaram falhas em sua utilização. Silva et al.,⁽²⁶⁾ durante três anos, acompanharam 104 gestantes com diagnóstico firmado de DG, e que acrescentaram a droga ao controle alimentar e exercício. Neste grupo, 22 pacientes (20%) necessitaram de troca pela insulina. Esta falha foi estatisticamente relacionada com um índice de massa corpórea maior antes do parto (31,6 kg/m² em média). As crianças nascidas neste grupo apresentaram mais macrosomia e hipoglicemia neonatal.

Importante o acompanhamento dos recém-natos que foram submetidos a metformina durante a gestação. Por esta razão citamos o estudo antigo de Rowan et al., de 2008.⁽²⁷⁾ Tratou-se do estudo MiG (*Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes*). Esse estudo foi realizado na Austrália e Nova Zelândia e contou com uma amostra de 751 mulheres com DG e na época foi o maior estudo realizado comparando insulina e metformina durante a gestação. Nesse estudo observou-se que tanto metformina quanto insulina permitem controle glicêmico similares, sendo a metformina um pouco menos efetiva e em alguns casos havendo necessidade de associação com insulina. Mesmo nesses casos observou-se os benefícios da metformina como menor ganho de peso durante a gestação e necessidade de menores quantidades de insulina.

Não houve aumento no número de complicações perinatais no grupo da metformina quando comparado ao da insulina, e as pacientes tratadas com esse medicamento sofreram menos efeitos adversos como hipoglicemia, ganho de peso e hipertensão. Porém o grupo tratado com metformina teve maior incidência de partos prematuros. Esse estudo acompanhou os filhos das pacientes que participaram do estudo após dois anos do nascimento, e foi observado que estas crianças apresentaram uma distribuição

de gordura mais localizada nas regiões superiores do corpo. As pacientes no grupo da metformina ganharam menos peso durante a gestação, porém, após um ano do parto elas apresentavam um IMC maior, além disso, os filhos destas pacientes eram mais pesados, em torno de 500g e aos oito anos de idade apresentavam uma glicemia de jejum mais altas que a dos filhos de mães tratadas com insulina durante a gestação.

O uso de metformina durante a gravidez é controverso para os australianos, e há disparidade na aceitação do tratamento com metformina em mulheres com diabetes mellitus gestacional (GDM). Apesar das medidas de segurança materno-neonatal a curto prazo, a transferência placentária de metformina durante o tratamento com DG e a ausência de dados de segurança a longo prazo em prole são reguladores cautelosos sobre seu uso. As opções de gestão são consideradas, com foco na evolução da evidência de metformina, mecanismo de ação, resultados maternos, fetais e neonatais associados ao seu uso e benefício versus risco quando comparados com o padrão ouro atual, a insulina. A investigação revela um equilíbrio favorável de evidências para apoiar a segurança e benefícios a longo prazo, para mãe e filho, de usar metformina como alternativa à insulina para tratamento de DG. Os achados recentes da ação direta gastrointestinal da metformina são pelo menos tão importantes como o efeito hepático e a disponibilidade de uma nova forma de dose de metformina de liberação retardada para explorar essa nova informação fornece um produto e estratégia terapêutica ideais para o uso de metformina em DG.⁽²⁸⁾

Após esta rápida revisão que realizamos para a utilização da metformina na gestação da diabética, nos chamou a atenção o trabalho de Romero et al.⁽²⁴⁾ publicado em junho de 2017 no *American Journal of Obstetrics e Gynecology*, que tem como título: “*Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity*”.

CONCLUSÕES

Mesmo quando os resultados revelam igualdade de resultados finais entre o hipoglicemiante oral e a insulina, deve haver predileção pela metformina devido à facilidade de uso e consequente maior adesão ao tratamento.

A metformina, entre os demais hipoglicemiantes testados, mostrou-se segura para ser usada em todos os trimestres, pois não tem relação com teratogênese e mostrou ter efeitos benéficos tanto para a mãe quanto para o recém-nascido.

Em casos que a metformina por si só não consiga controlar a glicemia, a insulina pode ser associada ao tratamento conferindo os efeitos benéficos de ambas as drogas.

Alguns artigos já publicaram o acompanhamento de mães e filhos em quem a metformina foi administrada. Ambos mostraram um aumento de índice de massa corpórea ao desenvolver da vida. O que não se sabe se a causalidade desta observação está no uso da droga durante a gestação ou pelo diabetes mellitus que é mais comum neste grupo de pacientes.

Precisamos aguardar os ensaios que avaliarão os recém-natos que entraram em contato com a metformina, no seu desenvolvimento a longo prazo.

Mesmo com falta de tempo para que tenhamos um acompanhamento a longo prazo dos nascidos submetidos a droga intra-útero, recomendamos que esta conduta faça parte do protocolo de pré-natal de todos os serviços de Obstetrícia.

REFERÊNCIAS

1. Peixoto CILS, Ramalho C. The use of metformin during pregnancy. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2016; 10(1): 43-9.
2. Gray S, McGuire T, Cohen N, Little P. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity Metab.* 2017; 19(6): 765-72.
3. Ribeiro AMC, Nogueira-Silva C, Melo-Rocha G. Diabetes gestacional: determinação de fatores de risco para diabetes mellitus. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2015; 10(1): 8–13.
4. Cabizuca CA, Braga FO. Obesidade e diabetes na gestação. *Revista HUPE.* 2015; 14(4): 66-71.
5. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS). *Chronic Dis.* 2014; 11: E104.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico.* 5. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010.
7. Ministério da Saúde. *Manual Técnico: Gestação de Alto Risco.* 5ª edição; 2010.
8. Marshall C, Adams S, Dyer W, Schmitt del J. Opportunities to reduce diabetes risk in women of reproductive age: assessment and treatment of prediabetes within a large integrated delivery system. *Womens Health Issues.* 2017; 27(6): 666-72.
9. Xingrong T, Shengbing L, Chang Y, Chao F, Hua L, et al. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med.* 2016; 38(4): E120-31.
10. Ragnarsdottir LH, Conroy S. Development of macrosomia resulting from gestational diabetes mellitus: physiology and social determinants of health. *Adv Neonatal Care.* 2010; 10(1): 7-12.
11. Zugaib M. *Zugaib obstetrícia.* 2. ed. Barueri: Manole; 2012.
12. Maganha CA, Vanni DGBS, Bernardini MA, Zugaib M. Tratamento do diabetes mellito gestacional. *Rev. Ass Med Bras.* 2003; 49(3): 330-4.
13. Kasher-Meron M, Grajower MM. Preventing progression from gestational diabetes mellitus to diabetes: a thought-filled review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33(7): 1-5.
14. O'Reilly SL, Dunbar JA, Versace V, Janus E, Best JD, et al. Mothers after gestational diabetes in Australia (MAGDA): a randomized controlled trial of a post-natal diabetes prevention program. *PLoS Med.* 2016; 13(7): 1-21.
15. Rather RE, Christophi CA, Metzger BE, Diabelea D, Benneti PH, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2008; 93(12):4774-9.
16. Arshad R, Kanpurwala MA, Karim N, Hassan JA. Effects of Diet and Metformin on placental morphology in Gestational Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2016; 32(6):1522-7.
17. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Aganwal M, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131(Supl.3): 173-211.
18. Silva AL, Amaral AR, Oliveira DS, Martins L, Silva MR, et al. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2017; 93(1): 87-93.

19. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking S, Fulcher GR. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 116: 96-9.
20. Feng Y, Yang H. Metformin – a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(15): 1874-81.
21. Feig DS, Murphy K, Asztalos E, Tomlinson G, Sanchez J, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregn Childb.* 2016;16: 173.
22. Farrar D, Simmonds M, Griffin S, Duarte A, Lawlor DA, et al. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016; 20(86): 1-348.
23. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: 1-4.
24. Romero R, Erez O, Huttemann M, Maymon E, Panaitescu B, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and câncer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(3): 282-302.
25. Nachum Z, Zafran N, Salim R, Hissin N, Hasanein J, Letova YGZ et al. Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care* 2017;40(3):332-7.
26. Silva JC, Souza BV, Silva MR. Preditores de sucesso da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2013; 13(2): 129-35.
27. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, et al. Metformin versus Insulin for the treatment of diabetes gestational. *N Engl J Med.* 2008; 358(19): 2003-15.
28. Gray SG, McGuire T, Cohen N, Little PJ. The emerging role of Metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obesity Metab.* 2017; 19(6): 765-72.