

VOLUME 5 | NÚMERO 1 | ISSN 2527-1016 | 2021

Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis

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 (RFMT) 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

Manoel Antônio Gonçalves Pombo
Editor-chefe
E-mail: manoelpombo@unifeso.edu.br

Formatação

Editora Unifeso

Contato para Suporte Técnico

E-mail: sistemas@unifeso.edu.br

SUMÁRIO

EDITORIAL	3
COMA MIXEDEMATOSO: RELATO DE CASO	4
INTERMAÇÃO POR ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITE FULMINANTE: UM RELATO DE CASO	15
GENITÁLIA AMBÍGUA: DESAFIOS E POSSIBILIDADES	22
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE EM CASOS DE FÍSTULA TRAQUEO-ESOFÁGICA TRAUMÁTICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA	35
AS ABORDAGENS TERAPEUTICAS DA MARCHA EQUINA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM PARALISIA CEREBRAL ESPÁSTICA	42
ATUALIZAÇÃO NO RASTREIO DE CROMOSSOMOPATIAS	52
COVID-19 E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	62
GENITÁLIA AMBÍGUA: DESAFIOS E POSSIBILIDADES	68

EDITORIAL

EM TEMPOS DE PANDEMIA

O momento é o mais propício para se rever este tema, estamos vivendo uma pandemia, onde os milagres não surgem, as ideias na maioria das vezes cheias de boa vontade não se mostram efetivas e a busca por soluções fáceis e simples não mostram resultados, criando uma torcida aguerrida como num clássico de futebol, onde tudo de errado e ilegal é creditado ao adversário. Alguns defensores de coisas simples, porém, não-efetivas, se tornam ídolos, com direito a fã-clubes e tietagem explícita. Como o número de casos e óbitos cresce em velocidade galopante, essas ideias e esses ídolos, surgem assumindo um papel divino, atendendo a um clamor por resultados rápidos.

Porém, o momento é mais forte, intenso e sem trégua. Exigindo atitudes baseadas em experiências documentadas, então é a hora da ciência, tão aclamada por uns e negada por outros. Neste momento é hora dos estudos duplo cegos, randomizados, prospectivos e multicêntricos de preferência confirmados por novos estudos se a urgência do tempo assim o permitir, sem nos esquecer dos compromissos éticos com a pesquisa ou com o uso passivo de drogas sem critérios sólidos. A ciência nada nega, muda de convicções a cada nova rodada de experimentos, se adéqua a novas formas, dosagens, vias de administração, enfim tudo que possa ser comprovado. Estamos em buscas de evidências sólidas no mais alto grau, não de opiniões ou observações sem um desenho científico. Alguns perguntarão e a autonomia médica e respondo, como sempre está fundamentada no limite da ciência que a comprova, a medicina é uma arte científica e estruturada, não se permite a arroubos de "eu acho" ou "eu acredito", que podem ter consequências nefastas como muitos casos reportados nestes tempos de pandemia.

Medicamentos, vacinas, cuidados ou procedimentos devem todas essas possibilidades, para todas as formas de tratamento passar pelo crivo severo e ético da ciência. A Medicina Baseada em Evidências, nunca foi tão necessária para validação de condutas na área da saúde, sendo ainda mais necessário todos nos adequarmos a ética no respeito às vidas de todos que são acometidos por quaisquer males.

Manoel Pombo

Editor-chefe

COMA MIXEDEMATOSO: RELATO DE CASO

MYXEDEMA COMA: A CASE REPORT

Bruno Grillo Monteiro¹; Walney Ramos de Sousa²

Descritores: *Mixedema; Emergência, Doença de Hashimoto.*

Keywords: *Myxedema; emergency, Hashimoto Disease.*

RESUMO

Introdução: O coma mixedematoso é uma complicação grave e rara do hipotireoidismo, no qual, o paciente perde a capacidade da homeostasia. A suspeição diagnóstica atende principalmente a três critérios: (1) intolerância ao frio; (2) alteração da consciência; e (3) um fator precipitante, sendo geralmente um quadro de infecção do trato respiratório. O diagnóstico é confirmado, com exame laboratorial evidenciando aumento de Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) e diminuição de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). **Objetivos:** Relatar um caso de coma mixedematoso acompanhado no serviço de clínica médica do HCTCO e proceder a uma revisão bibliográfica sobre o assunto. **Métodos:** O relato do caso foi colhido através de entrevista com a paciente e a discussão foi realizada por meio de pesquisa em banco de dados eletrônicos como PubMd, BVS, Google Acadêmico e UpToDate. **Descrição do caso:** Paciente admitida num hospital geral com síndrome edemigênica a esclarecer. A investigação clínica e laboratorial concluiu por hipotireoidismo primário por Tireoidite de Hashimoto não diagnosticado que evoluiu para coma mixedematoso. A paciente foi tratada com medidas de suporte e levotiroxina oral, tendo evolução satisfatória. **Conclusões:** o coma mixedematoso é uma emergência endocrinológica rara, sendo o seu diagnóstico e tratamento precoce definitivo para um prognóstico favorável. O caso apresentado e sua evolução apresentaram-se como o descrito na revisão bibliográfica realizada.

ABSTRACT

Introduction: Myxedema coma is a serious and rare complication of hypothyroidism, in which the patient loses the capacity for homeostasis. A diagnostic suspicion meets mainly three criteria: (1) cold intolerance; (2) alteration of consciousness; and (3) a precipitating factor, usually a respiratory tract infection. In addition, the patient may present other symptoms consistent with thyroid hormone deficiency. The diagnosis is confirmed with laboratory tests evidencing an increase in Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and a decrease in thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). **Objectives:** to present a case of myxedema coma in the internal medicine service of HCTCO and to review the subject. **Methods:** The case report was collected through an interview with the patient and a discussion of the work was done through electronic database searches such as PubMed, BVS, Google Scholar and UpToDate. **Case description:** Patient admitted to a general hospital with an edemigenic syndrome. A clinical and laboratory investigation diagnosed primary hypothyroidism due undiagnosed Hashimoto's thyroiditis that evolved to myxedema coma. The patient was treated with support and oral levothyroxine, with satisfactory evolution. **Conclusions:** Myxedema coma is a rare endocrinological disease, with requires prompt diagnosis and treatment for a favorable prognosis. The presented case and its evolution were typical, as described in the literature review.

1. INTRODUÇÃO

A primeira descrição do coma mixedematoso ocorreu no ano de 1879, sendo feita por William Ord, em um hospital em Londres. Mas, somente em 1953 o médico Vincent Summers 1 nominou e conceituou esse agravo de Coma

Mixedematoso, nomenclatura adotada até o presente¹.

O coma mixedematoso é uma manifestação-exacerbada e rara do hipotireoidismo. Manifesta-se principalmente em casos de hipotireoidismo primário (cerca de 85-95%), tendo a eti-

1. Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. 2. Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

ologia autoimune com a principal causa no Brasil. Afeta cerca de 0,22/milhões de pessoas ao ano, entretanto esses dados são possivelmente subestimados devido ao não diagnóstico correto e a conturbação na definição dessa patologia. Esta patologia acomete principalmente mulheres, sendo em 80% dos casos a partir da sétima década de vida. A sua maior incidência em mulheres, numa proporção que chega a ser de oito para um, quando comparado ao sexo masculino, pode ser relacionado a maior incidência de hipotireoidismo no sexo feminino. Outro fator importante é a sazonalidade da ocorrência do coma mixedematoso, que tem sua maior incidência no período do inverno, sendo justificado pelo fato do frio ser um dos fatores desencadeante deste quadro clínico 1-7.

O coma mixedematoso trata-se de uma emergência clínica, e por isso deve ser diagnosticada e tratada o mais rápido possível, com o intuito de aumentar a sobrevida do paciente. Atualmente, a taxa de mortalidade nos pacientes tratados corretamente, gira em torno de 20-25%, graças a melhor abordagem terapêutica. Visto que, em um passado recente esta taxa já esteve entre 60%, notamos que houve uma melhora na forma como a doença vem sendo abordada 1,5,7,8.

Utilizar o nome coma mixedematoso, a priori, é um equívoco, pois a maior parte dos pacientes não se encontram em coma. Os critérios clínicos diagnósticos consistem na tríade: (1) alteração do nível de consciência; (2) hipotermia; e (3) um fator precipitante, sendo o principal uma infecção (cerca de 52% dos casos). Com base neste quadro o paciente já deve ser tratado, antes mesmo que o diagnóstico seja confirmado pelos exames laboratoriais 1,2,4-6,8-10.

2. Objetivos

O objetivo primário é relatar o caso de uma síndrome edemigênica a esclarecer, cuja investigação concluiu por hipotireoidismo primário por Tireoidite de Hashimoto não diagnosticado que evoluiu para coma mixedematoso, tratado com medidas de suporte e levotiroxina oral, tendo evolução satisfatória. O objetivo secundário é uma revisão bibliográfica sobre o tema: Coma mixedematoso.

3. METODOLOGIA

Os conteúdos científicos utilizados para produção deste trabalho, foram extraídos da anam-

nese presencial, da coleta de dados do prontuário e de fotografias, da paciente relatada no caso. Além disso, procedemos a uma revisão bibliográfica na área de endocrinologia nacional e internacional utilizando como palavras-chaves: mixedema, emergência, doença de hashimoto, consultando as plataformas online PubMed, Google acadêmico, BVS e UptoDate, selecionando 17 artigos dos 411 publicados nos últimos anos, assim como literatura impressa como tratados de clínica médica e de endocrinologia. O trabalho foi submetido ao comitê de ética em novembro de 2017, aprovado na Plataforma Brasil no dia 31 de janeiro de 2018, foram respeitadas todas as normas e sigilos previstos, mantendo a confidencialidade da paciente relatada.

4. RELATO DE CASO

Mulher, 57 anos, negra, divorciada, técnica de enfermagem aposentada por invalidez (sequela de atropelamento), residente no município de Teresópolis. Foi internada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO), com diagnóstico inicial de síndrome edemigênica a esclarecer. Relatava que a cerca de três meses apresentou um quadro gripal, no qual fez uso de medicamentos sintomáticos por conta própria, tendo obtido melhora do quadro. No entanto, um mês após resolução deste quadro a paciente notou um aumento gradual do volume abdominal, juntamente com edema de face, principalmente periorbitário, situações não tão significativas ao ponto que a fizesse procurar a emergência médica. Juntamente com o quadro edemigênico, a paciente se incomodava com perda volumosa de cabelos e fios mais frágeis (figura 1 e 2) ao ponto de utilizar diariamente uma touca. Relatava ainda que sua voz estava progressivamente mais grossa - “parecia voz de homem”. Comentava que vinha sentindo mais frio do que seu habitual, estando sempre mais agasalhada do que as outras pessoas. Além de ter notado edema de membros inferiores.

Passado mais um mês o quadro se agravou, pois, além do progressivo aumento do volume abdominal e do edema facial (figura 3), notou gradual dificuldade respiratória com intolerância ao decúbito lateral direito, que melhorava quando se posicionava em decúbito lateral esquerdo. Neste momento, preocupada com esses

sintomas, procurou a Unidade de Pronto Atendimento (UPA), sendo transferida para o HCTCO e admitida no dia 15 de agosto de 2017.

Na história patológica progressiva negava ser hipertensa, diabética e fazer uso regular de qualquer medicação de forma contínua. Afirmava que há quinze anos sofrera um infarto agudo do miocárdio. Na história social refere de tabagismo há 40 anos, com uma carga tabágica de 40 maços/anos.

No exame físico descrito no prontuário no primeiro dia de sua internação está registrado

que a paciente encontrava-se com rebaixamento de consciência, pouco interativa com examinador, se mantendo dispneica à macronebulização com 5l/min de oxigênio, mantendo-se com monitorização constante da frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio. A temperatura aferida da paciente variava entre 35-36 °

No exame da cabeça e pescoço apresentava edema importante de face (principalmente periorbitário), madarose, perda importante capilar e fios frágeis.



Foto 1 e 2: Demonstrando a rarefação de cabelo da paciente.



Foto 3: Demonstrando edema periorbitário e madarose.

Na palpação da tireoide não se encontrava bócio, nem nódulos.

Na ausculta cardíaca encontrava-se o ritmo cardíaco regular, em dois tempos, com bulhas

hipofonéticas. Frequência cardíaca de 52 batimentos por minuto. O delta de pressão em 24 horas de 80x50mmHg - 90x50mmHg.

Ao exame de tórax obtinha-se uma ausculta abolida em hemitórax esquerdo e hemitórax direito com murmúrio vesicular presente apenas nos dois terços superiores, sem ruídos adventícios.

O abdome se encontrava globoso, peristalse diminuída, ascítico com sinal do Piparote positivo, indolor a palpação superficial e profunda.

Os membros inferiores se encontravam com pulsos pedioso presentes, panturrilhas sem sinais de empastamento, porém com edema de duas cruzes em quatro, sem cacifo. Reflexo patelar lentificado.

Os exames laboratoriais revelavam hepatograma, ureia e creatinina normais; TSH superior a 50 μ UI/ml (valor de referência: 0,34 a 5,50 μ UI/ml) e T4 livre inferior a 0,40 ng/dl (valor de referência: 0,54 até 1,48 ng/dl). A ultrassonografia do abdômen revelou ascite moderada, sem evidência de lesões hepáticas. A ultrassonografia das vias urinárias não evidenciava alterações. Já no ecocardiograma transtorácico, foi evidenciado um derrame pericárdio leve, sem sinais de restrição diastólica, com fração de ejeção de 75%. A radiografia de tórax evidenciava um derrame pleural que ocupava 2/3 do hemitórax esquerdo, juntamente com um derrame pleural direito de 1/3 em base inferior (figura 4). As dosagens do TSH e de T4 livre foram repetidas e seus valores confirmados, ocasião em que foi também dosado anti-TPO com resultado de 46,83 UI/ml (valor de referência: <5,61).

Ante a história clínica, exame físico e os resultados dos exames complementares e diagnósticos, foi possível afirmar o diagnóstico de hipotireoidismo por Tireoidite de Hashimoto, com manifestação de coma mixedematoso.

O plano de Cuidados consistiu em tratamento de suporte clínico, com macronebulização de oxigênio 5L/min, uso de cobertores para auxiliar na regulação da temperatura, e tratamento específico como reposição de hormônio tireoidiano – levotiroxina 50 μ g por via oral. A paciente foi submetida a uma toracostomia esquerda (figura 5) para toracocentese objetivando melhorar o padrão respiratório, e à uma paracentese abdominal de alívio.

Após um mês e meio de tratamento já era possível notar uma melhora clínica do quadro.

A paciente se encontrava interagindo com o examinador, se mantendo eupneica em ar ambiente. Queixando-se apenas da falta de cabelo, madarose e rouquidão. Ao exame físico a paciente apresentava importante diminuição do edema de face e periorbitário. Sua ausculta pulmonar mostrava diminuição do murmúrio vesicular em bases pulmonares.

O abdômen apresentava peristalse fisiológica e discreta ascite. Os membros inferiores não se encontravam edemaciados. O reflexo patelar se encontrava normal.

Sendo assim a paciente recebeu alta hospitalar por decisão médica, com encaminhamento

para o acompanhamento ambulatorial com endocrinologista.



Figuras 4 e 5: Teleradiografia de tórax em PA mostrando derrame pleural direito e esquerdo; Teleradiografia de tórax em PA mostrando a drenagem do derrame pleural pela toracostomia, respectivamente.

5. DISCUSSÃO

5.1. Epidemiologia:

O coma mixedematoso é uma emergência endócrina rara, podendo ocorrer em pessoas com hipotireoidismo primário ou central, não tratados. Sendo essa patologia a máxima expressão do hipotireoidismo, no qual a quantidade de hormônios tireoidianos circulantes não é capaz de efetuar a homeostase basal. A denominação coma não é adequada, pois a grande maioria dos pacientes não se encontram em estado comatoso, mas sim com algum grau de alteração do estado mental. Assim como as doenças tireoidianas, a crise mixedematosa é uma condição mais comum em mulheres do que em homens, estão em uma proporção de 4-8 mulheres para um homem. É uma condição de alta letalidade, pelo fato de que nos pacientes adequadamente tratados a mortalidade, ainda assim, gira em torno de 20-25%^{1,4,11,12}.

5.2. Etiologia:

O hipotireoidismo primário é responsável por 95% dos casos de coma mixedematoso. Sendo que, a principal causa dessa patologia de base é autoimune (nos países sem deficiência de

iodo)^{1,2,7}. No caso relatado, a paciente somente foi diagnosticada com hipotireoidismo com a manifestação mais grave, o coma mixedematoso, tendo em vista, que a maioria do diagnóstico de hipotireoidismo se dá quando ainda está na fase subclínica da doença por meio de consultas de rotina, abrir o quadro dessa forma, no século XXI, não é usual.

5.3. Fisiopatologia:

A cronicidade do hipotireoidismo faz com que ocorram algumas adaptações no organismo, para que a homeostase se mantenha, ainda que no seu estado basal, através de redução do consumo de oxigênio e vasoconstricção periférica. Além disso, há uma diminuição expressiva no número de receptores beta adrenérgicos, ocasionando uma discrepância entre a quantidade de receptores beta em relação aos receptores alfa, culminando em redução do volume sanguíneo total e hipertensão diastólica^{1,2,4,10}.

No entanto, a ocorrência de algum fator, denominado precipitante, na qual altere a homeostase corporal e exija mais do organismo do paciente enfermo, retira o equilíbrio homeostático adaptativo e culmina no estado de coma mixedematoso. Esses fatores precipitantes, princi-

palmente são: infecções respiratórias e urinárias, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e/ou acidente vascular encefálico^{1,2,6,10}.

Existem alguns fatores que são considerados tanto causa quanto consequência do coma mixedematoso, sendo eles a hipercalcemia, hipoglicemia, hiponatremia, hipercapnia e hipoxemia. Alguns outros fatores precipitantes menos frequentes incluem trauma, abdome aguda, estresse cirúrgico. Quando o paciente se encontra internado no hospital, certas medicações utilizadas podem facilitar a precipitação do quadro, como o uso de opioides, anestésicos, sedativos, drogas cardíacas como a amiodarona (a qual tem na sua composição iodo, um dos precursores do hormônio tireoidiano)^{1,2,6,10}.

Um caso interessante descrito na literatura atual, por Chu M, foi a de pacientes asiáticos que consumiam (geralmente cru) frequentemente, durante vários anos, uma espécie de repolho roxo, denominado bok choy, verdura capaz de inibir a captação de iodo e a síntese dos hormônios tireoidianos, através dos produtos de degradação do glucosinolato presente neste alimento¹³.

No entanto os dois principais fatores precipitantes são infecções e abandono do tratamento de hipotireoidismo.^{1,2,6,10}

No caso relatado, a paciente informou que cerca de três meses antes do aparecimento do quadro de coma mixedematoso ela apresentou um quadro gripal que foi tratado sintomaticamente em casa, sem auxílio médico. Este quadro infeccioso pode ter sido o start para a deflagração da doença, visto que infecção é considerado o principal fator precipitante.

Dessa maneira quando o organismo do paciente não conseguiu compensar a queda dos níveis hormonal algumas alterações são notadas, como: no sistema nervoso, os níveis reduzidos de oxigênio, glicose e hormônios tireoidianos, podem levar o paciente ao estado comatoso; no sistema cardiovascular, notamos que há um débito cardíaco diminuído, por conta da bradicardia, inotropismo reduzido e volume plasmático diminuído causado por um aumento da permeabilidade capilar (fator também relacionado a perda de líquido para o terceiro espaço); no sistema respiratório a principal alteração é o controle respiratório reduzido, pois a contratilidade muscular está diminuída devido a menor quan-

tidade de enzimas e proteínas contrateis, reguladas principalmente pelo hormônio tri-iodotironina; no sistema renal a concentração diminuída da bomba de sódio e potássio reduz a reabsorção de sódio, levando a quadros de hiponatremia importante; no sistema gastrointestinal a deficiência na contratilidade muscular atua lentificando a motilidade intestinal^{4,6}.

5.4. Manifestações Clínicas:

As manifestações clínicas do Coma Mixedematoso são diversas, afetando praticamente todos os sistemas do corpo humano, isso ocorre, pois, os receptores para os hormônios tireoidianos estão presentes na maioria dos tecidos^{6,8,14}.

Tipicamente, o coma mixedematoso se manifesta como uma tríade clínica, composta por alteração do nível de consciência, alteração da termorregulação e ocorrência de um fator precipitante. Divergindo do que o nome sugere, geralmente o paciente não se encontra em estado comatoso, mas sim com algum grau de deterioração do estado de consciência podendo estar prostrado, letárgico, confuso ou mesmo em coma^{6,8,14}.

Sobre a desregulação do centro termorregulatório, notamos a hipotermia como a apresentação mais frequente, no entanto, em pacientes que possuem focos infecciosos e que se esperaria um aumento da temperatura, podemos nos deparar com uma temperatura normal. Outro fator complicador é que a grande maioria dos termômetros não são fabricados para aferirem baixas temperaturas, mas sim para indicarem um quadro febril, fato que dificulta a confirmação da temperatura correta do paciente, nessa situação^{6,8,14}.

O fator precipitante geralmente encontrado nos casos de coma mixedematoso é um evento infeccioso prévio, seguido de não tratamento correto do hipotireoidismo^{6,8,14}.

Na paciente relatada, encontramos a tríade clínica perfeitamente. Visto que ela se encontrava prostrada, com temperatura aferida de 35 graus Celsius (menor possível no termômetro utilizado) e acabara de sair de um quadro infeccioso.

Além dessa tríade mais frequente, outros órgãos também sofrem com o hipotireoidismo severo, iremos relatar as alterações por sistema. Iniciando pelo próprio mixedema, no qual ocorre pelo acúmulo de mucopolissacarídeos e

água no interstício. Esse fato leva a um edema mucinoso principalmente em face na região periorbitária, além de ser encontrado em membros inferiores. Juntamente com o edema, quando fazemos a ectoscopia somos capazes de observar a escassez de cabelo, a madarose e a pele seca e áspera 1,6,10,14. A paciente a qual acompanhamos se encontrava com mixedema importante de face e membros inferiores, além de perda importante capilar.

As manifestações cardiovasculares são de suma importância, pois o paciente em coma mixedematoso está sujeito a arritmias e ao choque, situações que podem ser fatais. Além disso, há uma deficiência da contratilidade e do ritmo cardíaco, levando a uma diminuição da pressão diastólica principalmente e uma bradicardia, respectivamente. Podemos encontrar uma redução do inotropismo cardíaco, que é uma consequência da dilatação ventricular e do derrame pericárdico, sendo este último capaz de promover um tamponamento cardíaco que poderia também levar ao choque cardiogênico. O infarto agudo do miocárdio pode ser considerado tanto uma causa como uma consequência do coma mixedematoso, sendo este comumente encontrado nos pacientes. Todos esses achados podem ser encontrados no eletrocardiograma através dos seguintes achados: alargamento do QT, baixa voltagem, bloqueio de ramo e supradesnivelamento do seguimento ST 1,6,9,10,14. No caso relatado, encontramos que a paciente encontrava-se com bradicardia se mantendo em uma média de 52 bpm, juntamente com hipotensão com uma pressão sistólica máxima de 90mmHg. Além disso o ecocardiograma transtorácico da paciente constatava um derrame pericárdico leve e disfunção diastólica grau I.

No aparelho respiratório ocorre uma hipoventilação decorrente de uma disfunção do centro respiratório, na qual não responde a altas taxas de bicarbonato nem a níveis baixos de oxigênio. Outro fator importante é a restrição a passagem de ar devido ao edema de cordas vocais e língua (macroglossia). O derrame pleural pode estar presente no paciente que, quando associado a ascite, restringem a complacência pulmonar e diminui o drive respiratório adequado 1,4,6,10,14. A paciente do caso relatado apresentava um desconforto respiratório importante, mantendo-se dispneica mesmo com macrobulização de oxigênio a 5L/min. Além de

um importante derrame pleura, associado à ascite que restringiam sua complacência pulmonar.

A disfunção renal no coma mixedematoso se caracteriza por uma disfunção da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal. Em alguns casos o fator causal da insuficiência renal aguda é uma rhabdomiólise causada por uma miopatia pelo hipotireoidismo. Com o funcionamento renal prejudicado ocorre uma incompetência na reabsorção do sódio nos túbulos renais e consequentemente uma dificuldade de excreção de água livre, provocando uma manifestação muito comum no coma mixedematoso que é uma queda nos níveis de sódio (hiponatremia). Sendo esta capaz de levar o paciente ao coma e até mesmo à morte 1,4,6,10,14. Contextualizando com o caso, a paciente possuía um nível de sódio de 132, abaixo da taxa de normalidade.

No sistema gastrointestinal, as principais manifestações são peristaltismo lentificado e atonia gástrica, principal emente. Manifestações essas relacionadas a disfunção da contração da musculatura lisa por alterações neuropáticas, infiltração de mucopolissacarídeo levando a edema muscular. Juntamente com uma motilidade gastrointestinal diminuída ocorre uma deficiência de absorção dos nutrientes pela mucosa intestinal. O acúmulo de líquido no peritônio, ascite, pode ser encontrado 1,4,6,10,14. Notamos que no caso relatado havia a presença de ascite importante, comprovada através do ultrassom abdominal total, assim como também de peristalse diminuída.

A insuficiência adrenal deve ser sempre suspeitada quando for diagnosticado coma mixedematoso, apesar dela só ocorrer em 5-10% dos casos. No entanto, essa disfunção da glândula adrenal pode ser tanto por consequência do hipotireoidismo ou por uma associação de uma patologia no eixo desse sistema endócrino. Essa desregulação hormonal da adrenal pode se manifestar com hiponatremia, hipotensão e hipoglicemia 1,4,6,10,14. Não foi pesquisado na paciente essa alteração.

Hematologicamente há uma tendência de hemorragias, causada por redução de alguns fatores de coagulação (V, VII, VIII, IX e X), situação que contrapõem a do hipotireoidismo 1,6.

5.5. Diagnóstico:

A suspeita diagnóstica de coma mixedematoso deve surgir quando encontramos um paciente com a tríade diagnóstica de alteração do nível da consciência, hipotermia e relato de um fator precipitante nos últimos tempos, juntamente com um exame físico que revelará outras características. Geralmente o paciente já possui um diagnóstico prévio de hipotireoidismo, podendo ter havido abandono do uso da levotiroxina, ou na vigência de um fator precipitante não ter sido feito o ajuste de dose da levotiroxina^{2,8,10}

Um fato curioso e raro do caso relatado é que a paciente não possuía diagnóstico prévio de hipotireoidismo, tendo o seu diagnóstico feito com a manifestação mais exacerbada, o coma mixedematoso.

Uma sugestão diagnóstica proposta por Geanina Popoveniuc et al. é um quadro de scoring diagnóstico (vide quadro 1), na qual foi realizado baseado em 21 pacientes diagnosticados com coma mixedematoso. Esse quadro leva em consideração as principais manifestações sugestivas de coma mixedematoso, anexando pontuação de acordo prevalência desse sintoma. No entanto, apesar desse scoring ser muito útil na prática clínica, existe uma limitação devido ao número baixo de pacientes que utilizaram para construí-lo^{9,10}. O quadro encontra-se abaixo dividido em duas páginas.

Quadro 1* Scoring Diagnóstico para Coma Mixedematoso segundo Geanina Popoveniuc et al ⁹ . Obs: o quadro continua na próxima página			
Disfunção termorregulatória		Disfunção Cardiovascular	
>35	0	Bradycardia	
32-35	10	Ausente	0
<32	20	50-59	10
Alteração no sistema nervo central		40-49	20
Ausente	0	<40	30
Sonolência/lethargia	10	Alterações no eletrocardiograma (Qt alargado, baixa voltagem, etc).	10
Prostração	15	Derrame pleural/pericárdico	10
Estupor	20	Edema pulmonar	15
Coma	30	Cardiomegalia	15
Manifestações Gastrointestinais		Hipotensão	20
Anorexia/ dor abdominal/ constipação	5	Distúrbios Metabólicos	

Motilidade intestinal diminuída	15	Hiponatremia	10
Íleo paralítico	20	Hipoglicemia	10
Evento precipitante		Hipoxemia	10
Ausente	0	Hipercarbia	10
Presente	10	Diminuição da filtração glomerular	10
*Sendo que uma pontuação igual ou maior do que 60, indica ser altamente provável o diagnóstico de coma mixedematoso; quanto a faixa de ponto se encontra entre 25-59 o paciente possui um risco provável; e uma pontuação abaixo de 25 pontos o diagnóstico de coma mixedematoso se torna improvável.			

FONTE: Artigo de Popoveniuc G et. Al. ref.: 9

A paciente do caso relatado, quando submetida ao scoring diagnóstico alcança uma pontuação de 95, sendo seu diagnóstico altamente provável para coma mixedematoso.

Além da clínica do paciente, exames laboratoriais são necessários para confirmação diagnóstica. São necessários a dosagens de hormônios TSH e T4 livre, para definir se o hipotireoidismo apresentado é primário ou central, sendo que quando os níveis de TSH se encontram elevado e T4 baixos trata-se de um hipotireoidismo primário. Valores de TSH normal ou diminuído com T4 elevado fala a favor de causa central^{2,8,9,11}. A paciente do caso relatado apresentava valores elevados de TSH juntamente com valores ínfimos de T4, confirmando hipotireoidismo primário.

5.6. Tratamento:

O tratamento do coma mixedematoso deve ser instituído assim que a alta suspeita diagnóstica seja considerada, antes mesmo que os exames laboratoriais confirmatórios estejam prontos, visto que o tratamento precoce melhora o prognóstico do paciente. As primeiras 48 horas são cruciais, sendo indicado que o paciente seja tratado em unidade de terapia intensiva^{1,4,6,10,14,15}.

O princípio do tratamento se baseia na reposição dos hormônios tireoidianos, visto que são a falta deste que estão levando ao quadro clínico do paciente. Dessa maneira, pode-se lançar mão do tratamento de reposição isoladamente com T4, de T4 em combinação com T3, ou somente com T3, sendo essas duas últimas alternativas ainda controversas, por estarem

mais ligadas a eventos adversos como arritmias e infarto agudo do miocárdio. É preconizado que a reposição do hormônio tireoideano seja instituída por via parenteral, já que o paciente em coma mixedematoso possui a absorção intestinal prejudicada^{1,4,6,10,14,16}.

A terapia hormonal mais utilizada e recomendada é a reposição isolada de Levotiroxina com uma dose de ataque de 200-500 mcg. Em seguida, a manutenção da droga é feita com doses diárias de 50 até 100 microgramas. O tratamento enteral pode ser iniciado quando o paciente estiver se alimentando adequadamente e com peristalse adequada. Se após 48 horas do tratamento iniciado não houver melhora do quadro, o acréscimo do hormônio tri-iodotiroxina pode ser efetuado, em doses máximas de 25mcg quatro vezes ao dia, também por via parenteral^{1,4,10,14,17}.

Na paciente do caso relatado, o tratamento inicial foi realizado com levotiroxina na dose inicial de 50µg por via oral, porque o hospital não dispunha de levotiroxina venosa. No entanto, a enferma respondeu bem ao tratamento instituído, obtendo melhoras significativas do seu quadro dentro de 48 horas.

Além da terapia hormonal, outros cuidados gerais devem ser estabelecidos, como o aporte ventilatório necessário (desde macronebulização até ventilação mecânica), em casos de hipóxia/hipercapnia importante. Utilização de cobertores e um ambiente aquecido, deve ser utilizado para manter a temperatura corpórea adequada, no entanto o aquecimento rápido - com mantas térmicas - pode provocar vasodilatação periférica e levar ao choque e, por isso

deve ser evitado. Infecções devem ser pesquisadas e tratadas, visto que elas são a principal causa precipitante do quadro^{1,4,6,10,14}.

Geralmente, o coma mixedematoso está associado a uma insuficiência adrenal e, por esse motivo, deve ser estabelecido o tratamento com hidrocortisona 100 mg intravenoso quatro vezes ao dia, para suprir a possível falência dessa glândula. No entanto, antes mesmo do início do tratamento, o cortisol deve ser dosado no sangue, e caso não se encontre alterações no seu nível sério a terapia deve ser finalizada^{1,6,10}.

5.7. Prognóstico:

O prognóstico do paciente com coma mixedematoso possui muitas variáveis, levando em consideração desde a clínica do paciente até o tratamento realizado. Os principais scores prognósticos utilizados são o SOFA e APACHE II. O score de SOFA demonstrou que paciente com tratamento inadequado de um hipotireoidismo com diagnóstico prévio possui pior prognóstico do que aqueles pacientes que abriram o quadro de hipotireoidismo com coma mixedematoso. Aqueles pacientes com pontuação elevadas do APACHE (>20) e baixos na escala de Glasgow possuem um pior prognóstico. Sobre o tratamento, aqueles pacientes que necessitaram de doses mais baixas de terapia hormonal possuem um prognóstico melhor^{5,6,11,18}.

Dessa maneira, a paciente por ter sido seu primo diagnóstico de hipotireoidismo na internação, possuía um melhor prognóstico, além disso seu nível de consciência não era tão baixo e sua terapia não necessitou de altas doses hormonais, contribuindo para um melhor prognóstico.

6. CONCLUSÃO

O coma mixedematoso é uma emergência endocrinológica rara. Deve ser suspeitada pelos médicos o quanto antes para que o prognóstico do paciente seja o melhor possível. Sendo de suma importância a forte presunção diagnóstica, podendo-se, lançar mão da tabela clínica de Score de pontos, iniciando o tratamentomesmo antes do resultado do exame laboratorial confirmatório, para um melhor desfecho do quadro.

7. REFERÊNCIAS

1. Rizzo LFL, Mana DL, Bruno OD, Wartofsky L. Coma Mixedematoso. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(4):321-8.
2. Pangtey GS, Baruah U, Baruah MP, Bhagat S. Thyroid Emergencies: New Insight into Old Problems. *J Assoc Physicians India*. 2017 Ago;65(8):68-76
3. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol*. 2017 Mar;27(3):117-22.
4. Maciel LMZ, Coma mixedemato. *Medicina (Ribeirao Preto)*. Online. 2003 Abr-Dez;36:384-8.
5. Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol*. 2004 Fev;180(2):347-50.
6. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid Emergencies. *Med Clin N Am* 2012;96: 385-403.
7. Akpalu J, Atiase Y, Yorke E, Fiscian H, Kotin-Sanwu C, Akpalu A. Challenges in the Management of Patient with Myxoedema coma in Ghana: A Case Report. *Ghana Med J* 2017 Mar;51(1): 39-42.
8. Oliveira AI, Vinha E, Carvalho-Braga D, Medina JL. Diagnóstico e Tratamento do coma mixedematoso. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2008;02: 93-7.
9. Popoveniuc G, Chandra T, Sud A, Sharma M, Blackman MR, Burman KD et al. A Diagnostic Scoring System for Myxedema Coma. *Endocr Pract*. 2014 Ago;20(8): 808-17.
10. Up to date [homepage na internet]. Myxedema coma [acesso dia 31 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/myxedema-coma>
11. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K et al. Myxedema coma: A new look into an old crisis. *J Thyroid Res* 2011 Set; 15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175396/>
12. Salomo LH, Laursen AH, Reiter N, Feldt-Rasmussen U. Myxoedema coma: an almost forgotten, yet still existing cause of multiorgan failure. *BMJ Case Rep* 2014 Jan; 30. Disponí-

vel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481020>

13. Chu M, Seltzer TF. Myxedema coma induced by ingestion of raw bok choy. *N Engl J Med* 2010 Mai; 362: 1945-6

14. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema Coma. *J Intensive Care Med* 2007 Ago; 22: 224-31.

15. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2001 Jan;17(1):59-74.

16. Nee PA, Scane AC, Lavelle PH, Fellows

IW, Hill PG. Hypothermic myxedema coma erroneously diagnosed as myocardial infarction because of increased creatine kinase MB. *Clin Chem*. 1987 Jun;33(6):1083-4.

17. Vilar L. *Endocrinologia clínica*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013

18. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid*. 1999 Dec;9(12):1167-74.

INTERMAÇÃO POR ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITE FULMINANTE: UM RELATO DE CASO

HEAT STROKE BY PHYSICAL ACTIVITY AND FULMINATING HEPATITIS: CASE REPORT

Camilla M. Campello¹, André L. M. Torres², Leandro de O. Costa³

¹ Acadêmica do curso de medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. camillacampello@hotmail.com; ² Professor do curso de medicina do UNIFESO- Centro universitário Serra dos Órgãos. ³ Professor do curso de medicina do UNIFESO- Centro universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO:

Introdução: A intermação induzida por exercício físico, acomete indivíduos expostos a exercícios intensos e/ou de longa duração, em condições climáticas de temperatura elevada associada à alta umidade do ar. É uma condição potencialmente fatal, que pode levar o indivíduo a desenvolver rabdomiólise, com consequente insuficiência de múltiplos órgãos, com destaque para a hepatite fulminante. **Objetivo:** Relatar os danos causados pela intermação induzida por exercício físico, com destaque para o sistema hepático. E analisar suas consequências e as possibilidades de exames complementares e abordagem terapêutica. **Métodos:** Foi realizada análise do prontuário do paciente e anamnese. Foram utilizados dezessete artigos, sendo um em espanhol, 10 em inglês e 6 em português de 1997 até 2017, coletados nos sistemas BVS, PUBMED, MEDLINE e LILACS usando os descritores “Insuficiência Hepática Aguda”, “Rabdomiólise”, “Intermação induzida por exercício”, e todos relatavam os efeitos causados pela intermação induzida por exercício físico no organismo. Com aprovação no CEP (CAAE: 32861420.2.0000.5247). **Conclusão:** Devido à inespecificidade de sinais e sintomas e pela sua relativa raridade em casos de intermação desenvolvida por atividade física intensa, especialmente em indivíduos não capacitados para tal atividade, a rabdomiólise desenvolvida pode ser fatal caso não seja reconhecida a tempo. Então, após o relato de caso apresentado e análise dos artigos selecionados para o presente estudo, observou-se que o maior objetivo terapêutico é reconhecer e tratar as complicações tão cedo quanto possíveis.

Descritores: Insuficiência Hepática Aguda, Rabdomiólise, Intermação induzida por exercício.

ABSTRACT:

Introduction: The elevation of temperature in the human body induced by physical exercise affects individuals exposed to intense and / or long-term exercise in high temperature climatic conditions associated with high air humidity. It is a potentially fatal condition that can lead the individual to develop rhabdomyolysis, with consequent multiple organ failure, especially fulminant hepatitis. **Objective:** To report the damage caused by exercise-induced intermation, with emphasis on the hepatic system. And to analyze its consequences and the possibilities of complementary exams and therapeutic approach. **Methods:** Analysis of the patient's medical record and anamnesis was performed. Seventeen articles were used, one in Spanish, ten in English and six in Portuguese from 1997 to 2017, collected in the VHL, PUBMED, MEDLINE and LILACS systems using the keywords "Acute Liver Failure", "Rhabdomyolysis", "Intermutation induced by exercise", and all reported the effects caused by the intermeditation induced by physical exercise in the organism. Approved by CEP (CAAE: 32861420.2.0000.5247). **Conclusion:** Due to the non-specificity of signs and symptoms and their relative rarity of cases of intermeditation developed related to intense physical activity, especially to individuals not qualified for such activity, developed rhabdomyolysis may be fatal if it not have an early diagnostic. Then, after the case report presented and analyzing the articles selected for the present study, it was observed that the major therapeutic goal is to recognize and treat complications as soon as possible.

Keywords: Acute Hepatic Impairment, Rhabdomyolysis, Intermutation induced by exercise.

INTRODUÇÃO

Caracterizada pela perda da termorregulação, a intermação ou insolação ou, também,

choque térmico, leva a um dos mais graves distúrbios térmicos associados à altas temperaturas, podendo colocar a vida do paciente em

risco, devido à sérios comprometimentos sistêmicos¹.

A intermação induzida por exercício físico, acomete geralmente indivíduos jovens e hígidos expostos a exercícios intensos e/ou de longa duração, em condições climáticas de temperatura elevada associada à alta umidade do ar. O indivíduo pode ser acometido de uma forma mais branda, que seria denominado de exaustão, ou por uma forma grave e potencialmente fatal, que é a intermação. A exaustão pelocalor caracteriza-se por temperatura corporal central (aferida por via retal) entre 37° e 40°C, mas sem ocorrência de disfunção acentuada do SNC (sistema nervoso central) e que responde rapidamente à pronta hidratação e medidas de resfriamento. Já a intermação caracteriza-se pela elevação da temperatura corporal central acima de 40°C, associada à disfunção de vários órgãos, principalmente do SNC, incluindo delírio, convulsões e até coma, em virtude de quadro de inflamação sistêmica^{2,3}.

Seu mecanismo fisiopatológico compreende uma elevação da temperatura corpórea, maior que sua capacidade de dissipação. O que resulta em uma interação complexa de alterações fisiológicas agudas associadas à hipertermia (aumento das necessidades metabólicas, insuficiência circulatória e hipóxia), em lesão térmica tissular direta e respostas inflamatórias e de coagulação. A manutenção dessa condição clínica e das respostas compensatórias levam a vasodilatação excessiva e hipotensão, congestão passiva, hipovolemia relativa, diminuição da perfusão dos órgãos, isquemia e hipóxia¹.

A hipotensão aumenta a susceptibilidade ao choque térmico, levar à depleção de volume e à tentativa do corpo de manter o estado normotenso, irrigando menos a pele, o que resulta em menos dissipação de calor e aumento mais rápido da temperatura corporal. Conseqüentemente, há alteração na microcirculação e conseqüente lesão no endotélio vascular, caracterizada por danos diretos à membrana celular, desnaturação das proteínas celulares e perda da atividade enzimática (resultantes do desvio inapropriado de sangue em conseqüência da hipotensão, diminuição do aporte de oxigênio e acidose láctica). A função mitocondrial se torna comprometida, há necrose e morte celular em diversos tecidos do organismo, dando origem à disfunção múltipla de órgãos^{1,2,4}.

O golpe térmico envolve inicialmente a produção e a liberação de interleucinas (IL-1, IL-6), e o aumento sistêmico de endotoxinas advindas do intestino, devido à maior permeabilidade da mucosa intestinal. Culminando com a ativação excessiva de leucócitos e células endoteliais, e na superprodução de citocinas anti-inflamatórias e inflamatórias, levando à síndrome da respóstainflamatória sistêmica (SIRS)⁴.

Concomitantemente, ocorrem a ativação da coagulação e a inibição da fibrinólise, que associado a lesão direta às células endoteliais, leva a formação de microtrombos e a ocorrência de coagulação intravascular disseminada (CID)^{4,5}.

Este processo fisiopatológico pode resultar em arritmias cardíacas, desidratação intersticial e intracelular, hipovolemia intravascular, disfunção do sistema nervoso central (SNC), eliminação de tecido necrosado da mucosa gastrointestinal, oligúria e coagulopatias.

A hipoperfusão tecidual pode resultar em acidose metabólica e desequilíbrio hidroeletrólítico. No caso de excesso desoluto, como sódio e cloreto, a perda de água pode ocasionar déficit de água livre, hipernatremia grave e aumento acentuado do hematócrito. As anormalidades eletrolíticas e de pH podem provocar edema cerebral e morte⁶. Os principais sistemas afetados são o cardiopulmonar, hepático, renal, gastrointestinal (GI), nervoso e músculo esquelético^{3,6}.

OBJETIVOS

Primário: Compreender os mecanismos fisiopatológicos causados pela intermação induzida por exercícios intensos e/ou de longa duração.

Secundário: Analisar as possíveis conseqüências causadas pela patologia citada e as possibilidades de exames complementares e abordagem terapêutica.

MÉTODOS

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão em prontuário devidamente obtido no hospital, para a obtenção de informações relevantes sobre o caso, entrevista com o paciente e com seus familiares e revisão literária. Foi obtido termo de assentimento livre e esclarecido do paciente e carta de anuência da instituição responsável pelo caso.

Além disso, foi pesquisado o descritor “Insuficiência Hepática Aguda”, “Rabdomiólise”, “Interrupção induzida por exercício” no sistema BVS e apareceram mais de 3.000 resultados. Também foram utilizados os mesmos descritores em outros bancos de dados como PUBMED, MEDLINE e LILACS. Assim, diversos artigos foram analisados escolhendo os que melhor se correlacionavam com o tema proposto, os mais atuais e de maior grau de confiabilidade. Foram utilizados dezessete artigos, sendo um em espanhol, 10 em inglês e 6 em português a partir de 1997. O presente projeto foi submetido na plataforma brasil e aceito no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), sob o número do Certificado de Apresentação de Apreciação de Ética (CAAE): 32861420.2.0000.5247.

RELATO DE CASO

Paciente de 23 anos, masculino, branco, casado, empresário e residente no RJ. Nega comorbidades, tabagismo e uso de drogas ilícitas. Relata cirurgias ortopédicas por acidente motociclístico há cerca de sete anos.

Segundo informações colhidas com o paciente, em 18/03/2015 ao participar de um campeonato de motocross em 2015, apresentou, no momento da competição, rebaixamento do nível de consciência, seguido de coma. Após avaliação clínica foi levado para o hospital de referência em Belo Horizonte - MG. Na unidade, foi admitido com suspeita de acidente vascular cerebral, mas, horas depois, foi diagnosticado com rabdomiólise com dosagem sérica de CPK (creatinofosfoquinase) de 70.000 U/L. Evoluindo com insuficiência renal aguda, distúrbios da coagulação e SARA (síndrome da angústia respiratória aguda). Então, necessitou de suporte ventilatório (ventilação superficial), uso de drogas inotrópicas para manter a pressão arterial, hemodiálise, entre outros procedimentos. Após 3 dias, evoluiu para insuficiência hepática aguda, ou hepatite fulminante, por provável desnaturação enzimática.

Neste momento, foi feito contato com a equipe de PET (Programa Estadual de Transplantes) do Rio de Janeiro sobre a condição do paciente. Considerando a evolução do quadro, foi diagnosticado que o paciente necessitava de um transplante hepático de urgência. A equipe médica considerava o prognóstico sombrio devido ao quadro gravíssimo e apresentava resistência à indicação de transplante hepático.

Foi decidido pela sua transferência para o RJ através de UTI móvel e em 23/03/2015; o paciente evoluiu com quadro de insuficiência hepática grave e insuficiência renal aguda e foi submetido à hemodiálise, como consequência da rabdomiólise.

Ocorreu elevação abrupta de transaminases hepáticas (TGO: 12.000 U/L / TGP: 9.000 U/L). Nos dias seguintes apresentou uma melhora hemodinâmica com diminuição progressiva do uso de aminas vasoativas e da disfunção hepática. Além disso, após pico subfebril, foi iniciado antibióticoterapia e droga antifúngica profilática (meropenem + vancomicina + polimixina B + fluconazol).

Em seguida, foi avaliado pela equipe do PET e enquadrado dentro do critério de urgência para transplante hepático, apresentando na avaliação coagulopatia (INR 3,5), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total: 19,5 mg/dl), suspeita de encefalopatia (com dificuldade de avaliação pois ao retirar a sedação o paciente não acordou) e etiologia desfavorável. Foram realizadas também tomografias computadorizadas de crânio (sem alterações significativas), de tórax evidenciando derrame pleural bilateral volumoso e vidro fosco no parênquima pulmonar, e de abdome evidenciando ascite de pequeno volume e lesão no baço subcapsular.

Em 26/03/2015, evoluiu com piora da troca gasosa e da função hepática (INR 5,1; Bilirrubina total: 20,9 mg/dl). Neste dia foi encontrado possível doador de 16 anos com VDRL reagentes e demais sorologias negativas e relato de vários parceiros. Mesmo diante dos riscos apresentados pelo doador (janela para sorologias), a família do receptor concordou com o transplante, devido à gravidade do quadro.

Em 26/03/2015 foi realizado o transplante hepático. No pós-operatório imediato, o paciente apresentou melhora do padrão ventilatório após paracentese abdominal de alívio com drenagem de cerca de 3 litros de líquido ascítico, apresentava aponeurose abdominal semiaberta, fechando apenas a pele, devido à grande quantidade de edema de alça e da parede. E ainda, permanecia em uso de noradrenalina e propofol. Apresentava um lactato de 5,4 mg/dl na gasometria de sangue arterial, permanecia icterico (++++/+4), mal distribuído (anasarca), hipocorado (++/4+) e com dreno em hipocôndrio direito com saída de secreção sero-hemática. Aos exames laboratoriais, evoluiu com melhora

da coagulopatia (INR 1,7) e da plaquetopenia. Porém permanecia com função pulmonar desfavorável e com piora evolutiva do derrame pleural bilateral

Em 28/03/2015, mesmo com melhora da função renal (INR 1,5; Bilirrubina total: 11,0 mg/dl), seguia com piora da função pulmonar (relação PaO₂ / FiO₂: 97 mmHg) e queda da série vermelha. Evoluiu com crise convulsiva, iniciando uso de hidantal. Recebeu concentrado de plaquetas devido a plaquetopenia severa e estava em uso de nitroprussiato de sódio devido a hipertensão arterial severa e persistente.

No dia seguinte (29/03/2015), ocorreu melhora significativa com enxerto funcionante (INR 1,2; Bilirrubina total: 4,0; TGO/TGP E PCR em queda). Houve melhora da troca pulmonar e balanço hídrico negativando. O que ainda preocupava era o quadro neurológico.

Já no dia 30/03/2015, foi realizado o fechamento da parede abdominal, sem intercorrências. Iniciou o desmame da sedação, apresentava-se com melhora significativa da função pulmonar (relação PaO₂ / FiO₂: 365 mmHg) e da coagulopatia (INR>1,1), mas continuava mantendo plaquetopenia (plaquetas: 17.000/mm³) e hipertensão arterial ainda necessitando do uso de nitroprussiato de sódio para controle da pressão arterial.

No 01/04/2015, apresentou abertura ocular ao chamado, mas sem interação com o examinador e seguia em uso de nitroprussiato de sódio. Em 03/04/2015, foi extubado, sem intercorrências e no dia 05/04/2015, foi iniciada a dieta de prova com sucesso.

Em 07/4/2015, recebeu nova transfusão sanguínea e em 08/4/2015 ocorreu o retorno progressivo da diurese e foi iniciado o desmame de anti-hipertensivos e demais medicações. Já em 11/04/2015, realizou sua última sessão de hemodiálise. Em 20/04/2015, após melhora evolutiva, recebeu alta hospitalar, sem necessidade de nova hospitalização até o momento. Segue em acompanhamento ambulatorial e, atualmente, leva vida normal ao lado de sua esposa e demais familiares e ensaiando sua volta para o motocross.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a intermação causada por exercício muscular de alta intensidade, ocorre quando o calor produzido pelo corpo é maior do que a capacidade do organismo de dissipá-lo (a

troca de calor com o ambiente depende do gradiente de temperatura e umidade, à medida que a temperatura do ambiente e a umidade aumentam, a eficácia na transferência de calor é reduzida). Além da hipertermia e da disfunção do SNC (desde alterações sutis como comportamento inapropriado até delírio ou coma), os pacientes com intermação por exercício podem apresentar distúrbios hidroeletrólíticos incluindo alcalose respiratória e acidose láctica e alterações em sistemas hepático, renais e musculares, que é secundária à isquemia tecidual que ocorre devido a hipoperfusão que afeta o corpo. Hipoglicemia é rara, mas pode ocorrerem casos que evoluam para falência hepática. Após o resfriamento é comum a instalação de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia e até rhabdomiólise^{7,12}.

O nome rhabdomiólise vem da palavra rhabdomyo, que significa músculo esquelético, e lise, que significa quebra ou ruptura. Esta síndrome é caracterizada principalmente por danos na musculatura esquelética resultando em extravasamento do conteúdo celular, como: mioglobina, potássio, fosfato, enzimas, entre outros. A apresentação clínica é frequentemente sutil, a tríade clínica clássica de mialgias, fraqueza muscular e o escurecimento da urina, o que é observado em menos de 50% dos casos, sendo necessário um elevado índice de suspeita diagnóstica. Outros sinais como hipersensibilidade, rigidez, contusões ou escoriações e contraturas musculares, além da presença de sintomas sistêmicos como mal-estar geral, náuseas, vômitos, febre, palpitações, agitação, delírio, confusão e diminuição do débito urinário, também podem ser encontrados na história clínica. No entanto, alguns pacientes podem ser assintomáticos, sendo o diagnóstico estabelecido com base apenas em dados laboratoriais^{8,13}.

A rhabdomiólise foi descoberta durante a Segunda Guerra Mundial em 1941, por Bywaters e Beall, em um evento denominado The blitz of London. Nesse episódio várias casas foram bombardeadas, gerando muitas mortes por desabamento. Fato semelhante ocorrido com soldados, queimados em trincheiras, que posteriormente levariam à sua identificação naqueles que sobreviveram^{8,9}.

Uma variedade de condições e doenças podem levar à esta síndrome, entre elas, a prática de atividade física severa, o que pode aumentar muito a probabilidade de seu aparecimento.

Além disso, estudos recentes, demonstraram que a associação com a utilização de alguns tipos de suplementos alimentares, que é um comportamento comum reportado por praticantes de atividade física, o que aumenta ainda mais o risco do aparecimento desta patologia⁸.

Seu diagnóstico se baseia, em grande parte, na presença de elevados níveis plasmáticos e urinários da creatinafosfoquinase (CPK) e de mioglobina. A CPK é considerada dentro da normalidade com níveis plasmáticos de até 170 UI/l, e é considerada com elevado risco quando a sua concentração à nível plasmático ultrapassa a faixa de 500 UI/l. Já valores maiores do que 5.000 UI/l estão associados com um maior risco para insuficiência renal. Outros marcadores laboratoriais que auxiliam no diagnóstico são as elevações nas transaminases glutâmico-pirúvica (TGP), transaminase oxaloacética (TGO) e lactato desidrogenase (LDH), potássio, ácido úrico, fosfato, creatinina, uréia, aldolase, prolongamento dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial, diminuição das plaquetas e do cálcio e acidose metabólica^{8,13}.

Sabe-se também que a prática de exercício físico é uma forma de estresse fisiológico, dando origem à síndrome de adaptação geral, que é dividida em: 1) estresse; 2) alarme; 3) adaptação e 4) platô. O exercício gera uma fase inicial que simula uma reação inflamatória em resposta ao dano tecidual e produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Ou seja, caso ocorra um desequilíbrio entre a relação estímulo-reposo, como durante a prática excessiva de exercícios extenuantes ou durante sessões agudas, o organismo pode apresentar riscos à saúde^{8,10,11}.

O extravasamento das enzimas indicadoras de dano tecidual (CK, LDH, TGO, TGP e GGT) parece estar relacionado com a depleção dos estoques intracelulares de glutathione (GSH). A glutathione é um tripeptídeo formado pelos aminoácidos: glicina, ácido glutâmico e cisteína. A cisteína é responsável pela maior parte de suas propriedades bioquímicas. Seu principal sítio de produção é o fígado. Como já descrito, a atividade física extenuante é capaz de produzir espécies reativas de oxigênio (EROs), colabora com o extravasamento destas enzimas para o plasma pelo mecanismo de peroxidação lipídica das membranas celulares¹².

Em suma, as complicações mais graves da intermação compreendem a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, como alterações em SNC, rabdomiólise, insuficiência renal aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, lesão miocárdica, arritmias, lesão hepatocelular, isquemia ou infarto intestinal, lesão pancreática e complicações hemorrágicas, especialmente coagulação vascular disseminada, com plaquetopenia evidente, não sendo incomum a evolução para o óbito. O acometimento de múltiplos órgãos e tecidos resulta de inter-relação complexa dos efeitos citotóxicos do calor e da ativação da resposta inflamatória e da cascata de coagulação do paciente^{1,13}.

Em destaque ao sistema hepatopoiético, a lesão direta no endotélio vascular ativa a agregação plaquetária, ativando a cascata de coagulação e a formação de microtrombos. Associado a este processo, a hemoconcentração devido ao estado de desidratação, aumenta a viscosidade sanguínea, provocando estase sanguínea, contribuindo ainda mais para a agregação plaquetária, proporcionando um consumo exacerbado de plaquetas e fatores de coagulação, evoluindo para CID^{4,5}.

Além deste consumo de plaquetas supracitado, decorrente do quadro de CID, um estudo relatou o desenvolvimento de trombocitopenia imunomediada (TIM) nos dias subsequentes ao diagnóstico. Acredita-se que ocorra um desequilíbrio no sistema imune ou a alteração na superfície das plaquetas devido ao calor, predispondo a formação de anticorpos antiplaquetários. Acredita-se também que, após a perda da termorregulação, a trombocitopenia seja agravada pelo fato dos megacariócitos presentes na medula óssea serem extremamente sensíveis à elevadas temperaturas corporais¹⁴.

Em relação ao sistema hepático, evidência de lesão hepatocelular em graus variáveis estão presentes em todos os pacientes com intermação e, geralmente, se manifesta pela elevação das aminotransferases. O pico das aminotransferases e LDH ocorre tipicamente em torno do 3º ou 4º dia após a hipertermia e, dependendo da extensão da lesão hepatocelular, pode se acompanhar de elevação da fosfatase alcalina, bilirrubinas e prolongamento do tempo da protrombina. Estima-se que 5% dos pacientes com intermação desenvolvem falência hepática aguda, condição associada à elevada morbimortalidade¹².

A própria hipertermia é considerada o principal fator patogênico para lesão hepática. Porém, outros mecanismos também estão associados: a) vasodilatação cutânea induzida pelo calor leva à redistribuição do sangue da área esplâncnica para a pele e conseqüente isquemia hepática; b) aumento das necessidades extra-hepáticas de oxigênio devido à hipertermia levando à hipóxia relativa no tecido hepático; c) alterações secundárias à coagulação intravascular disseminada; d) sepse e endotoxemia. Os achados histopatológicos no tecido hepático nos quadros de intermação compreendem: necrose hepatocelular nas zonas três e/ou dois do ácino hepático, congestão, esteatose microvesicular, hiperplasia regenerativa do parênquima remanescente^{12,17}.

As complicações geradas pela rabdomiólise podem ser classificadas em precoces e tardias, isto é, antes e após 12 horas do início da doença. Na precoce, estão incluídos elevação da CPK, hipercalemia, hipocalcemia, inflamação hepática, arritmia cardíaca e parada cardíaca. Já as tardias, incluem: insuficiência renal aguda, CIVD e síndrome compartimental¹⁵.

Então, o maior objetivo terapêutico é reconhecer tratar as complicações tão cedo quanto possíveis, particularmente, a perda da função renal e as anormalidades eletrolíticas^{15,16}. A insuficiência renal aguda mioglobínica é a complicação mais grave e está associada à alta morbimortalidade. Ela resulta de um ou mais dos seguintes mecanismos: hipovolemia secundária a perda de líquido pelo dano muscular (mais de 12 litros de fluido podem ser sequestrados pelos tecidos musculares necróticos), toxicidade direta do ferro livre nos túbulos e obstrução mecânica dos túbulos por mioglobina¹⁴.

A vasoconstrição renal é favorecida pela necrose muscular e pela hipovolemia, induzindo a depleção de óxido nítrico intra-renal. A deposição de mioglobina tubular, que é rapidamente filtrada, é lesiva e causa necrose tubular aguda. Outro fator que pode aumentar a obstrução tubular é a possibilidade de ocorrência de CID, o que causa aumento da tromboplastina, resultando em microtrombos no glomérulo e conseqüente diminuição da taxa de filtração glomerular. Geralmente é autolimitada, pode durar até 10 a 14 dias após a parada da liberação de mioglobina na circulação¹⁶.

Além disso, grave hipercalemia pode ocorrer secundário ao colapso muscular, causando arritmias cardíacas. Hipocalcemia é outra complicação que pode ser potencializada pela liberação de grandes quantidades de fosfato. Síndrome compartimental pode ser uma complicação, resultando principalmente da injúria muscular direta ou da intensa atividade física. O atraso de mais de seis horas no diagnóstico pode ocasionar irreversível dano muscular ou morte¹⁷.

CONCLUSÃO

Após a realização do presente trabalho, se conclui que a intermação causada por extenuante prática de exercício muscular, sobretudo em indivíduos não treinados, ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de calor e a capacidade de dissipá-lo pelo corpo humano. Este evento leva a complicações sistêmicas que acometem, especialmente, os sistemas hepático, renais e musculares, que é secundária à isquemia tecidual causada pela hipoperfusão que afeta o corpo, evento denominado por rabdomiólise.

A rabdomiólise é caracterizada, principalmente, por danos na musculatura esquelética resultando em extravasamento de mioglobina, potássio, fosfato, enzimas, entre outros. E seus primeiros sinais e sintomas podem incluir mialgias, fraqueza muscular e o escurecimento da urina. Seu diagnóstico se baseia, em grande parte, na elevação dos níveis plasmáticos da enzima CPK, onde considera-se risco quando a concentração de CPK ultrapassa a faixa de 500 UI/l. E valores maiores do que 5.000 UI/l estão associados com um maior risco para insuficiência renal aguda.

Enfatizando o sistema hepatopoiético, a lesão direta no endotélio vascular ativa a agregação plaquetária e a cascata de coagulação, resultando em formação de microtrombos. Além disso, também ocorre a hemoconcentração devido ao estado de hipovolemia, o que leva ao aumento da viscosidade sanguínea, provocando estase sanguínea, contribuindo ainda mais para a agregação plaquetária, proporcionando um consumo exacerbado de plaquetas e fatores de coagulação, evoluindo para CID. Somado a isto, acredita-se que ocorra a formação de anticorpos antiplaquetários e alterações na hematopoese na medula.

Ocorre lesão hepatocelular em graus variáveis nos pacientes que são acometidos pela intermação e, geralmente, se manifesta pela elevação das aminotransferases, com pico em torno do 3º ou 4º dia após a hipertermia. Cerca de 5% dos pacientes evoluirão falência hepática aguda.

Então, após análise dos artigos selecionados, junto ao levantamento do relato de caso para o presente estudo, se observou que o maior objetivo terapêutico é reconhecer e tratar as complicações tão cedo quanto possíveis. E que a prática de atividades comuns, tidas como inócuas pelos pacientes, que envolvam esforços físicos extenuantes, sobretudo em indivíduos não treinados, pode ser a única pista diagnóstica no quadro clínico. Perguntas a respeito do uso de drogas lícitas e ilícitas são importantes, considerando-se sua associação com a patologia.

E, como a apresentação inicial do quadro de exaustão e o da intermação podem ser semelhantes, se deve estar atento sobre possibilidade de intermação e aferir rotineiramente a temperatura retal em atletas sob risco desta patologia, pois é considerada uma medida de temperatura próxima à temperatura central. Esta diferenciação é relevante, considerando-se a morbimortalidade associada à intermação.

REFERÊNCIAS

1. Rabelo RC, Pimenta MM, Jark PC, Moraes AA. Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Intermação: uma síndrome emergencial – Revisão de Literatura - Pequenos Animais e Animais de Estimação 2010; 8(24):73-81.
2. Glazer JL. Management of heatstroke and heat exhaustion. *Am Fam Physician* 2005;71:2133-40.
3. American College of Sports Medicine position stand. Exertional heat illness during training and competition. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:556-72.
4. Lugo-Amador N, Rothenhaus T, Moyer P. Heat related illness. *Emergency Medicine Clinics of North America*. V. 22, p. 315-327, 2004.
5. Roberts GT, Ghebeh H, Crishti MA, Al-Mohanna F, El-Sayed R, Bouchama A. Microvascular injury, thrombosis, inflammation, and apoptosis in the Pathogenesis of Heatstroke. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. V.28, p. 1130-1136, 2008.
6. Ford RB, Mazzaferro EM, Hipertermia e doença induzida pelo calor (intermação). *Manual de procedimentos veterinários e tratamento emergencial segundo Kirk e Bistner*. São Paulo: Ed. Roca, 2007, p. 144-145, 265-272.
7. Cabello AJP, Martínez MNB, Moreno AA, Parra FJM, Reyes FS. Fracaso hepático agudo tras golpe de calor. *An. Med. Interna (Madrid)* Vol. 22, N.º 9, pp. 429-430, 20058713-42
8. Uchoa RB, Fernandes CS. Rabdomiólise Induzida por Exercício e Risco de Hipertermia Maligna. *Relato de Caso. Rev Bras Anestesiologia* 2003; 53: 1: 63 – 68
9. Criddle LM. Rhabdomyolysis: Pathophysiology, recognition, and management. *Crit Care Nurse*. 2003;23(6):14-32.
10. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med*. 2006;36(5):373-84.
11. Kidd PM. Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Altern Med Rev*. 1997;2(3)155-76.
12. Parolin MB, Coelho JCU, Castro GRA, Freitas ACT. Insuficiência Hepática Fulminante por Intermação Induzida por Exercício. *Rev Bras Med Esporte – Vol. 15, No 3 – Mai/Jun, 2009*.
13. Rabelo RC. Fluidoterapia no paciente felino grave. *XXIX Congresso Brasileiro de Anclivepa, Maceió – Brasil; 2008*.
14. Sauret JM, Marinides G. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65 (5): 907-12.
15. Moniz MS, Mascarenhas MI, Escobar C, Nunes P, Abadesso C, Loureiro H, Almeida H. Rabdomiólise como manifestação de uma doença metabólica: relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):111-114.
16. Scheuer PJ. Vascular disorders. In: Scheuer PJ, Lefkowitz JH, editors. *Liver Biopsy Interpretation*. London: WB Saunders, 2000:228-42.
17. Meneghini LF, Oster JR, Camacho JR, Gnoskos PJ et al.: Hypercalcemia in association with acute renal failure and rhabdomyolysis. *Case report and literature review. Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 1-16.

GENITÁLIA AMBÍGUA: DESAFIOS E POSSIBILIDADES

AMBIGUA GENITALIA: CHALLENGES AND POSSIBILITIES

Antonio Carlos de Castro Junior¹; Ana Paula S. E. Esteves²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - juniorsamonte@hotmail.com

²Docente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - anapaulaesteves@me.ufrj.br

RESUMO:

Introdução: Os transtornos de desenvolvimento sexual (DDS) definem-se como um conjunto de condições médicas congênitas coletivamente raras, com grandes desafios diagnósticos e terapêuticos, bem como problemas psicológicos do paciente e da sua família. Estes aspectos devem ser considerados desde o início em conjunto para a tomada de decisão terapêutica de cada criança. **Objetivos:** Compreender a necessidade e o momento correto de realizar as retificações do DDS pensando principalmente nas consequências cirúrgicas e psicossociais gerado sobre os pais do paciente e a si próprio. **Método:** Estudo com abordagem retrospectiva, na forma de revisão bibliográfica. Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde para se definir as palavras-chave e realizar a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: "Ambiguous Genitalia" and "Surgery" and "Sexual development disorders". Após foi realizado uma pesquisa na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, com os seguintes filtros, ter a presença dos descritores, assunto principal, disponibilidade da versão completa do artigo, últimos 5 anos. **Resultados:** Encontrados 156 artigos, que ao final após criteriosa análise, foram utilizados 15 artigos que abordavam a necessidade e o momento correto de realizar as retificações do indivíduo com DDS. **Conclusões:** Para se compreender a necessidade e o momento da abordagem para a mudança, compreendeu-se que não se trata apenas de uma questão cirúrgica, mas abrange o mais primordial da vida do ser humano que é a sua autonomia. Observou-se o grande risco do egocentrismo paternal e profissional quando transforma o protagonista da situação sua decisão e não do indivíduo.

Descritores: Genitália ambígua; Transtornos de desenvolvimento sexual; Cirurgia geral.

ABSTRACT:

Introduction: Sexual development disorders (SDDs) are defined as a set of collectively rare congenital medical conditions, with major diagnostic and therapeutic challenges, as well as psychological problems of the patient and his/her family. These aspects should be considered from the beginning and together for the therapeutic decision-making of each child. **Objectives:** To understand the need and the correct moment to perform the corrections of the SDD, by thinking mainly about the surgical and psychosocial consequences generated on the patient's parents and himself. **Method:** Study with retrospective approach, in the form of a bibliographic review. At first, a consultation was made to the Descriptors in Health Science to define the keywords and search for the articles, reaching the descriptors: "Ambiguous Genitalia" and "Surgery" and "Sexual development disorders". After a research was carried out in the Virtual Health Library (VHL) and PUBMED platform, with the following filters, with the presence of descriptor: main subject, availability of the full version of the article, last 5 years. **Results:** We've found 156 articles, which at the end after a careful analysis, 15 articles were used that addressed the need and the correct time to perform the corrections of the individual with DDS. **Conclusions:** In order to understand the need and the moment of the approach to move, it was understood that it is not only a surgical issue, but covers the most primordial of human life, which is its autonomy. It was observed the great risk of paternal and professional egocentrism when they transform the protagonist of the situation their decision and not the individual.

Keywords: Ambiguous genitalia; Sexual development disorders; General surgery.

INTRODUÇÃO

Os transtornos do desenvolvimento sexual DDS são um conjunto de condições médicas congênitas coletivamente raras, com grandes desafios diagnósticos e terapêuticos, bem como

problemas psicológicos do paciente e da sua família.¹ As taxas de prevalência combinadas variam de 1:100 a 1:5.000, enquanto as taxas de indivíduos com genitália atípica secundária são de aproximadamente 1:5000.^{1,2} Os distúrbios do desenvolvimento sexual DDS condições

congênitas associadas ao desenvolvimento anormal das estruturas genitais sejam elas internas e / ou externas.³ Os indivíduos afetados podem ser reconhecidos no útero, no nascimento ou mais tarde na vida com ambiguidade da genitália externa.³ Os DDS são classificados em três categorias baseadas principalmente no cariótipo, especificamente 46XYDDS, 46XXDDS e cromossomo sexual DDS.^{3,4}

Em 2005, cerca de 50 especialistas, de 10 países, se reuniram para criação do consenso de Chicago, que se tornou um marco na história das malformações genitais. Dentre as diversas discussões ali estabelecidas, duas obtiveram destaques. A primeira foi em relação à terminologia, sendo, algumas, julgada como algo pejorativo (intersexo, pseudo-hermafroditismo, hermafroditismo), genitália ambígua, por sua vez, não se mostrou algo tão negativo, sendo dito um termo preciso e com limites claros.⁵ A segunda discussão relevante foi quanto ao momento cirúrgico adequado.⁵

É de grande valia compreender o desenvolvimento do trato reprodutivo masculino e feminino, que possui grande complexidade, ambos dependem tanto da ativação quanto da supressão de vários fatores em um padrão exato no espaço e no tempo.³ As gônadas bi potenciais adquirem características morfológicas masculinas ou femininas, fato esse, que ocorre por volta da sexta semana de desenvolvimento embrionário.³ A gônada se diferencia em testículos sob a influência do sexo, região determinante no cromossomo Y, o gene SRY, que codifica o fator determinante dos testículos.³ A produção de testosterona pelas células de *Leydig* preserva os ductos de *Wolff*, permitindo a descida dos testículos para o escroto.³ Enquanto a produção de hormônio mulleriano (AMH), pelas células de Sertoli causam regressão dos ductos.³

Diante de todos esses diferentes aspectos anatômicos, de desenvolvimento, psicológicos e sociais devem ser considerados desde o início a escolha de uma equipe multidisciplinar para atuarem em conjunto na tomada de decisão terapêutica de cada criança com suas devidas particularidades; a equipe tem variabilidade a depender de cada país.⁵ É imperativo, que, desde o início, ambos os pais estejam envolvidos em todas as discussões.⁵ Outro fator importante se trata do cuidado a como se direcionar a criança perante os pais, tendo grande cuidado para não atuar de forma indelicada.⁵

Além desses cuidados outro fato importante e muito discutido em inúmeros artigos científicos se trata do momento em se estabelecer a intervenção cirúrgica e/ou a necessidade dessa intervenção.^{5,6} Ativistas como *Zieselman* argumenta que, muitas vezes, essas cirurgias não são realmente necessárias por motivos médicos e têm apenas objetivos estéticos.⁶ Também afirmam que não há evidências suficientes de que, se não forem operadas quando crianças, pessoas intersexuais sofrerão problemas psicológicos no futuro.⁶ Portanto, somos confrontados com um paradoxo: estabelecer uma abordagem cautelosa e por que as operações não são realmente atrasadas? O objetivo do presente estudo é explorar esse paradoxo examinando as histórias de pais e profissionais que cuidam de crianças com DSD.⁷

OBJETIVO

Objetivo primário: Compreender a necessidade e o momento correto de realizar as retificações da DDS pensando principalmente nas consequências cirúrgicas e psicossociais gerado sobre os pais do paciente e a si próprio

Objetivos secundários:

- Entender a escolha da forma como se referir ao paciente com genitália DDS.
- Conhecer os principais cariótipos que determinam a genitália ambígua.
- Entender as técnicas cirúrgicas abordadas no indivíduo que possui genitália ambígua.
- Aprofundar no lado psicossocial da doença.
- Apresentar um olhar crítico nas decisões dos pais e dos especialistas.
- Avaliar como se fazer o diagnóstico precoce do indivíduo DDS.

REVISÃO TEÓRICA

Na investigação de genitália ambígua é de grande importância colher uma história obstétrica completa devem investigar qualquer exposição pré-natal a andrógenos e desreguladores endócrinos, como a fenitoína.³ A história ginecológica materna deve ser detalhada, pesquisando, oligomenorreia ou amenorreia que precede a concepção, o que pode sugerir hiperplasia adrenal congênita materna ou hiperandrogenemia subjacente. Uma história familiar completa deve investigar consanguinidade, infertili-

dade, aborto recorrente, mortes neonatais inexplicáveis e desenvolvimento puberal anormal em parentes próximos. 3

Embora a história possa ser útil, a predominância da avaliação reside no exame físico, avaliação laboratorial e avaliação radiológica. 3 O exame físico deve começar com uma avaliação de características dismórficas adicionais, incluindo anormalidades craniofaciais e cardíacas; atenção para avaliação da pressão arterial e da

hidratação no intuito de avaliar a presença de deficiência adrenal congênita, perdedora de sal. A escala de Prader pode ser usada para descrever a aparência geral da genitália externa. A avaliação laboratorial envolve uma combinação de testes genéticos, hormonais e eletrolíticos. 3 A tabela abaixo trata-se de como deve-se direcionar avaliação/investigação da genitália ambígua.

Tabela 1: Avaliação/investigação de genitais ambíguos

História	História obstétrica materna
História ginecológica materna	História de família
Exame físico	Sinais vitais
Características dismórficas	Genitália externa
Eletrólitos	a. Estrutura fálica (comprimento, largura)
Glicose	b. Pregas labioscrotais (fusão, agitação, hiperpigmentação)
17-OHP	c. Localização do meato uretral.
DHEAS	d. Localização das gônadas
Androtenediona	e. Relação AG
Testosterona	f. Seio urogenital
DHT	g. Escala de Prader
FSH	Avaliação laboratorial
LH	Cariótipo
AMH	Renina
Teste adicional (conforme necessário)	Eletrólitos na urina e creatinina
Aldosterona	Teste de estimulação ACTH
Proteína na urina: creatinina	Estudos de imagem
Teste de estimulação hCG	Ultrassom (abdômen, pelve, gônadas, adrenal)
	Genitograma

Fonte: Evaluation of ambiguous genitalia

O cariótipo e as causas de genitália ambígua devem ser entendidas para melhor compreender tal patologia. 3,4 Diante dos artigos revisados as variações que cada indivíduo pode apresentar

diante dessa doença, pode ser classificado em quatro grupos: deficiências enzimáticas, anor-

malidades no receptor androgênico, anormalidades no desenvolvimento da gônada e excesso de andrógenos maternos.^{3,4}

a) Deficiências enzimáticas: - de origem glandular (testículo e adrenal): como 46XY / 17 β -hidroxiestiróide-desidrogenase (17 β -HSD3) deficiência deficiência^{4,6}, XX / hiperplasia adrenal congênita (HAC) 46XY / deficiência StAR 46XY / β 46, XX / β desidrogenase hidroxisteróide (3 β -Deficiência HSD).⁴

-Origens periféricas: como deficiência de 46XY / 5-alfa redutase (5-AR2).⁴

b) Anormalidades no receptor de androgênio: como 46XY / Síndrome de Insensibilidade Andrógena Completa (CAIS) 46XY / Síndrome de Insensibilidade Andrógena Parcial (PAIS).⁴

c) Anormalidades no desenvolvimento da gônada: como 46, XX ou 46, XX / XY ou 46, XY / Ovo-testis (historicamente chamado hermafroditismo verdadeiro) 45X / 46 XY / disgenesia gonadal mista 46XY / disgenesia gonadal pura. 46XY / Hipoplasia de células de Leydig tipo 1 e 2 45X / síndrome de Turner 47XXY / Síndrome de Leydig tipo 1 e 2 45X / síndrome de Turner 47XXY / Síndrome de Klinefelter.⁴

d) Excesso de andrógenos maternos (muito raro) :46XX / Virilizado por tumor materno 46XX / Virilizado por andrógenos exógenos.⁴

A avaliação genotípica comparativa a fenotípica pode se iniciar na vida intraútero, isso se deu com a crescente aceitação do teste pré-natal não invasivo (NIPT) entre gestantes de risco médio, a discordância entre genótipo e fenótipo

no útero é um momento potencial para o diagnóstico de genitais ambíguos.³ A NIPT com DNA fetal livre de células (cffDNA) pode ser realizada após 10 semanas de idade gestacional.³ O ultrassom após 12 semanas de idade gestacional pode demonstrar uma discrepância entre os cromossomos fetais e a aparência fenotípica da genitália externa, embora seja necessário observar a ambiguidade genital no ultrassom entre 13 e 15 semanas de gestação.³ Se a amostra fetal original for verificada, o cariótipo fetal deve ser confirmado com amniocentese.^{3,15} Por fim, deve se realizar o cariótipo pós-natal para confirmar o diagnóstico.^{3,15}

Outra forma de se fazer o diagnóstico é no período neonatal.³ A genitália ambígua pode apresentar uma série de achados, como micropênis, clitoromegalia com ou sem seio urogenital comum, genitália externa feminina com presença de massa labial ou inguinal, hipospádia com testículo não palpável e fusão labial posterior. A escala de Prader é um guia pictórico usado para descrever o grau de sub ou supervirilização da genitália externa. A razão anogenital é calculada medindo a distância entre o ânus e o quadrilátero posterior e dividindo esse número pela distância do ânus à base da estrutura fálica. Uma razão anogenital superior a 0,5 é sugestiva de virilização e merece avaliação adicional.³

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de órgãos genitais ambíguos

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de órgãos genitais ambíguos

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de órgãos genitais ambíguos

46XX DDS	46XY DDS	DDS Cromossomos sexuais
CAH	Síndrome de insensibilidade	Síndrome de Turner (45, X)
DDS testicular	Deficiência de 5-alfa-redutase	variantes (47, XXY) e
Disgenesia gonadal	Síndrome persistente do ducto	mosaicismo
Deficiência de aromatase	Mulleriano	Disgenesia gonadal mista (45
Exposição ao androgênio	Falha das células de Leydig	, X/ 46, XY)
	Deficiência enzimática da	DDS quimérico (46, XX/ 46,
	biossíntese de testosterona	XY)
	CAH	
	Disgenesia gonadal completa	
	ou mista	
	Síndrome dos testículos em fuga	

Fonte: Evaluation of ambiguous genitalia-pagina

A abordagem de "gênero ideal" para o tratamento de crianças pequenas com DDS, desenvolvida e disseminada pelo Dr. John Money em meados do século 20, incluiu a suposição de que a anatomia genital da criança deveria corresponder ao seu gênero de criação para o desenvolvimento psicossocial ideal. 4 Todavia, mais recentemente, em resposta às controvérsias atuais em torno da genitoplastia precoce, alguns pais optaram por criar seus filhos afetados sem intervenção cirúrgica precoce. 4 São necessários estudos para determinar como essas crianças se desenvolvem ao longo da vida para testar se a concordância entre a aparência genital e o desenvolvimento de gênero é de fato necessária para uma saúde psicológica positiva.8

Dado que a genitoplastia geralmente ocorre para tipificar os órgãos genitais de uma criança, o impacto dessa cirurgia provavelmente é governado em parte por suas circunstâncias sociais. 8 Um estigma mais alto pode estar associado a piores resultados, enquanto a normalização e aceitação de anatomia genital diversa pode ser protetora.8 Os opositores podem achar que é inapropriado para um pai tentar determinar uma identidade de gênero, defendendo uma cirurgia irreversível de 'atribuição de gênero'

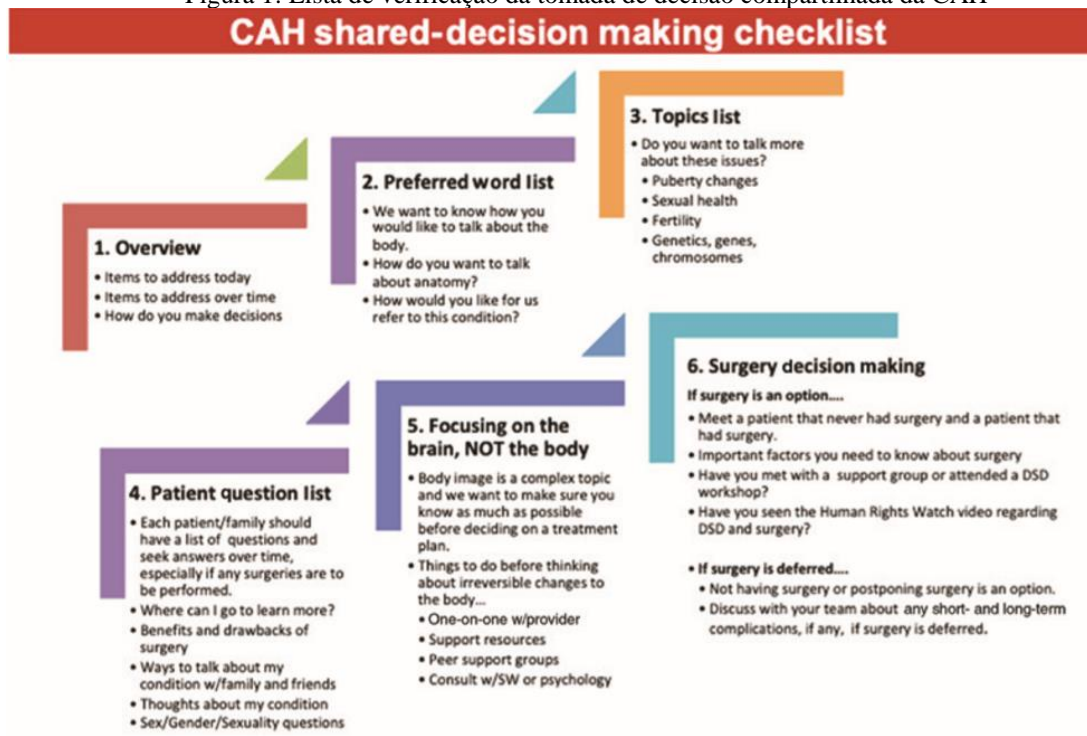
para seu bebê, antes que seus filhos possam expressar ou articular um gênero, porém dependendo da patologia de base, se pressupõe mais facilmente a tendência do gênero da criança, como acontece na Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC). 3,4,8 Para alguns esse risco é aceitável, enquanto outros podem ver essa taxa de incongruência de gênero 5-10% como uma preocupação em avançar com a cirurgia precoce.8 Além de benefícios questionáveis e dos riscos elevados, os procedimentos de genitoplastia são frequentemente considerados desnecessários no início da vida.6,8

Por fim, sabe-se que a decisão sobre a cirurgia de ambiguidade genital recaída sobre os pais é muito grande, todavia, cabe a uma equipe coletiva intervir e aconselhar. 5,9 Diante disso, um dos artigos utilizados para tal estudo realizou uma abordagem muito interessante a respeito da tomada de decisão compartilhada (SDM), determinando-a como um processo pelo qual paciente / familiares e prestadores de cuidados tomam decisões em conjunto com a saúde. 9 Nesse estudo foi formada uma equipe de distúrbios multidisciplinares do desenvolvimento sexual (DDS), que desenvolverem uma

ferramenta SDM para pais e pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC) e atipia genital associada. Uma lista de verificação do SDM foi desenvolvida por uma equipe multidisciplinar com contribuições de médicos, coordenadores de clínicas, pacientes com HAC e

grupos de defesa de direitos humanos. 9 Formulando um cronograma de como tomar a decisão de forma multidisciplinar.

Figura 1: Lista de verificação da tomada de decisão compartilhada da CAH



Fonte:

Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity

A Parte 1 da lista de verificação inclui uma visão geral do diagnóstico e os objetivos da lista de verificação.⁹ A parte 2 inclui a verificação da nomenclatura preferida do paciente / família quando se trata de anatomia e descrição da condição subjacente.⁹ A Parte 3 inclui uma lista de tópicos para revisão em várias visitas e uma avaliação de quando e quanta discussão o paciente / família gostaria sobre o assunto.⁹ A Parte 4 inclui um questionário que um paciente / família deve fazer ao seu médico durante o atendimento contínuo, incluindo as consequências da interrupção da medicação, como monitorar a adequação do tratamento e as consequências do tratamento inadequado; também são fornecidas informações sobre grupos de apoio e advocacia. A parte 5 abrange uma discussão sobre imagem corporal e aborda a importância das interações

com profissionais de saúde mental com experiência em distúrbios do desenvolvimento sexual. A Parte 6 se concentra na cirurgia.⁹

MÉTODOS

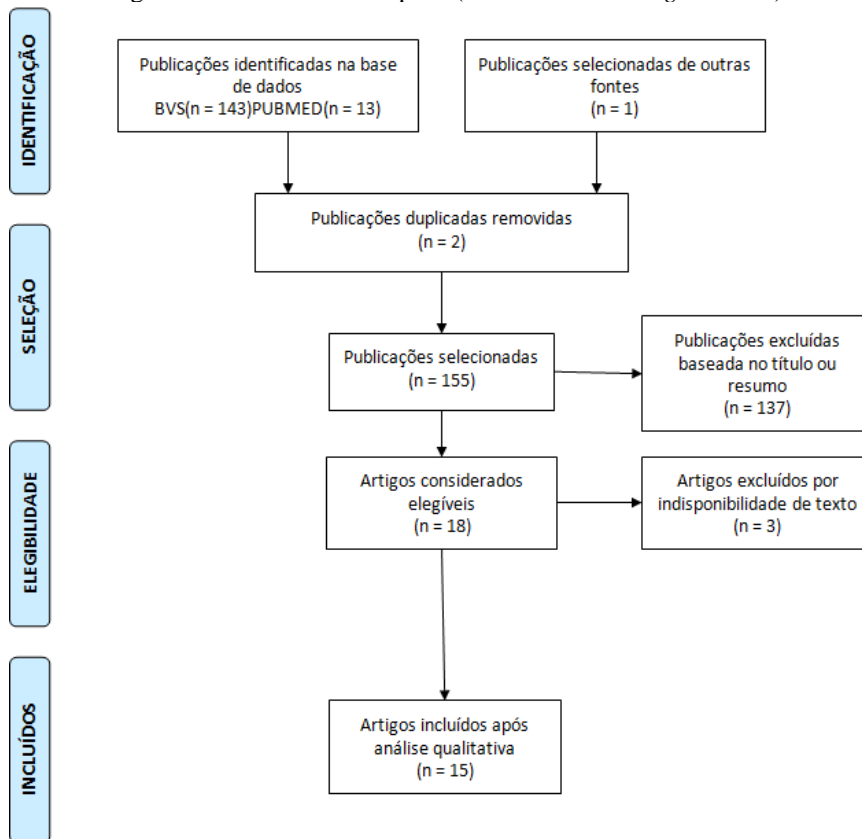
Estudo com abordagem quantitativa, com desenho de revisão bibliográfica. Onde primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “*Ambiguous Genitalia*” and “*Sexual development disorders*” and “*Surgery*”. Após a definição dos descritores foi realizada pesquisa na plataforma do PUBMED encontrando 13 artigos, logo, foi selecionado o filtro dos últimos 5 anos, mostrando que nenhum dos artigos eram mais recentes. A segunda busca feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) contemplou os

descritores “Ambiguous Genitalia” and “Surgery”. Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) artigos publicados nos últimos 5 anos. Após estabelecidos os filtros foram encontrados 143 artigos e selecionados 18 artigos.

Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos

propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados. Para que ao final chegasse a um resultado satisfatório para a redação desse trabalho. A partir da Estratégia PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 156 estudos foram encontrados e destes, 139 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, ou por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão, ou ate mesmo, por discutir sobre questões sem interesse para a revisão.

Figura 2: Protocolo de Pesquisa (PRISMA *Flow Diagram*2009):



Fonte: elaborado pelo autor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise quantitativa e qualitativa dos artigos encontrados por meio dos descritores “*Ambiguous Genitalia*” and “*Surgery*”. Observamos que a classificação padrão para in

divíduos com distúrbios da diferenciação sexual obedece a morfologia gonadal.² Um indivíduo DDS possui tecido ovariano e testicular.

Um ser 46XYDDS, possui testículos, mas a genitália externa e às vezes a interna assumem

aspectos fenotípicos femininos.² Já um indivíduo 46XXDDS possui ovários, mas o desenvolvimento genital apresenta características masculinas.²

Em 2005 foi proposto em Chicago EUA, a fim de minimizar os estigmas e desconforto dessa classificação novas terminologias, substituindo o termo intersexo por Anomalias da Diferenciação Sexual (ADS) ou Desordens da Diferenciação Sexual (DDS), pseudohermafroditismo masculino por 46 XY, ADS, pseudohermafroditismo feminino por 46 XX,ADS, e o hermafroditismo verdadeiro por ADS ovotesticular.⁵

Os homens incompletamente masculinizados possuem sexo genético masculino XY e testículos, mas a genitália externa possui graus de diferenciação de acordo com a alteração de base.^{2,3}

A DDS 46XY pode se estabelecer decorrente de alteração de algum desses fatores: Insensibilidade a andrógenos; Síntese anormal de andrógenos; Ausência ou deficiência do fator inibidor mulleriano (MIF):Deficiência da enzima 5 a redutase.^{2,3,4}

A síndrome de insensibilidade a andrógenos é influenciada por: concentração intracelular de andrógenos, afinidade dos mesmos aos receptores nucleares, capacidade de ligação do receptor, conteúdo de receptores no núcleo, concentração celular de enzimas relacionadas ao catabolismo e/ou síntese (5 a redutase, aromatase, 17 B hidroxisteróide desidrogenase), adequação do locus aceptor nuclear, adequação das moléculas regulatórias que controlam a leitura das mensagens androgênicas pela cromatina, processamento e tradução ao RNA, qualidade do produto genético proteico. A insensibilidade androgênica pode ser completa (feminilização testicular) ou incompleta.^{2,3,4}

Os andrógenos são fundamentais ao desenvolvimento sexual normal e as características masculinas só ocorrem se os mesmos estão disponíveis para atuar nos tecidos alvo de diferenciação.³ Os androgênios são responsáveis pelo desenvolvimento dos ductos de *Wolff*. Formação do epidídimo, canais deferentes, vesículas seminais, genitália externa masculina, incluindo o pênis e escroto. A produção, secreção de testosterona e a sua conversão em di-hidrotosterona começa no primeiro trimestre, por volta de 7 a 8 semanas.³ A gonadotrofina humana coriônica placentária (hCG) medeia a

produção inicial de testosterona através das células de *Leydig*.³ Por volta da 16ª semana de gestação, o hCG placentário diminui seus níveis e a secreção de LH e fetal começa a controlar os andrógenos circulantes.^{2,3,4}

O fator inibidor mulleriano (MIF), e o fator like a insulina³ também são críticos ao desenvolvimento reprodutivo fetal. MIF é produzido pelas células de Sertoli dos testículos fetais e controla regressão dos ductos de Müller. Na ausência de MIF, desenvolve útero, trompas e parte superior da vagina. No entanto, na insensibilidade completa a andrógenos, o MIF é produzido normalmente pelos testículos, resultando em inibição de crescimento do útero e as trompas de Falópio. O fator *like* a insulina também produzido pelos testículos, controla a primeira fase de descida escrotal no período pós-natal, os andrógenos são MIF e produz útero e as trompas de Falópio.³ No sexo feminino os androgênios de origem suprarrenais e ovariana provoca o desenvolvimento de pelos pubianos e axilares e no sexo masculino, engrossamento da voz, aumento do falo, desenvolvimento de cabelo típico masculinizado.³

Embora reconhecida com advento das técnicas modernas, a insensibilidade completa a andrógenos foi relatada no século XIX que descreveu o fenótipo clínico da "feminização testicular" depois de analisar 82 casos, que incluiu um corpo feminino com o desenvolvimento púbico mínimo, mamas normais, pelos axilares, genitália externa dentro dos limites da normalidade, vagina tipicamente ausente ou rudimentar, útero ausente, presença de gônadas em grandes lábios, anel inguinal ou intra-abdominal.³

A mudança na nomenclatura de feminização testicular para insensibilidade completa a andrógenos foi motivado pela constatação de níveis urinários de 17-cetosteroides normais, um metabólito de androgênio, bem como pela ausência de resposta ao tratamento com metil testosterona, sugerindo resistência androgênica ao invés de deficiência.⁴

A prevalência estimada da insensibilidade completa a andrógenos é de um a cada 20.000 nascidos do sexo masculino e um 1 em 99.000 dos homens geneticamente alterados."^{2,4} Embora transmitida por um gene materno ligado ao X, especificamente localizado na parte proximal do braço longo desse cromossomo, até

30% dos casos são resultantes de mutações esporádicas" sendo assim não ocorre a indução androgênica dos dutos de *Wolff* e há atividade do MIF, prejudicando a formação da genitália interna.^{2,3,4} A vagina é curta terminando em fundo cego, não há útero e trompas. Um estudo "brasileiro propõe uma média de 2,5 a 3,0cm de comprimento vaginal". Essa síndrome é responsável por 10% dos casos de amenorreia.^{2,3,4} O diagnóstico requer cariótipo e exame de imagem, a ressonância magnética é o padrão ouro." O perfil hormonal é típico: LH alto, testosterona normal ou discretamente elevada, estradiol alto (para homens) e FSH normal para elevado. A forma completa indica que não há qualquer resposta androgênica, o sexo externo é feminino e essas crianças devem receber tratamento de mulheres. Os testículos podem estar presentes no canal inguinal.^{2,3} Os tumores gonadais são relativamente raros e a gonadectomia deve ser realizada entre 16/18 anos, após as modificações corporais da puberdade, a partir desse momento deve-se instituir a reposição hormonal feminina, associado a cálcio e vitamina D, quando necessário bifosfonados devem ser acrescentados devido à densidade óssea diminuída e para desenvolvimento de caracteres sexuais secundários femininos.⁴

A reposição hormonal feminina, associado ao cálcio e vitamina D, quando necessário bifosfonados deve ser acrescentado devido densidade óssea diminuída e para desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos.^{2,3,4}

As outras formas de DDS 46 XY e diagnósticos diferenciais da insensibilidade androgênica completa englobam: Insensibilidade androgênica incompleta: a mesma está ligada a um traço recessivo relacionado ao cromossomo X, o quadro clínico varia desde casos de ausência completa de virilização a casos com fenótipo completamente masculinizados. Pode representar 40% dos casos de infertilidade.^{2,3,4} No entanto o defeito no receptor androgênico pode ser tão sutil que alguns dos homens afetados são férteis.² A determinação do sexo genético pode ser um problema nos casos em que há genitália ambígua relacionada com resposta parcial do receptor. A gonadectomia deve ser precoce caso determine o sexo feminino para evitar aparecimento de neoplasia.² O perfil endócrino é idêntico a forma completa.³ O uso de androgênios exógenos mostra-se ineficaz.³ De-

ficiência de 5 alfa redutase: essa enzima é responsável pela conversão de testosterona em dihidrotestosterona, hormônio que promove efetivamente a masculinização periférica; é uma forma familiar e se deve a um traço autossômico recessivo, caracteriza-se por hipospádias perineais graves e hipodesenvolvimento da vagina.³ A diferença da forma incompleta é que ocorre masculinização na puberdade dependendo do grau de deficiência da enzima, a função testicular é normal e há resposta a administração de andrógenos exógenos.^{3,4} Esses pacientes têm sido tratados como mulheres com clítoris hipertrofiado, no curso natural da doença. O diagnóstico pode ser feito pela relação elevada da testosterona pela dihidrotestosterona plasmática.⁴ O cariótipo é XY. Preconiza-se por um diagnóstico precoce a fim de criar esses indivíduos como do sexo masculino, pois sempre haverá algum grau de virilização. Na ausência de diagnóstico precoce a gonadectomia é indicada antes da puberdade para evitar transformação maligna e a masculinização.^{3,4}

Outras condições que podem levar a um desenvolvimento masculino alterado são: falhas na função testicular secretória. Como: Agenesia ou diferenciação anormal das células de *Leydig* levando a resposta diminuída a LH/HCG são considerados testículos resistentes a gonadotrofinas.⁴ Síndrome da hérnia uterina que pode ser causada pela falta de secreção do MIF pelas células de *Sertoli*, nessa condição estruturas mullerianas geralmente incluindo trompa, útero estão presentes em um saco hernitário inguinal.⁴

Séculos passados conceituava-se as DDS como "monstruosidades", revestida por mistérios e com forte teor mitológicos, associava a questões religiosas e filosóficas; progressivamente no século XIX esses indivíduos passaram a ser abordados como doentes, objetos de estudos científicos e suas patologias começaram a ser descritas e classificadas.^{5,8} No início do século XX, com o advento da anestesia, as cirurgias que eram realizadas em casos de absoluta inevitabilidade, tornaram-se um ato médico convencional.^{5,8} O momento para a cirurgia é a questão mais controversa sabendo que com base nos arts. 1º e 2º do Código de Ética Médica, o médico fica autorizado a praticar cirurgias corretivas com vistas a melhor definir o sexo do paciente.^{5,8} A cirurgia precoce proposta no passado, com a visão de trazer tudo "voltar à normalidade" em um estágio inicial de

desenvolvimento físico e emocional; atualmente é questionada a ponto de causar comprometimento na qualidade de vida do indivíduo se a mesma for empregada em momento inoportuno.⁸ A gravidade do defeito vaginal tem dirigido a escolha do procedimento.⁸

O objetivo da cirurgia é abrir a vagina inferior e o procedimento escolhido depende se a confluência entre uretra e vagina é alta ou baixa. Avaliação pré-operatória é essencial para determinar o tipo de vaginoplastia mais adequada para o paciente. Porém a cirurgia precoce não é a única opção, especialmente em pacientes com alta confluência do complexo vaginal.⁸ Em pacientes não operados na puberdade, pode ser observado um aumento do tamanho da vagina com descida da confluência do seio urogenital da vagina para o períneo.⁸

O alargamento natural da vagina presumivelmente ocorre no ambiente hormonal apropriado na puberdade.⁸ Os métodos de dilatação progressivas não operatórios incluem o qual propõe a criação de uma neovagina pela aplicação de pressão progressiva no períneo ou vagina em pacientes com agenesia vaginal, por 30 minutos a 2 horas por dia. Tem demonstrado ser uma técnica eficaz, embora o tratamento de dilatação possa levar vários meses para atingir o resultado final.⁸

Trata-se de moldes de inserção vaginal aumentando gradualmente de comprimento e largura para a ondulação vaginal, aplicando pressão local, e aumentando o espaço entre o recesso vesico-retal.⁸ Não exibindo riscos cirúrgicos e anestésicos. No entanto, geralmente é um exercício consumidor de tempo, tendo vários meses para atingir um comprimento e amplitude vaginal adequado.⁸ O sucesso está diretamente relacionado com a compreensão do paciente, e apoio psicológico apropriado é essencial.^{2,5,8} Modificaram essa técnica a partir dos motivos que levavam ao insucesso do método anterior, incluindo a falta de motivação do paciente, imaturidade emocional, necessidade de se agachar, uso da sua própria mão e dedo, e a incapacidade de realizar outras atividades produtivas durante as horas de pressão exigida.⁸ Os pacientes foram instruídos a se sentar em um assento de bicicleta com dilatadores especialmente concebidos para permitir a dilatação progressiva pelo peso do tronco do paciente.⁸

Embora muitas vezes oferecido como terapia de primeira linha, parece que o candidato

ideal para o método de dilatação deve ser altamente motivado, presente mais de 18 anos, seja emocionalmente maduro e deseje evitar a cirurgia. Talvez encontrassem aqui a resposta para nossa falha terapêutica, sabendo que muitas vezes o paciente envolvido não se adaptava ao método dilatador até o momento.⁸

A criação de neovagina no espaço retovesical com revestimento com diferentes tipos de tecidos é descrita por outras variáveis técnicas como a vaginoplastia de *McIndoe-Reed*, o procedimento *Davidov* inicialmente descrito como aberto, mas cada vez mais realizado por laparoscopia; a vulvovaginoplastia inicialmente em 1976, essa técnica caiu em desuso geral até serem modificadas em 2001; pela vaginoplastia intestinal, esse método por via laparoscópica está começando a ganhar popularidade, mas tem sido mais frequentemente feito através de uma laparotomia.⁷

O corpo além de sua dimensão biológica, é um corpo simbólico, no sentido de que a imagem que cada um tem de si é construída na relação com os adultos que ocupam a função de pais.^{2,5} Compete deste modo, ao adulto reconhecer a forma de comunicação da criança, sua demanda de amor e, não interpretar a sexualidade infantil com significados adultos.^{2,7,5,9}

A sexualidade infantil é reconhecida por Freud como estruturante, as teorias sexuais permitem que criança interprete o enigma da sua existência, construindo através de suas fantasias um lugar subjetivo que lhe permite participar do convívio parental.^{2,5,9,10} Assim sendo, o conhecimento que cada um tem de si é construída na relação com os adultos que ocupam a função de pais.^{3,10} Compete deste modo, ao adulto reconhecer a forma de comunicação da criança, sua demanda interpretar a sexualidade infantil com significados adultos.^{9,10}

A sexualidade infantil é reconhecida por Freud como estruturante, as teorias sexuais permitem que criança interprete o enigma da sua existência, construindo através de suas fantasias um lugar subjetivo que lhe permite participar do convívio parental.^{9,10} Assim sendo, o conhecimento da sexualidade infantil ampliada e extragenital permite o estabelecimento da relação com seus fundamentais, excluindo que a sexualidade é uma condição humana biológica, instintiva e natural.^{9,10} Segundo Freud, o desenvolvimento libidinal, oral, anal e fálica deve ser encarado não apenas como zonas erógenas do

corpo, mas como introdução ao psiquismo, a partir da relação com os pais. É preciso que a mãe faça a criança se reconhecer além de seu corpo biológico, orgânico como um indivíduo dotado de importância para o outro.^{10,11}

Na tentativa do melhor desenvolvimento da sexualidade e com objetivo de auxiliar o manejo clínico dos pacientes com DDS foram criadas duas teorias, que embora contrapostas estejam focalizadas na decisão de quando intervir para a mudança de sexo, sem que haja prejuízo na qualidade de vida.^{2,3,7,11}

Na Teoria da Neutralidade Psicosexual ao Nascimento, defende que uma criança criada sem ambiguidade em relação ao sexo designado, desenvolve sua identidade de gênero de forma relevante.^{7,8,11} Tal abordagem sugere que a designação sexual seja efetuada o mais rápido possível, preferencialmente antes dos 24 meses de idade, período no qual a identidade de gênero ainda seria inconstante e passível de alteração. Após esse período qualquer modificação poderia acarretar o surgimento de Desordem de Identidade de Gênero.^{11,12}

A Teoria da Tendência Interacionista após o nascimento, proposta por *Milton Diamond* julga uma predisposição ou tendência inata que favorece o desenvolvimento da sexualidade do indivíduo em sua interação com o mundo na formação da identidade. Supõe-se que os indivíduos não são psicosexualmente neutros ao nascimento.¹¹ Seus adeptos criticam a abordagem nos primeiros dois anos de vida e se preocupam com as repercussões clínicas da adoção de condutas baseadas na proposta de *Money*.^{11,12} Destaca-se a necessidade de adequar a informação ao momento do desenvolvimento da criança, defendem após a puberdade, visando a sua participação na tomada de decisão quanto ao tratamento. A redesignação sexual não deve estar apoiada apenas no prognóstico anatômico ou em adequado funcionamento sexual, mas sim, no desenvolvimento psicológico do indivíduo.^{11,12}

Contudo as DDS devem ser assistidas no aspecto psicológico desde o diagnóstico e ao longo do ciclo vital, abordando questões de acordo com a demanda e o desenvolvimento cronológico da criança. Esclarecendo indagações sobre possibilidade menstrual, fertilidade, de contraceptivos, orientação sexual e vida conjugal. Na puberdade deve-se ainda serem apre-

sentadas técnicas cirúrgicas caso haja insatisfação com a apresentação fenotípica.¹¹ Se a mudança de gênero for considerada *Diamond* sugere que o paciente simule viver por um tempo de acordo com o sexo almejado, na tentativa de possibilitar uma adaptação e construção progressiva de uma nova identidade de gênero e um novo papel social.^{11,12,13}

Outras partes interessadas no manejo de crianças com genitália ambígua, incluindo a Sociedade Norte-Americana de Ginecologistas Pediátricos e Adolescentes (NASPAG), as Sociedades de Urologia Pediátrica e a Sociedade Pediátrica Endócrina (PES) afirmam que quando a cirurgia pode ser atrasada com segurança, é ideal permitir que a criança afirme sua identidade sexual e participe ativamente do processo de consentimento para qualquer intervenção irreversível.¹³ Além disso, foi feito um esforço para preservar a fertilidade, quando possível é ideal permitir que a criança afirme sua identidade sexual e participe ativamente do processo de consentimento para qualquer procedimento irreversível.^{12,1}

O apoio psicológico deve ser extensivo a toda a família, inclusive na aceitação e enfrentamento da criança frente à sua condição, em relação aos pais, o apoio psicológico auxilia-os a solidificar o gênero designado de seus filhos, evitando que tenham uma percepção ambígua.^{5,14} É importante que os pais sejam consistentes com o sexo no qual a criança está sendo criada - menino ou menina - além de serem congruentes com a escolha de brinquedos, jogos, amizades e aspirações futuras.^{5,14} Nesse sentido se faz necessário que as informações lhes sejam transmitidas de maneira detalhada e adaptada a cada momento particular do ciclo de desenvolvimento individual e familiar.^{5,12}

Fatores psicológicos, biológicos, sociológicos e éticos são fundamentais diante da complexidade envolvida e apontam a necessidade de enfoques multidisciplinares, na tentativa de evitar posicionamentos rígidos que acabem por comprometer a qualidade de vida do indivíduo com a condição de DSD.^{2,3,5,7,8,11,12} No momento atual, radicalizar se torna um erro.^{5,13} O que se espera é a junção dos conhecimentos anteriores já amadurecidos, à adequação dos conhecimentos atualizados, de maneira contextualizada, personalizada, propiciando a estes pacientes, melhor qualidade de vida, ao invés de

encaixá-los a um modo de vida conveniente, técnico e ideológico.^{5,14}

Por fim outro importante estudo revisado, foi em relação ao exame de imagem ultrassono-gráfico.^{5,14} O advento da triagem de rotina de cfDNA fornece informações do genótipo sexual fetal que podem ser comparadas com o ultrassom da genitália externa, geralmente na varredura morfológica no segundo trimestre.¹⁵ A discordância sexual pode ser devida a várias causas, algumas das quais são facilmente diagnosticadas, enquanto outras são incapazes de serem diagnosticadas antes do nascimento.¹⁵ A inclusão de geneticistas e uma equipe de DDS ajudará no diagnóstico e no gerenciamento contínuo.^{5,15}

O diagnóstico pré-natal de discordância sexual é um fenômeno relativamente novo.¹⁵ Antes do teste de DNA sem células, o diagnóstico de um distúrbio de diferenciação sexual era acidental, seja através da identificação de genitais ambíguos no ultrassom de morfologia no meio do trimestre ou da descoberta de discordância genótipo-fenótipo.¹⁵ A detecção precoce da discordância sexual fenótipo-genótipo é importante, pois pode indicar uma condição genética, cromossômica ou bioquímica subjacente e também permite tratamento pós-natal com tempo crítico.¹⁵

CONCLUSÃO

Apesar dos Distúrbios da Diferenciação Sexual ser considerado, de uma maneira geral, incomum entre os quadros patológicos diversos, as informações podem ser agregadas a um corpo mais abrangente de conhecimento. Lembrando, até mesmo que se trata de uma questão muito além do espírito cirúrgico, abrangendo o mais primordial da vida do ser humano que se trata do seu reflexo como indivíduo e não da padronização social, que às vezes nesse estudo acarretou no indivíduo uma mutilação do seu sexo original e social. Logo, vejo o grande perigo do egocentrismo paternal e profissional quando transforma o protagonista da situação sua decisão e não do indivíduo indefeso que pode ter seu futuro todo contorcido devido a uma decisão nunca próxima da sua. Nesse sentido, o presente trabalho não se prendeu a indicar conclusões, e sim contribuir com reflexões no campo tanto teórico, como prático e do lado psicossocial de tal patologia.

REFERÊNCIAS

- 1- Perez MN, Delozier AM, Aston CE, et al. Predictors of Psychosocial Distress in Parents of Young Children with Disorders of Sex Development. *J Urol*. 2019. ANO; 202(5):1046-1051. (1046-51)
- 2- Szarras-Czapnik MS, Bajszczak K, Walczak-Jędrzejowska R, Marchlewska K, Slowikowska-Hilczer J, et al. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. *Endokrynologia Polska*. 2020; 251: 92– 213
- 3-Stambough K, Magistrado L, Perez-Milicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. (USAR A ABREVIATURA OFICIAL DA REVISTA) 2019 Oct 15;31(5):303-308. 2019; 31(5):303-8.
- 4- Acimi S. What term to choose: ambiguous genitalia or disorders of sex development (DSD)? *Front Pediatric*. 2019; 7(316): 1-3.
- 5- Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development e With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2019; 33: 1-15.
- 6- BBC News - Brasil [homepage na internet]. Crianças intersexuais precisam ser operadas ainda bebês? A polêmica discussão nos EUA. 1 fev 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51274707>. (Acesso em: 15/05/2020)
- 7- De Clercq E, Streuli J. Special Parents for "Special" Children? The Narratives of Health Care Providers and Parents of Intersex Children. *Narrat Inq Bioeth*. 2019; 9(2): 133-47.
- 8- Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(4): 570-574.
- 9- Chawla R, Weidler EM, Hernandez J, Grimbsy G, van Leeuwen K. Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019; 32(6): 643-646.
- 10- Project Muse [homepage na internet]. Special parents for "special" children? 2019. Disponível em: <https://muse.jhu.edu/article/731467>. (Acesso em: 28/05/2020)
- 11- Giudice MG, Del Vento F, Wyns C. Male

fertility preservation in DSD, XXY, pre-gonadotoxic treatments - Update, methods, ethical issues, current outcomes, future directions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(3): 101261.

12- Sani AM, Soh KL, Ismail IA, Arshad MM. Experiences of People Living with Disorders of Sex Development and Sex Re-assignment: Meta-ethnography of Qualitative Studies. *Exp Dis Sex Dev.* Incompleta

13- Carpinteiro M. Intersex Variações, Direitos

Humanos e Classificação Internacional de Doenças. *Direitos de saúde.* 2018 Dez; 20 (2): 205-214.

14- Tamar-Mattis S, Gamarel KE, Kantor A, Baratz A, Tamar-Mattis A, Operario D. Identifying and Counting Individuals with Differences of Sex Development Conditions in Population Health Research. *LGBT Health.* 2018; 5(5): 320-324.

15- Smet ME, Scott FP, McLennan AC. *Jornals Prenatal Diagnosis. Discordant Fetal Sex on Nipt And Ultrasound.* 2020 Mar 03; Incompleta

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE EM CASOS DE FÍSTULA TRAQUEO-ESOFÁGICA TRAUMÁTICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSE IN CASES OF TRAUMATIC TRACHEOESOPHAGEAL FISTULA: A LITERATURE REVIEW

Luis Gustavo Azevedo¹; Amanda R. Cavalcanti²

¹ Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos;

² Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. amandarcavalcanti@gmail.com

RESUMO

Introdução: Atualmente, apesar do tratamento padrão para lesões penetrantes do pescoço ser relativamente bem estabelecida, pouco material científico está disponível para direcionar o tratamento de fístulas traqueoesofágicas adquiridas, especialmente as causadas por armas de fogo. Tal ocorrência, além de incomum, apresenta desafios tanto no diagnóstico quanto no tratamento, que é, na maioria das vezes, cirúrgico. A precocidade no diagnóstico de fístulas traqueoesofágicas traumáticas impacta de forma direta o seguimento e prognóstico dos pacientes, sendo essencial para diminuir morbidade e mortalidade. **Metodologia:** Foram utilizados 23 artigos, coletados nos sistemas PUBMED, MEDLINE e LILACS usando os descritores “traumatictracheoesophageal fistula”, “penetratingesophageal injuries”, “penetratingneck injuries”, “trauma esofágico” e “trauma traqueal”. **Resultados:** A comunicação entre a traqueia e o esôfago em pacientes que sofreram trauma em região cervical deve ser ativamente procurada, visto que seu espectro clínico varia de forma muito ampla, não raro sendo confundida com outras doenças, principalmente cardíacas e pulmonares. O diagnóstico precoce, feito de forma clínica, radiológica e endoscópica, é essencial para prevenir complicações como a Síndrome de Mendelson, potencialmente fatal, entre outras complicações que aumentam de forma exponencial a morbidade e a mortalidade dos pacientes acometidos. **Conclusão:** A fístula traqueoesofágica traumática é uma ocorrência rara e seu diagnóstico precoce é fundamental para que as melhores decisões no que diz respeito a tratamento sejam tomadas, impactando diretamente e grandemente no prognóstico e na qualidade de vida do paciente.

Descritores: Traumatic tracheoesophageal fistula. Penetrating esophageal injuries. Penetratingneck injuries. Trauma de esôfago. Trauma de traquéia.

ABSTRACT:

Introduction: Currently, although the standard treatment of penetrating neck injuries is well established, few scientific literature is available to orientate the treatment of acquired traqueo-esophageal fistulas, especially the ones caused by firearms. Such occurrence is not only uncommon but presents challenges in the field of diagnosis and treatment as well, in the majority of cases, surgical repair is required. **Methodology:** It was used 23 articles, collected in the PUBMED, MEDLINE and LILACS systems using the descriptors "traumatic tracheoesophageal fistula", "penetrating esophageal injuries", "penetrating neck injuries", "esophageal trauma" and "tracheal trauma". **Results:** Communication between the trachea and the oesophagus in patients suffering from neck injuries should be actively searched for, once it is known the clinical spectrum can largely vary and not rarely it is mistaken with other diseases, specially cardiac and pulmonary injuries. The diagnose, that is essentially clinical, radiological and endoscopic, is essential to prevent complications like the Mendelson syndrome, potentially lethal, among other complications that exponentially rise morbidity and mortality. **Conclusion:** TEF caused by trauma are a rare occurrence and its early diagnose and correct treatment are fundamental to achieve the best outcome possible when it comes to the patient's health care.

Keywords: Traumatic tracheoesophageal fistula. Penetrating esophageal injuries. Penetratingneck injuries. Tracheal trauma. Esophageal trauma.

INTRODUÇÃO

Fístulas tráqueo-esofágicas adquiridas são uma condição rara e um problema desafiador tanto no âmbito do diagnóstico quanto no âmbito do seu tratamento.¹⁶ Devido a sua posição anatômica privilegiada, que confere proteção contra injúrias externas, lesões no esôfago não são muito comuns quando falamos de traumas perfurantes no pescoço; sinais e sintomas geralmente são sutis e, caso a lesão não seja ativamente procurada, pode passar despercebida. Por outro lado, lesões traqueais tem sinais mais ostensivos e, por isso, tendem a ter diagnóstico e tratamento mais precoces.¹¹

O atraso no diagnóstico de lesões combinadas em traquéia e esôfago pode causar uma estenose severa de ambas as estruturas com formação de fístula.¹⁸

Fístulas traqueo-esofágicas podem não ter diagnóstico imediato devido aos sinais e sintomas pouco aparentes logo após a ocorrência da lesão. Dado que fala a favor do diagnóstico é o sinal de Ono (tosse intensa de início súbito, segundos após a ingestão de alimentos sólidos ou líquidos).¹⁶ Outros sinais sugestivos de lesão traqueoesofágica são dispneia, enfisema subcutâneo e escape de ar pela lesão perfurante.⁶

O exame físico cuidadoso, a endoscopia e a esofagografia contrastada, de forma separada ou conjunta, podem auxiliar no diagnóstico precoce, uma vez que a clínica nem sempre é específica e expressiva, podendo levar a confusão diagnóstica com outras doenças.^{6,22}

O reparo cirúrgico em uma única etapa é o tratamento mais comum na fístula traqueo-esofágica por trauma e em outras condições adquiridas, sendo o controle de sepsis essencial antes de qualquer abordagem cirúrgica.¹⁶

OBJETIVOS

Compreender as dificuldades diagnósticas das fístulas traqueoesofágicas traumáticas e sua importância para a escolha do tratamento, seguimento e evolução dos pacientes.

MÉTODOS

Foram selecionados 23 artigos coletados nos sistemas PUBMED, MEDLINE e LILACS usando os descritores "traumatictracheoesophageal fistula", "penetratingesophageal injuries" e

"penetratingneck injuries", "trauma de esôfago" e "trauma de traquéia", abrangendo os períodos de 1956 à 2018.

RESULTADOS

Fístulas traqueoesofágicas são uma comunicação rara e normal entre a traquéia e o esôfago que são potencialmente fatais e complicações de reparar.¹⁴

O contínuo derrame de conteúdo oriundo do esôfago, como saliva, alimentos e fluido advindo do refluxo gastroesofágico, para dentro da árvore traqueobrônquica pode causar congestão, infecção, pneumonia, atelectasias e obstrução bronquial.¹⁹

As principais causas de fístula traqueo-esofágicas traumáticas são ferimentos por armas de fogo, armas brancas, fraturas da vértebra cervical, corpos estranhos no esôfago, terapia combinada para câncer de tireóide, acidentes durante a intubação orotraqueal, queimaduras por soda cáustica e lesões durante cirurgias no pescoço.¹⁸

O diagnóstico e tratamento precoces são de grande importância para prevenir maiores complicações futuras.¹⁴ Dentre tais complicações, podemos citar a Síndrome de Mendelson.¹⁹

Fístula traqueo-esofágica deve ser suspeitada em todo paciente com lesões traqueo-esofágicas combinadas que desenvolvam sintomas respiratórios súbitos.¹⁶ A carência de sintomatologia específica pode causar confusão com outras doenças como problemas cardíacos e pulmonares.²²

Sendo assim, o diagnóstico é, basicamente, clínico, radiológico e endoscópico. Com destaque para o método endoscópico, que se mostrou o melhor para diagnóstico; porém, também é válido destacar a broncoscopia rígida como forma de avaliar o local e a extensão da fístula para o planejamento da correção cirúrgica, uma vez que o fechamento espontâneo da fístula não é comum.¹⁹ A proteção traqueobrônquica contra infecção deve ser feita tão logo for efetuado o diagnóstico.¹⁶

A conduta no pré-operatório é guiada por medidas como postergar o fechamento cirúrgico até suporte ventilatório não ser mais necessário, uma vez que tentativas de fechamento da fístula nos pacientes em ventilação mecânica ou com infecção pulmonar ativa mostrou aumentar o risco de morbimortalidade; remover tubo nasogástrico e sua substituição por tubo com cuff

abaixo da fístula para prevenir ou minimizar complicações pulmonares, uso de sonda gástrica de drenagem para prevenir complicações do refluxo gastrointestinal e uso de sonda de jejunostomia para alimentação.¹⁹

O tratamento de fístulas traqueo-esofágicas adquiridas é basicamente cirúrgico, com a completa separação das duas estruturas e o uso de retalhos musculares, se necessário.²⁰ Em casos de fístulas traqueo-esofágicas mais altas, o local preferível de abordagem, se possível, é através de incisão do tipo lowcollar; para fístulas localizadas na carina ou logo acima desta, é preferível que a abordagem seja feita por toracotomia, na região do quarto espaço intercostal. Caso o dano à traqueia seja muito extenso, é recomendado ressecção e reanastomose. Deve-se fechar ambas as lesões, traqueais e esofágicas, primariamente usando fios absorvíveis e patches podem ser usados para isolar as linhas de sutura, podendo esta ser muscular, pleural ou omental.¹⁶

O tratamento cirúrgico deve ter como objetivo, além do fechamento da fístula, prevenir a sua recorrência. A estratégia cirúrgica irá depender do local, tamanho da lesão, porém é preferível que, sempre que possível, o reparo seja feito em uma única etapa.¹⁹

Vazamentos pós operatórios pequenos podem ser manejados de forma conservadora através de intervenções endoscópicas com aplicação de cola de cianoacrilato ou mesmo pela substituição da alimentação oral por alimentação através de sonda nasojejunal. O reparo de fístulas traqueo-esofágicas recorrentes, quando necessário, apresenta uma maior complexidade no tratamento e no manejo.¹⁶ Além disso, devido fístulas traqueoesofágicas traumáticas terem baixa ocorrência, poucos cirurgiões conquistam experiência suficiente para este tipo de lesão.^{16,22}

DISCUSSÃO

O esôfago é formado por fibra muscular e mucosa, localizando entre faringe e estômago, posterior à traqueia, passando pelo diafragma pelo hiato esofágico. Tem cerca de 25 centímetros de comprimento e pode ser dividido em três partes, dependendo das suas relações anatômicas: cervical, torácica e abdominal.²⁴

A medida que o alimento chega no esôfago, ocorrem contrações rítmicas que levam o ali-

mento em direção ao estômago. Ocasionalmente, o esfícter esofágico inferior não se fecha adequadamente após a passagem do alimento e ocorre refluxo do conteúdo ácido do estômago para a parte inferior do esôfago, causando uma sensação de queimação chamada pirose.²⁵

De todas as lesões do trato digestivo, as esofagianas são as menos prevalentes porém as mais graves e mais letais. Cerca de 20-50% dos pacientes vem à óbito, principalmente quando o diagnóstico e tratamento são feitos de forma tardia.^{21,22}

A mortalidade e o tempo decorrido entre o momento da lesão e o diagnóstico tem relação direta, sendo a mortalidade de 10 a 25% quando o tratamento é estabelecido nas primeiras 24 horas, subindo para 40 a 60% quando este é feito após 24 horas.²² No entanto, fatores como causa da lesão, localização, extensão, existência ou não de lesão concomitantes em outros órgãos, estado prévio do esôfago e condição clínica do paciente também contribuem diretamente para a evolução, prognóstico e tratamento das perfurações.²¹

As causas mais comuns de perfuração esofagiana são as perfurações iatrogênicas secundárias a procedimentos diagnósticos e terapêuticos, rupturas espontânea, trauma, ingestão de corpos estranhos, tumores, ingestão de substâncias corrosivas como soda cáustica, esofagite severa, intubação endotraqueal complicada e lesão por medicamento retido na região.²²

Após a perfuração, primeiro ocorre agressão química devido conteúdo esofágico advindo da orofaringe. Além disso, a microbiota de tal região é demasiadamente patogênica, sendo formada por espécies aeróbias e anaeróbias, o que provoca inflamação, destruição e necrose dos tecidos acometidos. Tais acontecimentos independem do agente causador da lesão.²¹

A clínica pode variar de pouco sintomática e inespecífica até quadros extremamente graves de sepse, com dor torácica de alta intensidade e dispnéia. Tal fato pode culminar no atarso do diagnóstico e, conseqüentemente, do tratamento, causando aumento da morbidade e mortalidade.²²

A região mais frequentemente acometida é o esôfago cervical, que representa cerca de 70% das lesões e também são as de melhor evolução, pois as secreções extravasadas ficam localizadas e bloqueadas pelas estruturas vizinhas. A le-

sões no esôfago torácico são as de pior prognóstico pois o conteúdo esofágico drena livremente para a cavidade abdominal, causando peritonite. Todo paciente com suspeita de lesão esofágica, independente da etiologia, deve ser submetido a radiografia de tórax, onde pode-se observar enfisema subcutâneo, pneumotórax, derrame pleural, pneumomediastino, níveis hidraéreos e infiltrado pulmonar. Para confirmar o diagnóstico, também deve ser feito o exame radiológico contrastado, este geralmente é feito com contraste iodado e, em casos inconclusivos, com bário diluído. A tomografia computadorizada também pode ser utilizada, pois mostra com precisão ar em torno do esôfago, além de abscessos e coleções que podem não ser identificados nos exames radiológicos.^{21,22}

Em casos de trauma em que o paciente se encontra hemodinamicamente instável e/ou casos de corpos estranhos, a endoscopia tem papel fundamental, sendo diagnóstica e também podendo ser terapêutica.^{21,22}

A escolha pelo tratamento conservador nas lesões perfurantes de esôfago não é fácil de ser definido e deve ser baseado nos seguintes critérios: a) estabilidade clínica e hemodinâmica do paciente, sem sinais de infecção; b) perfurações com efeitos limitados ao mediastino ou cavidade pleural que sejam comprovados pelo exame radiológico contrastado; c) perfuração com diagnóstico tardio mas boa tolerância pelo paciente; d) não tenha ocorrido ingestão de alimentos pós perfuração; e) evolução com sintomas clínicos e de infecção mínimos; f) ocorrência de enfisema mediastinal e cervical sem extravasamento do contraste; g) lesão de pequena extensão que drene para a própria luz do esôfago; h) lesão distal à estenose severa, pois quando localizada acima da estenose, o tratamento conservador é contra indicado.^{21,22}

A condução clínica conservadora é feita com restrição total de alimentação por via oral, sendo esta feita com dieta enteral ou parenteral, antibióticoterapia de largo espectro, monitorização intensiva e acompanhamento por um cirurgião experiente.²²

Caso o paciente não preencha os critérios, deve ser imediatamente abordado cirurgicamente, assim como os que evoluem com piora radiológica ou sinais de sepsis.²¹

Na maioria dos casos, o tratamento é cirúrgico, sendo o padrão a reparação primária da lesão, que pode ser reforçado por retalho de

pleura, músculos intercostais, omento, entre outros tecidos vascularizados, com o objetivo de evitar vazamentos e/ou bloquear o trajeto de possíveis fístulas. Nas lesões cervicais não tão complexas, estão indicadas esofagorrafia da lesão e drenagem da região. Casos em que ocorrem contaminação do mediastino, a toracotomia também está indicada para ampla drenagem. Se houver falha no reparo primário ou já houver um quadro de mediastinite instalado, irrigação transesofágica e drenagem esofagocutânea são alternativas. Lesões esofágicas torácicas que acometem os dois terços proximais são abordadas preferencialmente por toracotomia direita, e as que atingem o terço distal, por toracotomia esquerda. Já lesões no esôfago abdominal são abordadas com rafia primária da lesão, com reforço da sutura com o fundo gástrico e elaboração de uma válvula anti-refluxo, preferencialmente pela técnica de Thal.^{21,22}

Logo, o tratamento padrão é feito pelo reparo primário da lesão, sendo feito reforço da rafia, porém este curso de forma individualizada para cada paciente, havendo possibilidade de tratamento conservador, mas também de condutas mais radicais, como a esofagectomia.²¹

Nas fístulas traumáticas esôfago-respiratórias, o diagnóstico e localização topográfica é feita pela broncoscopia. Lesões por projéteis de arma de fogo que passam próximos ao esôfago podem causar lesões parecidas com queimaduras devido a alta energia cinética que liberam; durante a exploração operatória, a integridade da mucosa deve ser sempre verificada abrindo-se a camada muscular, pois mesmo que tais lesões geralmente só prejudiquem esta camada, pode ocorrer necrose mural tardia.²¹

De modo similar, também são pesquisadas pequenas perfurações introduzindo ar no esôfago, através de um cateter nasogástrico; estas, se presentes, produzem bolhas no campo operatório previamente preenchido com soro fisiológico. O ar pode ser substituído por azul de metileno.²¹

A traquéia é um tubo formado por cerca de 20 anéis cartilagosos que faz continuação à laringe e se bifurca em dois brônquios principais, direito e esquerdo. A estrutura antero-posterior localizada na parte inferior onde ocorre esta bifurcação é chamada de carina. Se localizada anterior ao esôfago, formada por uma porção

cervical e uma torácica e tem cerca de 10 centímetros de comprimento e 2,5 centímetro de diâmetro.²⁴ A mucosa da traquéia é revestida por epitélio ciliado e rica em glândulas produtoras de muco, que tem por objetivo proteger a via aérea inferior de antígenos e outros corpos estranhos.²⁵

Lesões traqueais são raras, mas cursam com taxa de letalidade por volta de 30%, principalmente quando o diagnóstico não é imediatamente estabelecido. A principal etiologia das lesões de traquéia são os ferimentos penetrantes, sendo a traquéia cervical a região mais acometida, respondendo a cerca de 75% dos casos, o que é explicado pelo fato de tal região se encontrar mais exposta. Lesões adquiridas por projéteis de arma de fogo (PAF) e armas brancas na região da traquéia cervical atingem de forma mais frequente a parede anterior ou lateral, sendo comum estar associada com lesão em outros órgão, principalmente o esôfago, que deve ter a integridade prontamente avaliada.²³

A fístula traqueoesofágica traumática é um evento raro, principalmente as provocadas por trauma fechado, e na maior parte das vezes se formam próximos à carina; acredita-se que advinham da compressão de ambas as estruturas entre o esterno e a coluna no momento do trauma. Situações como sofrimento vascular e aderências preexistentes entre traquéia e esôfago favorecem a formação da fístula.^{22,23}

Sinais clínicos de lesões traqueais nem sempre se manifestam de forma expressiva; a dispnéia quase sempre está presente, em variados graus. Lesões traqueais por PAF e armas brancas tem diagnóstico facilitado pois os ferimentos abertos na região levam a suspeita diagnóstica procura ativa, além disso, através da ferida podem sair barulhos de sucção e bolhas ar, desde que não tamponados. Hemoptise também pode estar presente, proveniente de sangramentos para o interior da luz traqueal ou brônquica. Insuficiência respiratória, tosse, estridor e alteração da voz estão associados com secção dos anéis da traquéia. Enfisema subcutâneo, principalmente em região cervical e facial, fala a favor de lesão da traquéia cervical, sendo incomuns enfisema mediastinal e pneumotórax. Lesões de traquéia torácica quase sempre estão associadas com enfisema mediastinal, que se estende para o tecido subcutâneo das regiões de face, torácica e cervical.^{13,23}

Fraturas de esterno, clavícula e contusões pulmonares estão associadas a lesões traqueobrônquicas por trauma fechado.²³ Fatores como atraso no diagnóstico, devido à poucos recursos hospitalares ou baixa suspeição diagnóstica, extensão e localização da lesão, associação com lesões em outros órgãos e a experiência do cirurgião afetam diretamente o tratamento e a evolução dos casos.^{13,23}

Exames radiografia de tórax e cervical e tomografia computadorizada auxiliam no diagnóstico, podendo identificar com precisão pneumotórax, enfisemas, fraturas e atelectasias. No entanto, o principal método diagnóstico é a broncoscopia. O exame endoscópico com broncoscópio rígido também norteia a escolha do tratamento mais adequado, uma vez que mostra topografia da lesão, seu tamanho, avalia com precisão cordas vocais e edema de glote, além de ser precisa quanto ao diagnóstico de fístulas traqueoesofágicas, vistas pelo derrame de azul de metileno na árvore brônquica.^{13,23}

A primeira conduta a ser tomada em casos de lesão traqueal é assegurar a via aérea pérvia, para que a ventilação pulmonar seja preservada. Caso a ferida esteja exposta, deve-se introduzir a cânula pela própria lesão. O tratamento pode ser conservador caso a lesão não prejudique mais do que um terço da circunferência da traquéia ou dos brônquios, não ocorra perda de tecido traqueal, tenha bordas bem apostas e a expansão pulmonar não esteja comprometida; tal abordagem é feita com intubação orotraqueal ou nasotraqueal, que permanece por cerca de 48 horas. O cuff do tubo endotraqueal ser inflado abaixo da lesão para evitar que ar penetre no tecido subcutâneo e/ou mediastinal, protegendo essas áreas de possíveis contaminações.^{13,23}

Caso seja detectada a presença de pneumotórax, é obrigatória a drenagem pleural tubular fechada imediata, principalmente nos pacientes que serão submetidos à ventilação com pressão positiva, independente do volume do pneumotórax.²³

A abordagem cirúrgica normalmente é feita por incisão paralela ao bordo do músculo esternocleidomastoídeo ou por incisão cervical transversa em colar, acima da fúrcula esternal, sendo prolongada caso necessário. Em lesões que não envolvem toda a circunferência da traquéia, são feitas apenas suturas com fios monofilamentares absorvíveis ou categute cromado, com aproximação das bordas da lesão apenas o

suficiente para que não haja saída de ar e nem prejuízo da vascularização da região.^{13,23}

Ferimentos causados por PAF normalmente causam destruição de tecido, sendo necessário debridar a região antes de partir para as suturas, ressecção parcial e anastomose término-terminal.^{13,23}

Lesões múltiplas, os anéis traqueais precisam ser ressecados e feita a anastomose término-terminal. Havendo secção total, o descolamento do plano posterior e anterior da traquéia é necessário, pois previne danos à vascularização da região que advém de vasos que penetram lateralmente na parede da traquéia.¹³

As lesões traqueais não tratadas normalmente cursam com estenose brônquica total e atelectasias, sendo necessária avaliação do parênquima pulmonar durante o ato cirúrgico para decisão do melhor tratamento, que varia desde broncoplastia até pneumonectomia.²³

A traqueostomia não é realizada de rotina, sendo suas indicações: a) proteção da área de sutura na região da traquéia; b) lesões graves de laringe que cursam com edema e hematomas; c) paralisia de cordas vocais por lesão dos nervos laríngeos, suspeita ou confirmada. Esta sempre deve ser feita abaixo da lesão.²³

Em caso de fístula com esôfago, ambos devem ter reparação primária e é obrigatória a colocação de retalho de tecido entre as suturas para assegurar a melhor cicatrização das feridas; este pode ser muscular se a lesão for cervical ou proveniente da pleura parietal ou pericárdio se a lesão estiver na região torácica.^{13,23}

Pacientes com fístulas traqueoesofágicas que tenham contaminação de mediastino devem, primeiramente, ter a traquéia reparada, com realização de esofagostomia cervical, gastrostomia e jejunostomia de alimentação. A reconstrução do esôfago pode ser feita após a lesão traqueal cicatrizar, por volta de duas ou três semanas depois.¹³

CONCLUSÃO

Apesar da escassez de material disponível sobre o tema, diante dos resultados obtidos, é possível identificar um certo grau de consenso na comunidade científica a respeito da importância do diagnóstico precoce em casos de fístulas traqueoesofágicas traumáticas, sendo este feito de forma preferencial através de métodos

endoscópicos, porém sem exclusão dos métodos radiológicos e da avaliação clínica dos sinais e sintomas do paciente.

As fístulas traqueo-esofágicas traumáticas são de difícil ocorrência e apresenta desafios para a equipe médica. Foi observado que seu diagnóstico precoce e tratamento correto são imprescindíveis para que o paciente tenha a melhor evolução possível, diminuindo consideravelmente as chances de desfechos fatais, uma vez que pode prevenir a ocorrência de complicações como a Síndrome de Mendelson, além de evitar que conteúdo esofágico, como saliva, alimentos e fluídos advindos do refluxo gastroesofágico fiquem, continuamente e por longos períodos de tempo, sendo liberados para dentro da árvore traqueobrônquica, causando congestão, infecção, pneumonia, atelectasias e obstrução bronquial. Também pôde-se observar a necessidade de mais investigação científica sobre o tema para atualização de guidelines e protocolos que podem ajudar a equipe médica e multidisciplinar no cuidado do paciente, aumentando a probabilidade de sucesso no tratamento, visto que a experiência do cirurgião impacta de forma direta na morbidade e mortalidade em casos de fístulas traqueoesofágicas traumáticas.

REFERÊNCIAS

1. Asensio JA, Chahwan S, Forno W, MacKersie R, Wall M, Lake J, et al. Penetrating esophageal injuries: multicenter study of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma*. 2001; 50(2): 289-96.
2. Armstrong WB, Detar TR, Stanley RB. Diagnosis and management of external penetrating cervical esophageal injuries. *Ann OtolRhinolLaryngol*. 1994; 103(11): 863-71.
3. Asensio JA, Valenziano CP, Falcone RE, Grosh JD. Management of penetrating neck injuries. The controversy surrounding zone II injuries. *Surg Clin North Am*. 1991; 71(2): 267-96.
4. Defore WW Jr, Mattox KL, Hansen HA, Garcia-Rinaldi R, Beall AC Jr, DeBakey ME. Surgical management of penetrating injuries of the esophagus. *Am J Surg*. 1977; 134(6): 734-8.
5. Demetriades D, Asensio JA, Velmahos G, Thal E. Complex problems in penetrating neck trauma. *Surg Clin North Am*. 1996;

- 76(4): 661-83.
6. Feliciano DV, Bitondo CG, Mattox KL, Romo T, Burch JM, Beall AC Jr, et al. Combined tracheoesophageal injuries. *Am J Surg.* 1985; 150(6): 710-5.
 7. Fogelman MJ, Stewart RD. Penetrating wounds of the neck. *Am j surg.* 1956; 91(4): 581-596.
 8. Grewal H, Rao PM, Mukerji S, Ivatury RR. Management of penetrating laryngo-tracheal injuries. *Head Neck.* 1995; 17(6): 494-502.
 9. Kendall JL, Anglin D, Demetriades D. Penetrating neck trauma. *Emerg med clin North Am.* 1998; 16(1): 85-105.
 10. Pate JW. Tracheobronchial and esophageal injuries. *Surg clin North America.* 1989; 69(1): 111-123.
 11. Shama DM, Odell J. Penetrating neck trauma with tracheal and oesophageal injuries. *Br J Surg.* 1984; 71(7): 534-6.
 12. Sheely CH 2nd, Mattox KL, Beall AC Jr, DeBakey ME. Penetrating wounds of the cervical esophagus. *Am J Surg.* 1975; 130(6): 707-11.
 13. Symbas PN, Hatcher CR Jr, Boehm GA. Acute penetrating tracheal trauma. *Ann Thorac Surg.* 1976; 22(5): 473-7.
 14. Weigelt JA, Thal ER, Snyder WH 3rd, Fry RE, Meier DE, Kilman WJ. Diagnosis of penetrating cervical esophageal injuries. *Am J Surg.* 1987; 154(6): 619-22.
 15. Sperry JL, Moore EE, Coimbra R, Croce M, Davis JW, Karmy-Jones R, et al. Western Trauma Association critical decisions in trauma: penetrating neck trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75(6): 936-40.
 16. Al Harakeh H, Tulimat T, Sfeir P, Hallal A. Penetrating shrapnel injury to the chest presenting as a delayed tracheoesophageal fistula (TEF). A case report. *Trauma Case Rep.* 2018; 17: 5-8.
 17. Kelly JP, Webb WR, Moulder PV, Moustouakas NM, Lirtzman M. Management of Airway Trauma II: Combined Injuries of the Trachea and Esophagus. *Ann Thorac Surg.* 1987; 43(2): 160-163.
 18. Sokolov VV, Bagirov MM. Reconstructive surgery for combined tracheo-esophageal injuries and their sequelae. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 20(5): 1025-9.
 19. Marulli G, Loizzi M, Cardillo G, Battistella L, De Palma A, Ialongo P, et al. Early and late outcome after surgical treatment of acquired non-malignant tracheo-oesophageal fistulae. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43(6): e155-61.
 20. Kanne JP, Stern EJ, Pohlman TH. Trauma cases from Harborview Medical Center. Tracheoesophageal fistula from a gunshot wound to the neck. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180(1): 212.
 21. Marsico Giovanni Antonio, Azevedo Dirceo Edson de, Guimarães Carlos Alberto, Mathias Ivam, Azevedo Luiz Gustavo, Machado Tao. Perfurações do esôfago. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2003 June [cited 2020 June 05]; 30(3): 216-223.
 22. Andrade Aderivaldo Coelho de, Andrade Ana Paula Santos de. Perfuração de esôfago: análise de 11 casos. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 June 05]; 35(5): 292-297.
 23. Marsico Giovanni Antonio, Azevedo Dirceo Edson de, Montessi Jorge, Clemente Antonio Miraldi, Vieira João Paulo. Lesões da traquéia e grandes brônquios. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2000 June [cited 2020 June 05]; 27(3): 197-204.
 24. Netter FH. Atlas de anatomia humana. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
 25. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

AS ABORDAGENS TERAPEUTICAS DA MARCHA EQUINA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM PARALISIA CEREBRAL ESPÁSTICA

THERAPEUTIC APPROACHES FOR EQUINUS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SPASTIC CEREBRAL PALSYP

Rafael S. C. Vêras¹; Gisela Cristina S. Ferreira².

Descritores: Marcha Equina, Paralisia Cerebral e Tratamento

Keywords: Equinus, Treatment and Cerebral Palsy

RESUMO

Introdução: A paralisia cerebral é uma patologia neurológica que afeta principalmente os pacientes pediátricos. Grande parte dos pacientes apresentam deformidades do sistema musculoesquelético, decorrente da ação da patologia nos tecidos moles. A espasticidade muscular ocorre principalmente nos membros inferiores, levando à padrões de marcha que comprometem a movimentação do paciente podendo leva-lo até a incapacidade de locomoção. Diversas abordagens podem ser utilizadas para minimizar os danos e é necessário saber quando e qual indicar para cada caso. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre os tipos de tratamento para a marcha equina da paralisia cerebral espástica. **Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos científicos na bases de dados bibliográficos PubMed, utilizando os descritores *Equinus, Treatment and Cerebral Palsy*. **Discussão:** A marcha equina é a deformação mais comum nos pacientes pediátricos com paralisia cerebral espástica. As abordagens nesses pacientes englobam tratamentos não invasivos e invasivos. Fisioterapia, gesso, órteses de pé e tornozelo e aplicação de toxina botulínica fazer parte do tratamento conservador, enquanto em casos refratários, a cirurgia é uma opção. Todos os tratamentos quando realizados em conjunto apresentam melhor eficácia. Doses menores e menor tempo de tratamento não alteram o resultado esperado e geram melhor satisfação para o paciente e sua família. **Conclusão:** A abordagem da paralisia cerebral deve ser multidisciplinar. A marcha equina deve ser abordada de forma progressiva visando permanência ou ganho na mobilidade do membro acometido, sendo a abordagem cirúrgica a última opção após alongamento, órteses, gesso e toxina botulínica.

ABSTRACT:

Background: Cerebral palsy is a neurological disorder that mainly affects pediatric patients. Most patients have musculoskeletal system deformities due to the action of the pathology in the soft tissues. Muscle spasticity occurs mainly in the lower limbs, leading to gait patterns that compromise the patient's movement that may lead him to a disability of locomotion. Several approaches can be used to minimize damage and it is necessary to know when and which to indicate for each case. **Aims:** Conduct a literature review on the types of treatment for equine gait of spastic cerebral palsy. **Methods:** Bibliographic review based on scientific articles in the PubMed database using the descriptors *Equinus, Treatment and Cerebral Palsy*. **Discussion:** Equine gait is the most common deformation in pediatric patients with spastic cerebral palsy. The approaches in these patients include noninvasive and invasive treatments. Physical therapy, plaster, foot and ankle orthoses, and botulinum toxin application are all part of conservative treatment, while in refractory cases, surgery is an option. All treatments when performed together have better efficacy. Smaller doses and shorter treatment time do not change the expected result and generate better satisfaction for the patient and his Family. **Conclusions:** The approach to cerebral palsy should be multidisciplinary. Equine gait should be progressively approached in order to maintain or gain mobility of the affected limb, and the surgical approach is the last option after stretching, casting and botulinum toxin.

INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral é uma alteração presente no desenvolvimento do cérebro que

leva a alterações da movimentação, com presença de fraqueza, desequilíbrio e perda do controle muscular de forma ativa. Possui uma etiologia complexa, que em sua maioria das vezes

ocorre no período pré-natal do paciente, se dividindo em: malformações do sistema nervoso central, prematuridade, hipóxia aguda e crônica e infecções congênicas.¹ Se trata de uma injúria nervosa de caráter não progressivo e permanente que afeta a cognição, a fala, a socialização e a movimentação, essa última através do sistema musculoesquelético ocasionando dificuldades em seu desenvolvimento, gerando assim, deformações que podem permanecer e piorar progressivamente. A patologia pode apresentar uma vasta gama de acometimentos, uma vez que está relacionada com a área do córtex motor que foi afetada, podendo se apresentar de maneira unilateral ou bilateral. Além disso a paralisia cerebral pode ser subdividida em hipotônica, discinética, espástica, atáxica e mista, e são assim divididas de acordo com a disfunção neurológica presente, sendo a do tipo espástica a mais comum.²

A espasticidade é a presença do tônus muscular exacerbado com contrações tendíneas intensas decorrentes de uma hiperestimulação do arco reflexo, caracterizando assim, uma das manifestações da síndrome do primeiro neurônio motor. Na paralisia cerebral espástica, as manifestações estarão presentes de forma mais importante dos quatro aos doze anos aproximadamente, e são responsáveis por alterações posturais e da marcha, encurtamento dos tendões, deformações ósseas, subluxações e luxações de articulações. As alterações acometem os pés e tornozelos em 93% dos pacientes pediátricos com paralisia cerebral e são justificadas pois há um desequilíbrio entre a musculatura com tônus aumentado e as estruturas ósseas, articulares e musculares em contato.³

As deformações possuem um padrão de evolução que consistem primeiramente na alteração da disposição dos tecidos moles que dão suporte ao osso e posteriormente na deformação óssea de fato. As alterações do pé são divididas de acordo com a posição do calcâneo, do retropé, do médio-pé e do antepé. O pé equino é o a deformação mais prevalente nos pacientes com paralisia cerebral, e é definido como a incapacidade da realização de dorsiflexão maior do que a posição neutra dos pés, consequência da ativação exacerbada dos músculos que compõem o tríceps sural.⁴

O tratamento da marcha equina na paralisia cerebral espástica, engloba abordagens não invasivas e invasivas, que irão contar com

o uso de órteses, correção cirúrgica e o manejo do tônus muscular. Os alongamentos da musculatura acometida são considerados uma ótima abordagem para pacientes com deformação no pé, porém na paralisia cerebral o seu mecanismo fisiopatológico limita sua eficácia. Já o uso das órteses nesses casos é indicado para melhorar o padrão de marcha com a utilização de órteses suropodálicas.⁵ Quando associado ao manejo do tônus por alongamentos e mobilizações provenientes de fisioterapia, terapia ocupacional e aplicações de toxina botulínica para diminuir a espasticidade na região, possuem uma boa evolução.⁶ Já em casos refratários ou com sintomas graves, a correção cirúrgica através da secção muscular ou tendínea é a melhor abordagem.⁷

Com uma ampla possibilidade de abordagens que podem ser empregadas na marcha equina da paralisia cerebral espástica, é de grande importância buscar atualizações e estabelecer os passos para um tratamento efetivo visando a melhora do padrão de marcha dos pacientes acometidos por essa enfermidade e consequentemente melhorar a qualidade de vida, tanto desse paciente como de sua família.

OBJETIVO

Primário: Realizar uma revisão bibliográfica sobre os tipos de tratamento para a marcha equina da paralisia cerebral espástica.

Secundário: Identificar qual o tratamento com melhor eficácia para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com paralisia cerebral espástica.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos da biblioteca internacional PubMed.

Os descritores utilizados para realização da busca foram: Marcha Equina, Paralisia Cerebral e Tratamento. Seus correspondentes em inglês são: *Equinus, Treatment and Cerebral Palsy*. Com o início do levantamento bibliográfico, foram contabilizados 296 artigos. Após esse resultado foram filtrados apenas ensaios clínicos e revisões sistemáticas desse montante, sendo encontrados 91 artigos e posteriormente aplicado um filtro de tempo para os últimos 5 anos, encontrando assim 20 artigos, nos quais foram analisados pela leitura dos títulos e resumos, e

excluídos artigos que não abordassem o objetivo deste trabalho. Assim sendo, 16 artigos foram definidos como de acordo com a temática proposta.

DISCUSSÃO:

A paralisia cerebral é caracterizada por sintomas que englobam alterações da movimentação, com presença de fraqueza, desequilíbrio e perda do controle muscular de forma ativa. Tais sintomas ocorrem devido à uma alteração do neurodesenvolvimento que ocasiona em uma injúria nervosa de caráter não progressivo e permanente afetando a função nervosa, muscular e todo o sistema ósseo como consequência, gerando danos ao desenvolvimento por alterações cognitivas, da comunicação, da socialização e da movimentação.¹ Deformações, que quando permanentes, levam ao remodelamento ósseo, prejudicando a postura e a marcha de forma permanente. Os acometimentos que a patologia pode gerar são amplos, uma vez que o dano nervoso está relacionado com a área do córtex motor que foi afetada, se manifestando de forma unilateral ou bilateral.²

Sua etiologia é complexa, uma vez que existem diversos fatores que podem determinar o seu surgimento. Possui na grande maioria dos casos, sua origem no período pré-natal, porém pode ter sua patogênese durante o trabalho de parto ou no período pós-natal. As causas do período pré-natal englobam malformações do sistema nervoso central, infecções congênicas e hipóxia crônica por sofrimento fetal crônico. Já durante o trabalho de parto a principal causa é a hipóxia aguda decorrente de um sofrimento fetal agudo. Durante o período pós-natal, as infecções adquiridas são fatores importantes na patogenia da paralisia cerebral e as meningites possuem uma prevalência elevada quando comparadas à outras infecções. Outro fator contribuinte para o surgimento da paralisia cerebral é a prematuridade, que quando presente ou associada aos outros fatores, deve ser considerada, uma vez que nessa condição diversas alterações podem ser encontradas nos pacientes pediátricos. Tendo esse conhecimento, fica ainda mais enfatizado que a atenção pré-natal e o acompanhamento do trabalho de parto, são de extrema importância para a prevenção e identificação da paralisia cerebral. Uma triagem adequada das infecções neonatais, principalmente o grupo das TORCH, é importante devido ao potencial risco

de acometimento nervoso em casos graves, podendo ocasionar dano nervoso. Um trabalho de parto bem conduzido com avaliação da vitalidade fetal, pode identificar um quadro sofrimento fetal agudo com presença de hipóxia que quando resolvido de forma rápida evitará um dano cerebral. Além do pré-natal bem conduzido para descartar qualquer outra infecção ou sofrimento fetal crônico, principalmente nos casos de prematuridade.⁷

Por se tratar de uma doença com uma patologia complexa, ela se apresenta de várias formas, sendo subdividida de acordo com a característica do acometimento muscular. As subdivisões são: a paralisia cerebral hipotônica, discinética, espástica, atáxica e mista. Dessas, a paralisia cerebral do tipo espástica é a mais prevalente em nosso meio. O tônus de um músculo de caráter exacerbado é identificado por tendões com contrações intensas, e é assim que é definido a espasticidade. Essas manifestações ocorrem pelo fato do arco reflexo estar hiperestimulado caracterizando assim, a síndrome do primeiro neurônio motor. Alterações posturais e da marcha, encurtamento de tendões, deformações ósseas, subluxações e luxações articulares, são consequências das manifestações da paralisia cerebral espástica e possuem sua maior importância acometendo pacientes de quatro a doze anos. Com uma vasta possibilidade de acometimentos no sistema osteomuscular desses pacientes, foi identificado que em 93% desses pacientes, os pés e tornozelos são os locais com maiores alterações. Tais alterações ocorrem devido a ocorrência de um desequilíbrio entre a musculatura, que está com o tônus aumentado, com as estruturas ósseas, articulares e musculares que fazem contato com o distúrbio.³

Como a grande maioria das alterações estão presentes nos pés desses pacientes, é importante entender como se dá esse processo. Existe uma evolução da deformação, que consiste primeiramente na alteração da disposição de tecidos moles como músculos, tendões e cartilagens. Esse primeiro evento se dá, pois, o desequilíbrio da musculatura faz com que os músculos espásticos ajam de maneira antagonista aos grupos musculares mais flácidos, gerando assim uma deformação dinâmica que comprometerá a flexibilidade. Posteriormente os tendões, carti-

lagens e articulações ganharão também um estado de contração, que irá levar ao quadro de deformação óssea.⁴

No geral, as alterações que acometem os pés são divididas de acordo com a posição de cada divisão anatômica. Quando analisamos a posição do calcâneo, a deformação pode ser equino ou em calcâneo, em relação ao retropé, pode ser em valgo ou em varo, em relação ao médio-pé,

pode ser plano ou cavo e em relação ao antepé, pode estar em adução ou abdução. Nos pacientes com paralisia cerebral espástica, as deformações mais prevalentes são o pé equino (Figura 1), seguido por pé planovalgo (Figura 2) e o pé equinvaro (Figura 3). Contudo, qualquer tipo de deformação é possível de ser observada nos pacientes com paralisia cerebral.³

Figura 1 – Pé equino



Fonte: Matthew J. Steffes. Ortho Bullets. Acesso: <https://upload.orthobullets.com/topic/12120/images/cpfa.jpg>

Figura 2 – Pé Planovalgo



Fonte: Evan Siegall. Ortho Bullets. Acesso: https://upload.orthobullets.com/topic/4069/images/20171003_135402.jpg

Figura 3 – Pé Equinovaro



Fonte: Ujash Sheth. Ortho Bullets. Acesso: <https://www.orthobullets.com/pediatrics/4064/equinovarus-foot>

Quando se trata na gravidade que as deformações dos pés podem chegar, é necessário entender que existe uma grande variação. Essa variação pode ir de casos leves, com flexibilidade mantida até casos mais graves com rigidez importante limitadora. Com o avançar da patologia, adquirisse uma movimentação mais rígida e isso é capaz de alterar a marcha, pois afeta o movimento necessário para que os pés gerem um avanço do tronco, possibilitando a movimentação. Manifestações como dores nas regiões acometidas e danos dermatológicos podem ser encontradas em casos mais graves.⁴

O pé equino, que é a deformação mais prevalente na paralisia cerebral espástica, possui como definição, a presença de uma deformação que incapacita a realização de uma dorsiflexão maior do que a posição neutra dos pés, ou seja, o pé se mantém em posição plantígrada. Isso ocorre pela espasticidade aumentada dos músculos que fazem parte do tríceps sural, em relação aos músculos responsáveis pela dorsiflexão do tornozelo, principalmente as cabeças do gastrocnêmico. Como consequência, há um padrão de pisada com o antepé e o médio-pé se alinhando com os ossos da perna, gerando a deformação equina. Quando se possui uma característica fixa do tornozelo maior de 10° em relação à posição neutra, é entendido que alterações dinâmicas e cinéticas ocorram, prejudicando a qualidade do tratamento e estabelecendo uma gravidade maior do caso.³

Com a compreensão da patologia, seus acometimentos e sua gravidade, é importante identificar qual abordagem deverá ser realizada para proporcionar uma melhora da qualidade de vida para o paciente e sua família. As abordagens

para a marcha equina na paralisia cerebral espástica, englobam manejos não invasivos, como o uso de órteses, uso de gesso, fisioterapia, alongamentos e liberação miofascial e em casos mais graves, fazem parte da abordagem os manejos invasivos como, correção cirúrgica e aplicação de toxina botulínica nos músculos acometidos. Vale ressaltar, que todas essas abordagens possuem como objetivo, o manejo dos tônus musculares desse paciente, para prevenir, tratar e minimizar as deformidades. A indicação de cada uma acontecerá de forma gradual e de acordo com a gravidade apresentada, avançando de conservador para cirúrgico.⁷

Os manejos não invasivos da marcha equina apresentam uma eficácia e bons resultados quando aplicados em conjunto com a administração da toxina botulínica, uma vez que essas abordagens agem diretamente nos tônus musculares. Quando se refere as deformações no pé, a aplicação de alongamentos da musculatura acometida, são considerados uma abordagem eficiente, pois com o alongamento dos músculos flexores plantares há o aumento da flexão dorsal de forma passiva. Entretanto, na paralisia cerebral espástica essa eficiência é prejudicada devido ao mecanismo fisiopatológico da patologia. O tratamento fisioterápico consiste na aplicação de alongamentos, exercícios de fortalecimento e treinamento no balanço corporal, propriocepção e deambulação.³ Além disso, foi proposto a realização de um treinamento onde foi estimulada uma marcha retrograda em esteiras ergométricas com declive, com a justificativa de que essa abordagem pudesse beneficiar a marcha equina dos pacientes com paralisia cerebral espástica, uma vez que esse treinamento

gera uma carga excêntrica nos gastrocnêmicos, melhorando sua flexibilidade. Contudo, foi identificado que essa abordagem não apresentou nenhuma vantagem ao alongamento estático. Como o tempo, o custo e o esforço empregados é maior para sua realização, fica praticamente inviável a utilização desta técnica na prática.⁸

Durante muito tempo, junto com os alongamentos e fortalecimentos, a aplicação de gesso na região acometida foi utilizada no tratamento do pé equino em pacientes pediátricos com paralisia cerebral. A aplicação do gesso tem como objetivo aumentar o comprimento dos tendões e a ativação dinâmica dos músculos que agem na flexão plantar, buscando principalmente uma movimentação funcional e atrasar, ou até mesmo evitar, o procedimento cirúrgico. Porém foi evidenciado que o uso do gesso, apresentou melhora somente da flexão dorsal do pé de caráter passivo por um curto prazo. Contudo, a aplicação do gesso em conjunto com a administração da toxina botulínica nesses músculos espásticos, demonstrou uma vantagem quando comparado ao seu uso isolado.⁹

Diversos protocolos foram sugeridos no manejo combinado do gesso com a toxina botulínica. Os protocolos mais utilizados são, a aplicação única do gesso por três semanas, trocas gessadas a cada duas semanas e trocas seriadas do gesso até que se consiga o objetivo definido da amplitude de movimento. O gesso nesses casos é aplicado sempre após o uso da toxina botulínica, visando uma modificação da estrutura muscular da região, com extensão completa do joelho para que assim ocorra o isolamento dos gastrocnêmicos. Foi observado após comparação clínica que, houve um ganho dos tônus musculares, melhora da mobilidade articular e melhora da sensibilidade protopática, de independentemente do protocolo de aplicação do gesso utilizado. Com isso, é sugerido que se faça uma aplicação gessada única, pois garantirá os resultados buscados e uma melhor conveniência para o paciente e seus acompanhantes sem perder sua eficácia.¹⁰

Outra abordagem conservadora utilizada no tratamento da marcha equina nos pacientes com

paralisia cerebral espástica é o uso de órteses. Sua indicação visa a obtenção de uma melhora no padrão da marcha em pacientes com alguma mobilidade do tornozelo, mesmo que leve, preservada. Isso ocorre de maneira mais eficaz quando associado à outras terapias do manejo dos tônus musculares.⁷ Existem hoje diversos modelos de órteses. É estabelecido que nos pacientes com paralisia cerebral espástica a órtese suropodálica é a de escolha, porém não há um consenso sobre qual seria o melhor para cada paciente e sua individualidade. Quando o uso da órtese é inadequado para o caso, é observado que frequentemente há uma diminuição da efetividade do método, podendo até gerar algum revés no tratamento. A maioria dos modelos são compostos totalmente por plásticos e possuem apresentação sólida ou articulada, podendo possuir um bloqueio de flexão plantar ou dorsal. Grande parte das órteses possuem a desvantagem de agir diminuindo a flexão plantar, consequentemente ocorre a redução da propulsão gerada no membro inferior e assim diminui a velocidade da marcha durante a caminhada.⁵

As órteses suropodálicas serão escolhidas de acordo com o objetivo para a correção do padrão anormal da marcha do paciente, os modelos mais utilizados são: A órtese rígida, a órtese articulada e a órtese de contra-reação do solo (Figura 4). A órtese rígida agirá restringindo a movimentação do tornozelo, seja durante a marcha ou quando houver estática e é indicada para pacientes que além da marcha equina, também apresentam fraqueza muscular. A órtese articulada possui como característica a livre movimentação da articulação do tornozelo durante a marcha, porém, em posição estática, haverá um bloqueio da flexão plantar. Já a órtese de contra-reação do solo, possui sua estrutura voltada para a região posterior da perna, em contato direto com a tíbia e isso impede a flexão dorsal, mantendo assim o pé sempre em contato com o chão, diminuindo a marcha agachada, que é a marcha presente na tentativa de correção da marcha equina ou quando ocorre uma hiper-correção do equino pós procedimento cirúrgico. Outra indicação importante das órteses, é durante o período pós-operatório.³

Figura 4 – Órteses Suropodálicas



Órteses suropodálicas rígida (a), articulada (b) e de contra-reação do solo (c) Fonte: Paz Kedem. Foot deformities in children with cerebral palsy.

Quando se refere ao manejo invasivo da marcha equina na criança com paralisia cerebral espástica a aplicação da toxina botulínica para diminuição da espasticidade e avanço na mobilidade é a escolha antes de qualquer abordagem cirúrgica. A aplicação da toxina botulínica teve seu início nos anos noventa com o uso da toxina do tipo A. A Toxina botulínica do tipo A é aplicada no ventre muscular por injeção e age na diminuição da espasticidade, pois tem sua ação na placa motora alterando a transmissão da acetilcolina. Devido sua ação, há um ganho considerável na mobilidade do membro inferior para o manejo da musculatura, proporcionando melhorar no padrão de marcha do paciente em tratamento.⁶

No mercado existem diversos produtos derivados da toxina botulínica, cada um com um componente diferente, porém com o mecanismo de ação similar. Devido a esse fato, sua interação com o ventre muscular pode não ser semelhante e por isso a eficiência e a segurança entre eles podem apresentar divergências. Onabotulinum toxina A (Botox), Letibotulinum toxina A (Botulax), Abobotulinum toxina A (Dysport) e Incobotulinum toxina A (Xeomine), são exemplos de toxina botulínica A disponíveis no mercado. Apesar do uso mais rotineiro da Onabotulinum e da Abobotulinum, estudos apontam que as outras toxinas apresentam

segurança e eficácia semelhante às essas, gerando mais opções terapêuticas confiáveis aos médicos assistentes.¹¹

Como já descrito anteriormente, o tratamento só será de fato eficaz quando associado há outras terapias do tônus muscular, além disso, é de extrema importância que a técnica de aplicação esteja sendo realizada de maneira correta. Diversos protocolos sugerem o tempo e a frequência das aplicações para um tratamento com resultado satisfatório, porém estudos atuais demonstram que aplicações únicas da Aboobotulinum toxina A (Dysport), são capazes de gerar o efeito desejado para o manejo da espasticidade da marcha equina na paralisia cerebral em crianças com doses de 10 ou 15 U/kg/perna, no tratamento anual.¹ Além disso, é demonstrado que não há vantagem na administração da toxina botulínica a cada quatro meses, como sugerido em outros protocolos, do que anualmente, isso resulta em um menor custo de tratamento e menor desconforto do procedimento, físico, psicológico ou emocional.^{12,13,14}

Um grande temor da realização do tratamento botulínico pelos médicos, seria a tolerância de novos pacientes às primeiras doses da toxina. Foi demonstrado que tanto a segurança como a eficácia da toxina botulínica A no tratamento da espasticidade na paralisia cerebral em crianças que nunca receberam uma dose, é si-

milar às crianças que receberam uma preparação para o uso da toxina. Entende-se então que não há necessidade da realização dessa preparação e dose inicial pode ser a mesma que habitualmente é utilizada nos protocolos atuais.¹⁵

Apesar da sua grande eficiência no tratamento, em alguns pacientes as injeções parecem não apresentar o efeito desejado. Essa falha pode ser justificada pela presença de anticorpos que atuam diretamente inibindo o efeito da toxina botulínica A no organismo. Esses anticorpos estão ligados à genética do paciente que pode ser mais sensível à sua produção, combatendo assim a toxina. Em estudo realizado com camundongos, foram identificados anticorpos no soro do grupo que foi exposto ao tratamento com a toxina botulínica A por três anos, enquanto no grupo que foi exposto apenas durante um ano não apresentou anticorpos. Isso sugere que, quanto maior a exposição, maior a chance de produção de anticorpos, indicando que o tratamento seja feito sempre no padrão de um ano com intervalos menores ou aplicações únicas e evitando a exposição a tipos diferentes de toxinas.¹⁶

Quando os tratamentos conservadores não conseguem atingir o objetivo terapêutico estabelecido previamente, se uma contração equina grave é desenvolvida ou quando há dor ou dificuldade no tratamento com órteses, a abordagem cirúrgica é indicada. A cirurgia tem como objetivo aumentar o comprimento dos músculos flexores plantares e pode ser realizada no ventre muscular dos gastrocnêmicos, na junção musculotendínea do sóleo ou no tendão do calcâneo.³ Para se obter um resultado com uma correção satisfatória, o procedimento deve ser mais distal possível, entretanto haverá um risco de levar o membro à fraqueza devido à um alongamento exacerbado e com isso alterar a marcha após a recuperação por diminuição da propulsão do membro inferior abordado.⁴

Em pacientes que tenha uma contração fixa em todo tríceps sural, está indicada um alongamento do tendão calcâneo em Z, onde é realizado uma incisão transversal no centro do tendão, e suas extremidades são posicionadas paralelamente para gerar deslizamento e finalmente sutura-las com o pé em uma flexão dorsal de -10° . A recuperação ocorre por seis semanas de imobilização e após esse tempo, o paciente poderá ser liberado para se apoiar no próprio peso. Quando houver apenas acometimento do

gastrocnêmico, está indicada a cirurgia pela técnica de Vulpius, que é realizada mais proximalmente ao nível da fásia muscular, gerando um alongamento dos gastrocnêmicos. Nessa técnica, é realizado uma secção em V invertido, com o paciente em posição de decúbito ventral, na transição musculo-tendínea e posteriormente suturando as extremidades com o pé em flexão dorsal. Já em pacientes que apresentam uma deformidade em valgo maior do que 10° , poderá ser beneficiado de uma epifisiodesse medial, onde é aplicado um parafuso canulado no mallelo medial e acompanhado por radiografias seriadas o crescimento ósseo desse paciente, até que seja possível a retirada do mesmo e ocorra melhora do padrão da marcha e das deformidades.⁴

Como já descrito anteriormente, após o procedimento cirúrgico é fundamental a continuação dos procedimentos conservadores, visando uma melhora do padrão da deformação da patologia, uma vez que a lesão nervosa permanece e a espasticidade ao continuar, voltará a gerar deformações. O uso de órteses suropodálicas no pós-cirúrgico desses pacientes se mostrou um eficaz método de manutenção da correção realizada pela cirurgia. Diversas outras abordagens cirúrgicas podem ser realizadas, porém não são tão comuns como as descritas anteriormente. Vale ressaltar que cada paciente deve ser investigado e abordado de forma individualizada para garantir o melhor ganho na qualidade de vida, sempre atentando para todos os aspectos presentes na patologia apresentada.^{4,7}

CONCLUSÃO

A paralisia cerebral é uma patologia que afeta o paciente em diversos aspectos e por isso deve ser abordada de forma multidisciplinar. Desde a vida pré-natal é necessária uma atenção, visando nesse primeiro momento a prevenção. Quando a paralisia cerebral se agrava é relevante abordar as deformações e as condições limitantes da vida desse paciente e que afetam diretamente seu meio familiar.

O acometimento motor deve ser abordado o mais precoce possível, uma vez que com o avançar do tempo e o crescimento do paciente, as deformações musculares e ósseas podem se instalar. Inicialmente o trabalho fisioterápico e ocupacional, são os que apresentam melhor prognóstico para que ocorra uma mobilização do membro acometido pela paralisia cerebral

espástica. Contudo, a fisiopatologia da doença contribui para que não haja uma resolução completa da alteração muscular do pé equino, sendo necessário avançar nas abordagens.

Sempre mantendo as terapias do tônus muscular, é importante avançar no tratamento. O uso da Abobotulinum toxina A, é capaz de apresentar uma boa eficácia na redução da espasticidade, quando aplicado de maneira correta, em doses de 10 a 15 U/kg/perna e com o protocolo de aplicação anual. Não há necessidade de realização de preparo para a toxina e não se deve expor o paciente à mais de um tipo de toxina no protocolo, com o risco de gerar efeitos adversos e até ineficiência do tratamento por produção de anticorpos. Após o efeito inicial da toxina, é indicado a aplicação única de gesso para melhora da amplitude do movimento articular do membro acometido.

Também está indicado o uso de órteses suropodálicas nesses pacientes, seja com ou sem aplicação da toxina botulínica ou cirurgia. Nos casos que não foram abordados de forma invasiva, as órteses possuem um papel importante, pois favorecem a melhora do padrão da marcha em pacientes com mobilidade do tornozelo preservada. As órteses suropodálicas rígida e articulada, são indicadas para pacientes que apresentam marcha equina e agem impedindo a flexão plantar, enquanto a órtese suropodálica de contra-reação do solo, é utilizada para correção de uma possível iatrogênia pós cirurgia, levando o paciente à uma flexão dorsal do pé exacerbada.

Quando se trata de abordagem cirúrgica, é compreendido que as técnicas devem ser individualizadas para cada paciente, visando a correção da deformação apresentada. Como as deformidades mais comuns na marcha equina acometem os músculos do tríceps sural, as duas técnicas mais utilizadas ocorrem nesses. Se apenas os gastrocnêmicos são acometidos, a técnica de Vulpius é utilizada e é realizada em região mais proximal, impedindo um alongamento exacerbado do músculo e conseqüentemente, fraqueza. Já quando o tríceps sural é todo acometido é indicado o alongamento do tendão calcâneo em Z, com grande risco de alongamento exacerbado do músculo, por ser realizado mais distalmente.

Em conclusão, é importante entender que o tratamento da paralisia cerebral não é apenas voltado para as deformações, que é um grande

limitados desse paciente, e sim para a melhora da qualidade de vida de forma geral. O tratamento global envolve melhora da cognição com psicopedagogia e psicologia, melhora dos distúrbios neurológicos com neurologia, nutrição, terapia ocupacional e fonoaudiologia e melhora da socialização com terapias em grupo, musicoterapia, hipoterapia e a pratica de esportes. Já o tratamento específico da marcha equina deve ser abordado por etapas e de caráter mais espaçado possível, quando se trata de meios invasivos, diminuindo o estresse e aumentando a sua adesão. Os alongamentos devem ser sempre mantidos, garantindo sempre a manutenção da movimentação e flexibilidade do membro acometido, assim como o uso das órteses suropodálicas que será um grande garantidor das alterações corrigidas pela cirurgia.

O paciente com paralisia cerebral não é o único afetado pela doença, sua família também deve ser tratada e acompanhada, principalmente no aspecto psicológico, podendo assim dar todo o suporte que o paciente necessita para conseguir alcançar uma melhora na sua qualidade de vida de acordo com suas limitações.

REFERÊNCIAS:

1. Delgado MR, Tilton A, Russman B, Benavides O, Bonikowski M, Carranza J, et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *PEDIATRICS*. 1o de fevereiro de 2016;137(2):e20152830–e20152830.
2. Dursun N, Gokbel T, Akarsu M, Dursun E. Randomized Controlled Trial on Effectiveness of Intermittent Serial Casting on Spastic Equinus Foot in Children with Cerebral Palsy After Botulinum Toxin-A Treatment: *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. abril de 2017;96(4):221–5.
3. Kedem P, Scher DM. Foot deformities in children with cerebral palsy: Current Opinion in *Pediatrics*. fevereiro de 2015;27(1):67–74.
4. Karamitopoulos MS, Nirenstein L. Neuromuscular Foot. *Foot and Ankle Clinics*. dezembro de 2015;20(4):657–68.
5. Wren TAL, Dryden JW, Mueske NM, Dennis SW, Healy BS, Rethlefsen SA. Comparison of 2 Orthotic Approaches in Children With Cerebral Palsy: *Pediatric Physical Therapy*. 2015;27(3):218–26.

6. Hong B, Chang H, Lee S-J, Lee S, Park J, Kwon J-Y. Efficacy of Repeated Botulinum Toxin Type A Injections for Spastic Equinus in Children with Cerebral Palsy—A Secondary Analysis of the Randomized Clinical Trial. *Toxins*. 21 de agosto de 2017;9(8):253.
7. Mulpuri K, Schaeffer EK, Sanders J, Zaltz I, Kocher MS. Evidence-based Recommendations for Pediatric Orthopaedic Practice: *Journal of Pediatric Orthopaedics*. outubro de 2018;38(9):e551–5.
8. Hösl M, Böhm H, Eck J, Döderlein L, Arampatzis A. Effects of backward-downhill treadmill training versus manual static plantar-flexor stretching on muscle-joint pathology and function in children with spastic Cerebral Palsy. *Gait & Posture*. setembro de 2018;65:121–8.
9. Tustin K, Patel A. A Critical Evaluation of the Updated Evidence for Casting for Equinus Deformity in Children with Cerebral Palsy: Casting for Equinus Deformity in Cerebral Palsy. *Physiotherapy Research International*. janeiro de 2017;22(1):e1646.
10. Kelly B, MacKay-Lyons M, Berryman S, Hyndman J, Wood E. Casting Protocols Following BoNT-A Injections to Treat Spastic Hypertonia of the Triceps Surae in Children with Cerebral Palsy and Equinus Gait: A Randomized Controlled Trial. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*. 2 de janeiro de 2019;39(1):77–93.
11. Chang H, Hong B, Lee S-J, Lee S, Park J, Kwon J-Y. Efficacy and Safety of Letibotulinum Toxin A for the Treatment of Dynamic Equinus Foot Deformity in Children with Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Toxins*. 18 de agosto de 2017;9(8):252.
12. Hastings-Ison T, Blackburn C, Rawicki B, Fahey M, Simpson P, Baker R, et al. Injection frequency of botulinum toxin A for spastic equinus: a randomized clinical trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*. julho de 2016;58(7):750–7.
13. Delgado MR, Bonikowski M, Carranza J, Dabrowski E, Matthews D, Russman B, et al. Safety and Efficacy of Repeat Open-Label AbobotulinumtoxinA Treatment in Pediatric Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*. novembro de 2017;32(13):1058–64.
14. Tilton A, Russman B, Aydin R, Dincer U, Escobar RG, Kutlay S, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*. abril de 2017;32(5):482–7.
15. Dabrowski E, Bonikowski M, Gormley M, Volteau M, Picaut P, Delgado MR. AbobotulinumtoxinA Efficacy and Safety in Children With Equinus Foot Previously Treated With Botulinum Toxin. *Pediatric Neurology*. maio de 2018;82:44–9.
16. Oshima M, Deitiker P, Hastings-Ison T, Aoki KR, Graham HK, Atassi MZ. Antibody responses to botulinum neurotoxin type A of toxin-treated spastic equinus children with cerebral palsy: A randomized clinical trial comparing two injection schedules. *Journal of Neuroimmunology*. maio de 2017;306:31–9.

ATUALIZAÇÃO NO RASTREIO DE CROMOSOMOPATIAS

CHROMOSOMAL SCREENING UPDATE

Amanda H.da Silva¹; Marcus Jose do A. Vasconcelos²

1 Graduando em Medicina do UNIFESO-Centro Universitário Serra dos Órgãos. amandahottz94@gmail.com

2 Professor do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A ocorrência de anomalias cromossômicas durante a gestação, seja através de alterações na estrutura ou no número dos cromossomos, mesmo que não tenha uma incidência muito alta, representa um risco a mortalidade perinatal. Os testes de triagem pré-natal são uma importante ferramenta para uma assistência especializada e melhor evolução da gestação. **Objetivo:** Analisar os testes mais recentes utilizados com esta finalidade, procurando indicações, prós e contras dos mesmos. **Metodologia:** Revisão de literatura nos últimos dez anos nas principais plataformas de pesquisa, utilizando descritores: Conjugação genética; Pré-natal; Diagnóstico Perinatal. **Resultados:** A triagem pré-natal tradicional usa um exame de sangue e ultra-som para determinar o risco de um feto possuir certas anomalias cromossômicas. Recentemente, um novo método de rastreamento chamado teste pré-natal não invasivo foi introduzido. Através de um exame de sangue se verifica o DNA do feto encontrado no sangue da materno. Até o momento da redação desta revisão, este teste pré-natal não invasivo não está disponível na rede pública de saúde e é indicado na presença de fatores de risco para anomalias cromossômicas (por exemplo, gestantes com mais de 40 anos, aqueles que tiveram uma gravidez anterior com uma anomalia cromossômica, ou história familiar de cromossomopatias). **Conclusões:** Esta avaliação da tecnologia da saúde avalia o quão preciso e útil é o teste pré-natal não invasivo em detectar várias anomalias cromossômicas na população de risco médio ou geral e se financeiramente viável. Também explora as preferências e valores das pessoas grávidas, suas famílias e os pais de crianças afetadas pelas condições que os testes pré-natais não invasivos examinam.

Descritores: Conjugação genética; Pré-natal; Diagnóstico Perinatal

ABSTRACT

Background: The occurrence of chromosomal abnormalities during pregnancy, either through changes in the structure or in the number of chromosomes, even if it does not have a very high incidence, represents a risk for perinatal mortality. Prenatal screening tests are an important tool for specialized assistance and better evolution of pregnancy. **Aims:** To analyze the most recent tests used for this purpose, looking for indications, pros and cons of them. **Methods:** Literature review in the last ten years on the main research platforms, using descriptors: Genetic conjugation; Prenatal; Perinatal diagnosis. **Results:** Traditional prenatal screening uses a blood test and ultrasound to determine the risk of a fetus having certain chromosomal abnormalities. Recently, a new screening method called non-invasive prenatal testing was introduced. Through a blood test, the DNA of the fetus found in the mother's blood is verified. At the time of writing this review, this non-invasive prenatal test is not available in the public health system and is indicated in the presence of risk factors for chromosomal abnormalities (for example, pregnant women over 40, those who have had previous pregnancy with a chromosomal abnormality, or family history of chromosomal disorders). **Conclusions:** This health technology assessment assesses how accurate and useful non-invasive prenatal testing is in detecting various chromosomal abnormalities in the medium or general risk population and whether it is financially viable. It also explores the preferences and values of pregnant people, their families and the parents of children affected by the conditions that non-invasive prenatal tests examine.

Keywords: Genetic Conjugation; Perinatal Care; Prenatal diagnosis

INTRODUÇÃO

Os cuidados com a gravidez são projetados afim de tentar detectar possíveis complicações durante este período. Consequentemente, a intensidade da vigilância aumenta com a idade gestacional avançada, quando a maioria complicações são mais comuns. 1, 2 No entanto a evolução da Obstetrícia foi muito mais impactante, nas últimas duas décadas, no primeiro trimestre, principalmente quando falamos do diagnóstico da integridade morfológica e cromossômica fetal. Aqui estamos falando de consequências normalmente graves para o resto da vida do indivíduo.

A ultrassonografia (USG) obstétrica entre a 11ª e a 14ª semana de gestação, denominada USG morfológica de primeiro trimestre, além do rastreamento de anomalias cromossômicas, pode ser empregada para: confirmação ou determinação da idade gestacional; avaliação da anatomia fetal; diagnóstico de malformações; rastreamento de anormalidades estruturais maiores e de síndromes gênicas; definição do prognóstico da gravidez; diagnóstico e caracterização das gestações múltiplas; e rastreamento da pré-eclâmpsia e da restrição de crescimento intrauterino. 3

A visão clássica desta tecnologia está sendo cada vez mais desafiada pelos avanços da tecnologia. Primeiro porque várias complicações maternas e fetais que se tornam evidentes apenas mais tarde na gravidez, como pré-eclâmpsia ou restrição intrauterina de crescimento (CIUR), agora podem ser previstas com precisão no já no primeiro trimestre.

Em segundo lugar, porque cerca de metade de todos os defeitos fetais graves e a grande maioria das cromossomopatias são detectáveis entre 11a e 13a semanas de gestação. Além disso, novos algoritmos agora são usados para avaliar o risco destes tipos de complicações na gravidez. 1

Diante dessas novas descobertas, o foco muda do final da gravidez para o início dela, criando a imagem que a intensidade do pré-natal está “de cabeça para baixo”. Este conceito sugere uma “pirâmide invertida” como disse Nicolaidis 4.

Logo após a USG, há mais de 40 anos, a amniocentese foi introduzida como procedimento diagnóstico, apesar de invasivo, no segundo trimestre de gestação. Os resultados são disponíveis após 16a semana, tornando a interrupção da

gestação, em caso de resultado anormal, um evento estressante. 3-5

A amostra de vilosidades coriônicas (CVS) foi desenvolvida como uma alternativa ainda no primeiro trimestre. Em alguns países europeus, mais de 10% da população de gestantes é submetida a esse tipo de teste pré-natal invasivo. 5

Os anos seguintes caminharam com várias tentativas de encontrar uma forma de abordagem não invasiva precoce, que apresentasse alto poder diagnóstico pré-natal para as anomalias cromossômicas. 5 Kobayashi et al. apresentaram publicações correlacionando o achado ultrassonográfico isolado de cisto de cordão umbilical com anomalias fetais. Segundo a literatura médica, as implicações clínicas do achado ultrassonográfico de cisto de cordão nos 2º e 3º trimestres estão bem estabelecidas, entretanto, quando no 1º trimestre, o significado ainda era controverso. 6

Por outro lado, a combinação da ultrassonografia e marcadores bioquímicos mudaram o paradigma da triagem pré-natal para a síndrome de Down e outras trissomias. A avaliação de risco pode estar disponível a partir de dez semanas de gestação. 3

A principal indicação para o rastreio de cromossomopatias é a idade materna avançada, geralmente definida a partir de 35 anos. Em muitos países, essa indicação foi substituída por uma avaliação rotineira de risco para síndrome de Down que inclui além da idade materna, a associação a achados de ultrassom e marcadores bioquímicos. Apenas a idade materna teve um desempenho ruim como critério de seleção para testes diagnósticos invasivos, cerca de 30% dos fetos com síndrome de Down foram detectados após amniocentese ou CVS. 5

Avaliação de risco no primeiro trimestre usando o teste duplo (proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A), gonadotrofina coriônica beta-humana livre (betahCG), espessura da translucência nucal em combinação com a idade demonstrou ser muito eficiente, dando uma taxa de detecção de 90 para uma taxa de falso-positivo de 5%. 15

A avaliação de risco está em constante evolução e novos marcadores, como medida do osso nasal, ducto venoso, regurgitação tricúspide, fator de crescimento placentário, são investigadas e podem ser incorporadas ao algoritmo de triagem pré-natal. Outras indicações incluem uma gravidez anterior com

uma anormalidade cromossômica, um pai portador de anormalidade ou portador de uma doença autossômica recessiva e identificação de uma anormalidade fetal estrutural por ultrassom.¹⁵

Em gestações múltiplas, o risco de ter pelo menos uma feto com anormalidade cromossômica é maior do que em gestações únicas demães de mesma idade. Isso fala a favor da opção pelo CVS como procedimento invasivo de escolha em gestações gemelares.⁵

OBJETIVOS:

PRIMÁRIO

Realizar uma revisão na literatura da prope-dêutica obstétrica vigente para o diagnóstico precoce das aneuploidias e malformações fe-tais.

SECUNDÁRIOS

Propor um protocolo mínimo para aplicar em gestantes de baixo e alto risco.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho tem como meto-dologia uma revisão da bibliografia, para tal fo-ram utilizados bases de dados específicas como PubMed e SciELO, procurando artigos publica-dos na última década sobre os métodos diagnós-ticos de trissomias e malformações no primeiro trimestre da gestação. Nos principais sistemas de busca usou-se os seguintes descritores: Ge-neticsConjugation; Perinatal Care; Prenatal di-agnosis. Após leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados, 25 trabalhos foram seleci-onados com a finalidade responder os objetivos previamente estabelecidos nessa pesquisa.

RESULTADOS

A preocupação com o diagnóstico das mal-formações durante o pré-natal, começou com o aprimoramento do método ultrassonográfico. Inicialmente comparavam-se os achados de imagem com o fenótipo após o nascimento. Sagi-Dain et al. realizaram análises cromossô-micas pós-parto realizadas em vários hospitais de Israel entre janeiro de 2013 e setembro de 2017.⁷

A taxa de achados anormais de microarran-jos cromossômicos foi comparada com uma po-pulação controle descrita anteriormente de

15.225 gestações com achados ultrassonográfi-cos normais. Foram detectadas aberrações em 272 das 5.750 gestações (4,7%): 115 (2%) de-tectável por cariótipo e 157 (2,7%) pelo método submicroscópico.

O número de cópia detectado com mais fre-quência foram deleções 22q11.21 (0,4%). Có-pias específicas de variantes detectadas nas ges-tações com achados ultrassonográficos anor-mais foram até 20 vezes mais prevalentes em comparação com as gestações de baixo risco.

Algumas variantes foram associadas a fenó-tipos específicos (por exemplo, microdeleções 22q11.21 com doenças cardiovasculares emi-crodeleções 17q12 com defeitos genituriná-rios). Os resultados da análise de microarranjos são duas vezes maiores em gestações com vá-rias alterações anormais nos achados ultrasso-nográficos.

O passo seguinte foi a evolução para a am-niocentese precoce e a biópsia de vilos corial. A taxa de aborto relacionada ao procedimento é de 0,5–1,0% para estes procedimentos. A bióp-sia não deve ser realizada antes de dez semanas devido a risco de defeitos na redução de mem-bros, e a amniocentese antes 15 semanas pro-porciona um aumento da taxa de aborto e mais talipes equinovarus nos recém-nascidos. Opera-dores experientes podem ter uma maior taxa de sucesso e com isso uma menor taxa de compli-cações. O número decrescente de procedimen-tos invasivos pré-natais após a introdução dos novos algoritmos de primeiro trimestre, está di-retamente ligado a qualidade do desempenho dos operadores.⁵

Quando abordamos a gestação gemelar a taxa de perda espontânea é maior e está associa-da com a corionicidade. Nenhum estudo pros-pectivo randomizado foi realizado em ges-tações gemelares para avaliar a perda gestacional associada a um procedimento invasivo, e os da-dos publicados revelam poucas séries de paci-entes. Vários estudos de corte compararam ta-xas de aborto pós-procedimento em gestações gemelares após amniocentese ou vilos corial: após amniocentese (2,7%) em comparação com gestações únicas (0,6%).⁵

Quando observamos a biópsia de vilos corial a taxa geral de perda da gravidez em gestações gemelares foi comparável ao da amniocentese (3,2% para 2,9% na amniocentese). Um aumento do risco de perder pelo menos um feto era, no entanto, encontrado no grupo da

amniocentese (9,3 vs. 4,9%). Pode-se concluir que, nas gestações gemelares, a taxa perda fetal após amniocentese ou vilo corial foi maior do que nas gestações únicas.⁵

Uma nova abordagem diagnóstica no pré-natal das trissomias foi testada através da avaliação do ducto venoso (DV) pela ultrassonografia doppler. Ge et al. mostraram que resultados de diferentes estudos têm sido amplamente inconsistentes.⁸

Em seu estudo objetivaram investigar a relação entre DV e as 3 principais aneuploidias fetais por uma metanálise sistemática: trissomia 21 (T21), trissomia 18 (T18) e trissomia 13 (T13). Os dados da relação DV-T21 /T18 /T13 foram extraídos de 9, 7 e 6 estudos anteriores, respectivamente, incluindo 31.053, 28.092 e 26.721 grávidas em todo o mundo. Quatro fatores influentes em potencial foram estudados usando um modelo de regressão linear múltipla (RML), incluindo idade materna, idade dos dados, tamanho da amostra e região da população.

A insonação do DV estava significativamente relacionada a T21, T18 e T13 (Odds Ratio = 3,44, 3,89 e 3,46; valor de $P < 0,1$). Os autores mostraram que os resultados sugeriam fatores influentes significativos poderiam incluir a região da população (valor de $P < 0,0021$), mas não o tamanho da amostra, a idade dos dados e idade materna (valor $p < 0,078$). Concluíram então que a integração da DV poderia ajudar na detecção de trissomia, mas a precisão e a validade podem variar dependendo da populações, que precisam ser estudadas individualizadas.

Para evitar este índice de perdas provocadas pelo procedimentos invasivos, algumas abordagens não invasivas, a princípio isoladas, começaram a aparecer na literatura. Um delas foi a insonação do ducto venoso utilizado o modo doppler da ultrassonografia.

O método (DV) tem sido sugerido como biomarcador para a triagem precoce das trissomias. No entanto, resultados de diferentes estudos têm sido amplamente inconsistentes. Ge et al. ⁽⁹⁾ publicaram estudo com objetivo investigar a relação entre DV e as 3 principais aneuploidias fetais através metanálise sistemática: trissomia 21 (T21), trissomia 18 (T18) e trissomia 13 (T13).

Os dados da relação DV-T21 / T18 / T13 foram extraídos de 9, 7 e 6 estudos anteriores,

respectivamente, incluindo 31.053, 28.092 e 26.721 mulheres grávidas em todo o mundo. Quatro fatores influentes em potencial foram estudados usando um modelo de regressão linear múltipla (RML), incluindo idade materna, idade dos dados, tamanho da amostra e região da população.

Os resultados mostraram que a DV estava significativamente relacionada a T21, T18 e T13 (LOR = 3,44, 3,89 e 3,46; valor de $P < 0,1$). Também sugeriram que fatores significativos para a região da população (valor de $P < 0,0021$), mas não para o tamanho da amostra, a idade dos dados e idade materna (valor $P < 0,078$).

Uma nova ideia partindo de Londres criou um novo algoritmo não invasivo para a detecção precoce das anomalias gênicas. Santorum et al. a partir do grupo chefiado pelo importante perinatalista Kipros Nicolaides, começaram o modelo preocupados com as trissomias 21, 18 e 13.¹⁰

Este foi um estudo prospectivo de validação da avaliação de um combinação de idade materna, translucência nucal fetal, frequência cardíaca fetal e gonadotrofina (β -hCG) no soro e proteína A (PAPP-A) no plasma.¹¹ Foram colhidas amostras da 11^a semana a 13^a semana e 6 dias de gestação em 108 982 gestações únicas. Na população estudada, houve 108 112 (99,2%) casos com cariótipo fetal normal ou nascimento de recém-nascido fenotipicamente normal e 870 (0,8%) casos com cariótipo anormal, incluindo trissomia 21 (n = 432), trissomia 18 (n = 166), trissomia 13 (n = 56), monossomia X (n = 63), triploidia (n = 35) ou outra aneuploidia (n = 118). Os autores afirmaram que em um estudo prospectivo de validação, no primeiro trimestre, o teste combinado detectou 90%, 97% e 92% dos trissomias 21, 18 e 13, respectivamente, bem como > 95% dos casos de monossomia X e triploidias, além de > 50% de outras anomalias cromossômicas.¹²

A ideia foi compartilhada por vários autores nos anos seguintes. Kagan et al. em pesquisa nos bancos de dados Medline e Embase realizaram uma revisão detalhada da literatura para avaliar os testes de triagem disponíveis e seu respectivo desempenho.¹¹

Os resultados mostraram que a triagem combinada para trissomia 21 com base em idade materna, translucência nucal e os marcadores séricos beta hCG livre e PAPP-A

resulta em uma taxa de detecção de cerca de 90% comum falso positivo de 3 a 5%.¹² Com a adição de mais marcadores ultrassonográficos, a taxa de falsos positivos pode ser reduzida a metade.^{11,12}

Alguns outros países publicaram artigos com a utilização do novo algoritmo do projeto para trissomias de Londres usando uma combinação de idade, translucência nucal fetal (TN) e pesquisa no soro materno da β -hCG e da PAPP-A. Entre 2002 e 2007, Lüthgens et al. apresentaram estudo com a mensuração da TN, prospectivamente, em 39004 gestações como triagem de primeiro trimestre na Alemanha.¹²

Após exclusões, 38751 gestações únicas foram incluídos no estudo, com 109 (0,3%) casos de trissomia 21. Apenas 35% das medidas de TN de euplóides estavam acima da mediana e 25% estavam abaixo do percentil 5 do programa ingles. Para ultrassonografistas qualificados de acordo com o nível II ou III do sistema alemão de utilização do método, a mediana da TN de fetos com trissomia 21 estava 0,9 mm acima da mediana dos ingleses e apenas 0,5 mm acima da mediana para todos os outros sonógrafos.^{12,13}

Apesar do desempenho limitado da mensuração da TN, a detecção geral da taxa de trissomia do 21 foi de 90,8% quando combinada com a idade materna, PAPP-A e β -hCG livre. A taxa geral de falsos positivos foi de 6,5% com um valor de corte de 1: 300. Portanto os estudiosos alemães aceitaram a utilização da proposta inglesa na detecção da trissomia 21.¹²

Os testes genômicos avançaram, e utilizando a tecnologia de sequenciamento da próxima geração pode ser realizado diretamente em amostras fetais obtidas por amniocentese ou amostragem de vilosidades coriônicas. O teste genético padrão atual inclui cariótipo e análise de microarranjos cromossômicos. Relatórios de casos limitados e séries de casos sobre o uso do sequenciamento no pré-natal estão disponíveis e mais estudos estão descobrindo que o sequenciamento total do genoma (*Whole Exome Sequencing* -WES) pode identificar etiologias moleculares em fetos com múltiplas anomalias que não receberiam diagnóstico com teste genético padrão.¹¹

Outros testes sob investigação fazem uso da transcriptômica e epigenômica para esclarecer os distúrbios multifatoriais e entender melhor a

interação da genética e as exposições ambientais e, por exemplo, por que os fetos de mulheres com diabetes mal controlado têm maior risco de anomalias congênitas. No entanto, esses testes estão atualmente sob investigação e não estão disponíveis para previsão ou uso clínico.^{11,12}

A triagem de DNA sem células (cfDNA) é uma tecnologia pré-natal emergente disponível em 90 países.¹² Apesar de sua rápida difusão global, existe uma lacuna no conhecimento sobre sua implementação fora da América do Norte e Europa, principalmente em países de baixa renda. Para discutir, um grupo de pesquisadores organizou um workshop comparativo internacional para explorar as implicações éticas e sociais da expansão global da triagem cfDNA.¹³

Descobriram oito premissas principais que surgiram das discussões para ilustrar como as discussões bioéticas e as estruturas normativas que originam e refletem as prioridades éticas da América do Norte e da Europa podem ser enriquecidas atendendo à importância do contexto local. A utilidade e as implicações éticas da triagem do cfDNA são altamente variáveis e dependem dos sistemas de saúde locais, contextos e necessidades culturais, econômicas e sócio-políticas. Concluíram por uma compreensão mais sutil, dinâmica e contextual que a disseminação internacional da triagem cfDNA, evocará diversos desafios em diferentes contextos.¹⁴

A triagem pelo sangue materno do cfDNA para aneuploidia, introduzida em 2011, possui alta sensibilidade e especificidade para trissomias comuns e foi rapidamente integrada à prática clínica.^{13,14}

A triagem do cfDNA para distúrbios mendelianos de um único gene está apenas se tornando disponível clinicamente e, embora dados clínicos prospectivos ainda não estejam disponíveis, uma prova de princípio foi publicada sobre a possibilidade de detectar distúrbios de um único gene de forma não invasiva.¹¹⁻¹³

As complexidades tecnológicas, o custo e a necessidade de amostras de validação para desordens raras retardaram o desenvolvimento do uso do cfDNA para desordens de um único gene.¹¹ Atualmente, esses testes são limitados pelo custo, baixa sensibilidade e especificidade e a necessidade para teste diagnóstico

confirmatório. Assim, o papel do uso da triagem do cfDNA para desordens de um único gene ainda não está claro. No entanto, uma ampla aplicação populacional para testes direcionados ou para triagem universal usando cfDNA teria vantagem mínima sobre os testes de diagnóstico, devido à taxa de perda extremamente baixa de amniocentese e amostragem de vilosidades coriônicas.¹¹

Os avanços moleculares nos colocaram diante do teste pré-natal não invasivo (NIPT–*Non-Invasive Prenatal Testing*) que é uma triagem baseada em tecnologia que analisa o DNA, desde 1997, do feto-placentário presente no sangue materno.^{15,16} O NIPT foi lançado pela primeira vez em Hong Kong em agosto de 2011 e logo depois foi introduzido comercialmente nos EUA em outubro de 2011.¹⁵

O NIPT disponível comercialmente identifica as mais frequentes aneuploidias cromossômicas observadas, incluindo síndrome de Down (trisomia 21), Edward (trisomia 18), síndrome de Patau (trisomia 13) e aneuploidias cromossômicas sexuais comuns como a síndrome de Turner (X) e Klinefelter (XXY). O NIPT não é um teste diagnóstico, mas sua alta sensibilidade (taxa positiva verdadeira) e especificidade (verdadeira taxa negativa) tornam-o uma alternativa atraente substitutiva as abordagens pelo ultrassom e testes sanguíneos.¹⁵⁻¹⁷

O Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE–*The National Institute for Clinical Excellence*) na Inglaterra, recomendou o NIPT como uma opção econômica para orientar profilaxia pré-natal, já que o custo total dos testes é de £ 24.¹⁷ Entretanto no Brasil o custo desse mesmo exame em sua forma mais simples (sem pesquisa de outros risco de aneuploidias) custa por volta de 1.885,00 reais na rede privada.

A partir de 2014, testes estão disponíveis comercialmente para anormalidades nos cromossomos 1p, 5p, 15q, 22q, 11q, 8q e 4p.40,41. A especificidade e sensibilidade desses testes, no entanto, ainda não foram totalmente validados.¹⁷

O desempenho clínico do NIPT é relatado 99% sensível à trissomia 21, com resultado positivo valores preditivos variando de 45% a 99%, 4,9–12 que mesmo na faixa mais baixa é 10 vezes melhor que a triagem pré-

natal atual.¹⁸ A baixataxa de falsos positivos (1-3%) é uma das maiores vantagens anunciadas do NIPT. Na prática, issopotencialmente poderia levar a uma redução significativa em testes falso-positivos e a necessidade de procedimentos invasivos diagnóstico.¹⁸

Como o DNA feto-placentário está presente já no início da gravidez, o NIPT pode ser realizado a partir de dez semanas de idade gestacional ou até mais cedo. Os fragmentos de DNA que circulam livremente permanecem na circulação materna por apenas horas ou, no máximo um ou dois dias após cada gravidez.¹⁵

O obstáculo técnico para NIPT, está vinculado ao índice de massa corporal materno (IMC), pois o DNA feto-placentário é "diluído" devido ao maior volume circulatório.¹⁸

Mais modernamente as técnicas não invasivas através da coleta do sangue materno evoluíram para a análise cromossômica de microarranjos, considerada o padrão-ouro para detecção da variante do número de cópias (CNV–*Copy Number Variation*) no diagnóstico pré e pós-natal.¹⁹

Uma análise de CNV em todo o genoma de um grupo multicêntrico de 570 pacientes constituído de 198 abortos, 37 natimortos, 149 pré-natais, e 186 amostras pós-natais foram testadas. Além de 119 indivíduos com aneuploidias, 103 CNVs foram identificados em 82 amostras, com rendimentos diagnósticos de 53,2% (intervalo de confiança de 95%: 45,8, 60,5), 14,7% (5,0, 31,1), 28,5% (21,1, 36,6) e 30,1% (23,6, 37,3) em cada grupo, respectivamente. O mosaïcismo foi observado em um nível tão baixo como 25%.^{18,19}

O que nunca podemos nos esquecer é o fato que antes que novos testes sejam oferecidos, ensaios de validação em larga escala devem ser realizados, seguidos de publicações revisadas, com a demonstração de alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo.¹⁸

Os testes atualmente disponíveis para anormalidades cromossômicas sexuais e síndromes de microdeleção usando DNA sem células não foram submetidos a estudos em larga escala e o valor preditivo positivo desses testes é baixo. À medida que as condições testadas se tornam mais raras, grandes estudos de validação clínica se tornam menos viáveis.^{17,19}

A triagem e os testes pré-natais não invasivos se expandirão inevitavelmente; isso será impulsionado em parte por empresas com fins lucrativos. Os clientes devem monitorar sistematicamente as diretrizes da sociedade e rastrear quais testes são solicitados, bem como os resultados dos testes, especialmente os custos dos testes de acompanhamento devido a resultados falsos positivos.¹⁸⁻²⁰

As sociedades profissionais e acadêmicas devem fazer todos os esforços para reunir e analisar sistematicamente os dados para fornecer a orientação ideal para uma introdução de novos testes. Além disso, as sociedades profissionais devem trabalhar juntas e publicar declarações conjuntas mostrando consenso, em vez de declarações conflitantes separadas sobre as melhores práticas.²⁰

DISCUSSÃO

Em nosso meio as pesquisas avançaram no diagnóstico precoce e não invasivo. Vários artigos, com séries prospectivas que utilizaram a combinação de exames, começaram a ser publicados em nossa literatura específica.

Um exemplo é trabalho de Drummond et al. com estudo envolvendo gestantes com feto único, referidas ao setor de medicina fetal para a realização do teste de rastreamento do primeiro trimestre da gestação pela combinação da idade materna, a medida da translucência nucal e dois marcadores bioquímicos do soro materno: free β -hCG e PAPP-A. Para avaliar o desempenho do teste foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e as taxas de falso positivo, considerando como risco elevado valores superiores a 1:300.²¹

Foram incluídas 456 gestantes submetidas ao teste. A idade materna avançada, acima de 35 anos, ocorreu em 36,2% dos casos. A incidência de cromossomopatia na população estudada foi de 2,2%. Vinte e uma das gestantes (4,6%) apresentou risco elevado ao teste (superior a 1:300). Usando-se este ponto de corte, a sensibilidade do teste foi de 70% para as cromossomopatias em geral e 83,3% para os casos de trissomia do cromossomo 21, com taxa de falso positivo de 3,1%.²¹

Os autores concluíram que o rastreamento combinado do primeiro trimestre foi eficaz na

detecção das anomalias cromossômicas, principalmente em relação aos casos de trissomia 21, com baixas taxas de falso positivo.²¹⁻²²

Uma comparação entre o algoritmo proposto pelo grupo inglês e a amostra de sangue materno para detecção de células fetais precisava ser feita. Wald et al. assim o fizeram, e com pacientes de cinco hospitais no Reino Unido, reuniram 22 812 pacientes que realizaram o teste combinado para triagem pré-natal de trissomias 21 (T21), 18 (T18) e 13 (T13) como parte do serviço destes hospitais. Aquelas com risco de ter uma alteração no teste foram refletidas para um teste de sequenciamento de DNA em plasma armazenado da amostra de sangue original, evitando assim nova visita.²²

Os resultados mostraram que 2.480 (10,9%) foram encaminhadas ao teste de DNA; 101/106 detectados (69/73 T21, 24/25 T18 e 8/8 T13), comprovando uma detecção de 95% (intervalo de confiança de 95% 89-98%) com quatro falsos positivos (0,02%, intervalo de confiança de 95% 0,00-0,05%). As chances de ser dado um resultado positivo foram 25:1. Dos 105 positivos para cromossomopatia 21 (87%) tiveram um teste diagnóstico invasivo. A triagem evitou até 530 testes de diagnóstico invasivos em comparação com o uso do teste combinado.²²

No algoritmo desenvolvido pelo FetalFundação de Medicina Fetal (FMF) da Alemanha, criada para avaliar os achados de alterações cromossômicas na rotina do primeiro trimestre, abordou a preocupação com a taxa de falso-positivo (TFP) determinada para todo o grupo de estudo sem estratificação pelo peso materno.²¹⁻²³

Com base nos dados recebidos foi capaz de identificar um aumento na TFP para o peso pacientes, principalmente para pacientes com pesos corporais extremamente altos. O objetivo deste estudo foi demonstrar que a variabilidade da TFP pode ser reduzida através do ajuste das concentrações de β -HCG e PAPP-A maternos por meio de uma função de regressão não linear modelando a dependência desses valores no peso materno.²³

O banco de dados usado disponibilizou 546 gestações resultantes no nascimento de uma criança sem anomalias cromossômicas, enquanto o grupo com resultados positivos apresentando 500 casos de trissomia 21 e 159 de trissomias 13 ou 18. Usando este modelo, os resultados encontrados relacionaram um peso

corporal materno médio de 68,2 kg, com uma incidência significativa de alterações cromossômicas.²³

Estudos de custo-benefício e satisfação do paciente são urgentemente necessários, com subanálise para mulheres de alto risco e obesas, bem como gestações múltiplas.²³

Ainda nesse artigo vale a pena reforçar qual a melhor forma de abordagem da paciente para o aconselhamento para a realização dos testes pré-natais para a detecção de anomalias congênitas. Rink & Kuller em 2017 propuseram o seguinte protocolo básico:²⁴

- **Enfatize que o teste é opcional;**
- **Forneça uma análise de risco individualizado baseado na história familiar, saúde materna ou exposições ambientais;**
- **Esclareça a diferença entre os testes de triagem e diagnóstico;**
- **Analise as características clínicas e a variabilidade das condições para as quais teste pode estar disponível;**
- **Descreva os princípios básicos da metodologia e da tecnologia;**
- **Descreva o desempenho da sensibilidade / especificidade, valor preditivo positivo / negativo, risco / benefício;**
- **Resultado negativo do rastreio não garante criança saudável;**
- **Resultado positivo na triagem de alto risco não significa fetos definitivamente afetado;**
- **Discutir custos;**
- **Explique o potencial para informações antecipadas, variante de significado incerto, descoberta incidental;**
- **Se disponibilize comentários e opiniões, garantindo confidencialidade.**

Para terminar este trabalho, deixamos uma reflexão de Fredrik Svenaeus em 2018, que nos faz pensar nos aspectos filosóficos que apareceram com o avanço do diagnóstico pré-natal.²⁵

“Investigo as maneiras pelas quais fenomenologia poderia guiar nossos pontos de vista sobre os direitos e/ou erros do abortamento. Que eu saiba, pouquíssimos fenomenólogos direcionaram sua atenção para esse problema, embora alguns tenham se esforçado para entender e articular os temas fortemente relacionados à gravidez e nascimento, mais frequentemente no contexto da filosofia feminista.

Após a introdução do contemporâneo debate ético e político sobre o aborto, eu introduzo a fenomenológico contexto da medicina e da maneira como os fenomenologistas entenderam como o corpo humano deve ser vivido e experimentado pelo seu dono. Eu então volto para a questão da gravidez discuto como o embrião ou feto pode aparecer para nós, particularmente da perspectiva da mulher grávida.

A maneira como a tecnologia médica mudou a experiência de gravidez - também para a mulher grávida quanto ao pai e / ou outros parentes próximos - é discutido, particularmente a implementação do ultrassom obstétrico precoce de triagem e exames de sangue para a síndrome de Down e outros defeitos médicos. Concluo meu pensamento sugerindo que a fenomenologia pode nos ajudar a negociar um tempo superior-limite para o aborto legal e, também, fornecer maneiras de determinarem quais casos estes devem ser encarados como boas razões para realizar um aborto.”

CONCLUSÕES

A avaliação no primeiro trimestre da anatomia fetal é altamente viável e algumas anomalias podem ser detectadas com confiança entre 11 e 14 semanas de gestação.

Numa era de aumento do diagnóstico pré-natal não invasivo (testes genéticos), a ultrassonografia precoce é necessária para selecionar as mulheres que não se beneficiarão dos testes invasivos.

O ultrassom precoce também detectará defeitos não genéticos e defeitos associados a anomalias genéticas que não sejam trissomias comuns. Portanto, o ultrassom do primeiro trimestre não deve ser descartado.

Deve-se tomar cuidado para diminuir o número de falsos positivos e falsos negativos do primeiro trimestre. Em muitos casos, com descobertas sutis, ultrassonografias de acompanhamento no segundo trimestre são necessários para determinar com precisão a extensão da doença.

Estudos de custo-benefício e satisfação do paciente são urgentemente necessários para avaliar esta abordagem, com subanálise para mulheres de alto risco e obesas, bem como gestações múltiplas.

REFERÊNCIAS

1. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; Disponível em: DOI 10.1007/s00404-017-4459-9.
2. Miegheem TV, Hindryckx, Calsteren KV. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015, 27:143–150.
3. Peralta CFA, Barini R. Ultrassonografia obstétrica entre a 11^a e a 14^a semanas: além do rastreamento de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(1):49-57.
4. Nicolaidis KH (2011) A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11–13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*. 2011; 31:3–6.
5. Tabor A, Alfirevic Z. Update on Procedure-Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2010; 27:1–7.
6. Kobayashi S, Santos JFL, Fernandes VM, Chammas MC, Cerri GG. Correlação entre o achado ultra-sonográfico isolado de cisto de cordão umbilical e anomalias fetais. *Radiol Bras*. 2008; 41(3):159–162.
7. Sagi-Dain L, Maya I, Reches A, Frumkin A, Grinshpun-Cohen J, Shalata R. Chromosomal Microarray Analysis Results From Pregnancies With Various Ultrasonographic Anomalies. *ObstetGynecol* 2018; 132:1368–75.
8. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98:12-18.
9. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(12):1-6.
10. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaidis KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:714–720.
11. Vora NL, Wapner RJ. Introducing new and emerging genetic tests into prenatal care. *emin Perinatol*. 2018; 42(5): 283–286.
12. Lüthgens K, Abele H, Alkier R, Hoopmann M, Kagan KO. Cross-Validation of the First Trimester Screening Algorithm of the FMF London on 38700 Pregnancies in Germany. *Ultraschall in Med*. 2011; 32:367–372.
13. Ma J, Wang Y, Wang Y, Xu C, Zhou A, Xu Z et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation-based sequencing as non-invasive prenatal test for trisomy at a central laboratory. *Ultrasound ObstetGynecol* 2017; 50: 49–57.
14. Mozersky J, Ravitsky V, Michie M, Chandrasekharan S, Allyse M. Towards an ethically sensitive implementation of non invasive prenatal screening in the global context. *Hastings Cent Rep*. 2017; 47(2):41–49.
15. Filoche S, Lawton B, Beard A, Dowell A, Stone P. New screen on the block: non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities. *J Prim Health Care* 2017; (9)4:248–253.
16. Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ. Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenatal Diagnosis* 2015; 35: 972–979.
17. National Institute for Health and Care Excellence. High through put non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. NICE; 2016. [cited 2017 July] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/chapter/1-Recommendations>.
18. Farrell RM, Agatista PK, Mercer MB, et al. The use of noninvasive prenatal testing in obstetric care: educational resources, practice patterns, and barriers reported by a national sample of clinicians. *PrenatDiagn*. 2016; 36:499–506.
19. Dong Z, Zhang J, Hu P, Chen H, JIN Jin M, Tian Q et al. Low-pass whole-genome sequencing in clinical cytogenetics: a validated approach. *Genet Med*. 2016; 18(9):940-8.
20. Vora NL, Wapner RJ. Introducing new and emerging genetic tests into prenatal care. *Semin Perinatol*. 2018; 42(5):283–286.
21. Drumond CL, Oliveira RCS, Bussamara LCS, Manguiera CLP, Cordioli E, Aoki. Análise do rastreamento combinado no primeiro trimestre da gestação para detecção de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(6):288-94.
22. Wald NJ, Huttly WJ, Bestwick JP, Old R, Morris J, Cheng R et al. Prenatal reflex DNA screening for trisomies 21, 18, and 13. *Genetics Med*. 2018; 20(8):825-30.
23. Merz E, Thode C, Elben B, Faber R, Hackelber J, Huesgen G et al. Individualized Correction for Maternal Weight in Calculating the Risk of Chromosomal Abnormalities with First-Trimester Screening Data. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 33–39
24. Rink BD, Kuller JA. What are the required

componentes of pre- and post-test
counseling? *Seminars Perinatol.* 2018; Available
at: www.sciencedirect.com.

25. Svenaeusi F. Phenomenology of pregnancy
and the ethics of abortion. *Med Health Care and
Philos.* 2018; 21:77–87.

COVID-19 E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

COVID-19 AND PULMONARY EMBOLISM

Bruno Alexandre L. Rodrigues¹; Carlos P. Nunes²

¹Aluno da graduação de Medicina, do décimo primeiro período da UNIFESO

²Professor Titular da Faculdade de Medicina da UNIFESO

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, foi constatada uma elevação do número de casos de pneumonia causada por um novo coronavírus identificado como B-coronavírus, que teria o potencial de causar complicações como tromboembolismo pulmonar. **Objetivo:** O presente relatório tem como finalidade, por meio de uma revisão literária, relatar um pouco mais acerca do tromboembolismo pulmonar em pacientes infectados pelo COVID-19. **Métodos:** Foram utilizados 16 artigos para realização deste trabalho, e todos relatam sobre tromboembolismo pulmonar e COVID-19, trazendo informações através de relatos de caso, revisão literária e estudos prospectivos. **Conclusões:** Após leitura dos artigos foi possível relacionar o evento tromboembolismo pulmonar e COVID-19 pela coagulopatia causada pelo vírus quando este adentra o organismo havendo liberação de citocinas inflamatórias que atuam na cascata de coagulação destes pacientes.

Descritores: Infecções por Coronavirus, embolismo pulmonar, tromboembolismo

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, a number of cases of pneumonia caused by a new coronavirus identified as B-coronavirus were found, which would potentially cause complications such as pulmonary thromboembolism. **Objective:** This research aims, through a literary review, to report more about COVID-19 and pulmonary embolism. **Methods:** Sixteen studies were used to carry out this work, and all of them report about COVID-19 and pulmonary embolism, bringing accurate and reliable information through case reports, literary reviews and prospective studies. **Conclusion:** After reading the articles, it was possible to relate the event of pulmonary thromboembolism and COVID-19 due to coagulopathy caused by the virus when it infects an organism that releases inflammatory cytokines that act in the coagulation cascade of patients.

Keywords: *Coronavirus Infection, pulmonary embolism, thromboembolism*

INTRODUÇÃO

Recentemente, casos de pneumonia tiveram uma elevação expressiva na Ásia. O responsável por esse aumento foi identificado como um novo coronavírus, B-coronavírus, em dezembro de 2019. Estes casos estavam interligados com o mercado local de peixes e alimentos marinhos, sendo o primeiro descrito em Wuhan, na China. Em fevereiro, cientistas da Organização Mundial de Saúde decidiram nomear a doença como doença do coronavírus 2019 enquanto o grupo de estudos decidiu nomeá-la como SARS-CoV-2.¹

Estudos genéticos revelaram que o vírus poderia ter sua origem a partir da transmissão através de morcegos. Além disso, foi evidenciado que animais comercializados no mercado local de peixes, como pangolins e tartarugas,

possuíam material genético semelhante aos morcegos, o que levou a acreditar que o consumo destes animais possa ter sido o gatilho inicial para a infecção em humanos. Esta ocorreria humano-humano após o contato com indivíduos infectados pelo vírus, sintomáticos ou assintomáticos, o que provocou a disseminação para profissionais de saúde e trabalhadores comuns.¹

Os coronavírus são responsáveis por causar sintomas respiratórios, comoresfriados comuns, e possuem baixa patogenicidade. Estes são classificados em quatro gêneros, sendo eles: alfa, beta, gama e delta. Os gêneros alfa e beta infectam mamíferos, enquanto os tipos gama e delta, pássaros. Existem ainda outros tipos, como SARS-CoV e MERS-CoV, já conhecidos por produzirem infecções potencialmente fatais e graves do trato respiratório.¹

O SARS-CoV-2 é um B-coronavírus de RNA positivo, envelopado, capaz de utilizar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para infectar humanos. A ECA2 é uma enzima encontrada no trato respiratório inferior, responsável pela infecção humano-humano. Após utilizar os receptores celulares da ECA2, o vírus se funde às células, assim o RNA é inserido e se replica dentro do organismo.¹

Como uma doença respiratória, COVID-19 é primariamente transmitido através de secreções respiratórias e do contato direto. Porém, estudos com swab fecal e sanguíneo evidenciaram a presença do vírus, o que sugere outras formas de transmissão, já que a ECA2 está presente nos enterócitos intestinais.¹

Os sintomas mais comuns da doença são relativamente parecidos com os da síndrome gripal como tosse, febre e fadiga, mas outros sintomas podem ser encontrados com menos frequência como diarreia e vômitos. Em exames laboratoriais pode encontrar-se leucopenia e linfopenia e, em estados mais graves, aumento da ureia, creatinina, D-dímero e até mesmo elevação de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-10 e IL-11.^{1,2}

Um dos achados em pacientes com COVID-19 é a trombose, visto que é uma doença que libera diversas citocinas inflamatórias, portanto propicia a formação de trombos que impactam especialmente em locais como o pulmão, levando à piora clínica e hipóxia.²

O método diagnóstico padrão-ouro é a detecção do ácido nucléico por swab nasal e de orofaringe; ou por amostras do trato respiratório através de reação de cadeia da polimerase (PCR) que posteriormente é confirmada por sequenciamento.¹

O prognóstico é favorável na maior parte dos casos, entretanto, muitos pacientes evoluem para condições críticas, principalmente idosos e aqueles que possuem comorbidades. Esta doença tende a progredir rapidamente nestes pacientes, principalmente naqueles com 65 anos ou mais. As complicações descritas são a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), arritmia, choque, injúria renal aguda (IRA), lesão cardíaca aguda, disfunção hepática e infecções secundárias. Estudos demonstraram que idosos do sexo masculino com comorbidades e SARA têm elevada taxa de mortalidade.¹

OBJETIVO

Primário: Discutir a relação do tromboembolismo pulmonar e COVID-19

Secundário: Discutir o uso da terapia anti-coagulante em pacientes COVID-19

MÉTODOS

Foram pesquisados os descritores “*Coronavirus infections*” e “*Pulmonary embolism*” no PubMed, com 45 resultados obtidos. Destes, foram escolhidos 7, com base na leitura e análise do conteúdo. Também foram utilizados descritores “*Coronavirus infections*” e “*Pulmonary embolism*” em diversos bancos de dados, como Cochrane, BioMedCentral, EBSCOhost e Lillacs, obtendo-se diversos artigos relacionados com o tema em questão, mas que não foram selecionados para o trabalho após leitura e análise do conteúdo dos artigos. Assim, foi avaliado o grau de classificação das revistas em que houve a publicação escolhendo as mais bem colocadas, a data de publicação buscando sempre os mais recentes, além disso, foi observado se atendiam ao tema proposto.

Foi acrescentado manualmente a essa busca, os relatórios “*the origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status*”, “*Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment*”, “*Pulmonary embolism: an update*”, “*Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy*”, “*Pulmonary embolism in cases of COVID-19*”, “*Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*”, “*Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography*”, “*Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19*” e “*Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*” devidamente listado nas referências bibliográficas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Virchow descreveu o primeiro embolismo pulmonar nos anos de 1800 e esta era uma doença raramente diagnosticada antes da morte. O

embolismo pulmonar é causa importante de instabilidade hemodinâmica e de morbimortalidade. É uma complicação da trombose venosa profunda (TVP) sendo prevenção, diagnóstico e tratamento uma maneira importante de se evitá-la.^{3,4}

A fisiopatologia e as manifestações clínicas da doença dependem de 4 fatores principais como tamanho do trombo e extensão da oclusão da árvore vascular; condição cardiopulmonar pré-existente; vasoconstrição química causada pela liberação de serotonina e tromboxano; e vasoconstrição reflexa pela provável dilatação reflexa da artéria pulmonar. Quando o trombo impacta na circulação pulmonar há obstrução mecânica e liberação de hormônios causando vasoespasmo gerando aumento da pós-carga e consequentemente aumento no consumo de oxigênio pelo ventrículo direito. A parede cardíaca dilata e afina, com isso há aumento do estresse da parede e redução da perfusão coronariana. Ao mesmo tempo, isto diminui o débito cardíaco, piorando a hipoxemia.³

O tromboembolismo pulmonar (TEP) pode ser assintomático, porém quando há sintomas estes são inespecíficos, como dispneia, dor pleurítica, dor retroesternal, tosse, hemoptise e síncope. Há diversos diagnósticos diferenciais como pneumonia, asma e pneumotórax. Exames de imagem como radiografia de tórax, cintilografia pulmonar e angiotomografia podem ajudar a elucidar o diagnóstico por ser uma doença com sinais e sintomas inespecíficos.³

O tratamento é feito através da prevenção de novos episódios de TEP com a utilização de anticoagulantes e/ou filtro de veia cava. Quando o paciente apresenta um quadro de TEP mais grave pode se recorrer aos trombolíticos ou técnicas invasivas como embolectomia.³

Em muitos pacientes o COVID-19 tem curso prolongado com febre alta, redução do estado geral e envolvimento pulmonar, os quais contribuem para a imobilização. A terapia intensiva é um fator de risco para ocorrência de eventos trombóticos. A compreensão da fisiopatologia para a ocorrência de trombose em pacientes com COVID-19 ainda é bastante limitada. Tanto a resposta imune quanto a atuação viral levam à ativação do sistema de coagulação como resultado da lesão endotelial, liberação de citocinas inflamatórias e ativação plaquetária. O tromboembolismo pulmonar no COVID-19 seria resultado da combinação da inflamação do

tecido pulmonar e estado de hipercoagulabilidade sistêmica.²

No estudo de *Klok et al.*, observou-se que COVID-19 é fator predisponente para trombose tanto venosa quanto arterial devido à inflamação, hipóxia, imobilização e CIVD. Desta maneira, tornou-se necessário utilizar-se profilaxia antitrombótica, especialmente em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI), que são de certa maneira mais propensos a desenvolver um evento trombótico.⁵

Marietta et al. observaram a existência de um estado de hipercoagulabilidade durante a infecção pelo COVID-19. O aumento do D-dímero, bem como das citocinas pró-inflamatórias, como IL-2 e IL-6, estão correlacionados com o prognóstico do paciente, sendo o aumento destas um fator para gravidade do caso. Os achados encontrados mostraram uma relação entre trombose e inflamação.²

Os fatores de coagulação e as plaquetas estão diretamente ligadas à modulação da imunidade do indivíduo, que mostrou que suas funções são independentes do efeito homeostático. Todos esses fatores levam a relacionar o COVID-19 e a síndrome chamada Coagulação intravascular disseminada (CIVD). Desta maneira, sugeriu-se que drogas que possuem efeito anticoagulante seriam benéficas para estes pacientes juntamente com antivirais e antioxidantes.²

Cui et al. realizaram um estudo no período de 30 de janeiro a 22 de março, com 81 pacientes internados em unidade intensiva diagnosticados com COVID-19. Desta forma, analisaram que pacientes infectados pela doença eram propensos a sepse, o que levava a liberação de citocinas inflamatórias. Diversas citocinas inflamatórias causam ativação do sistema de coagulação resultando no tromboembolismo venoso. A sepse é uma importante causa de CIVD e que nestes pacientes é um fator prognóstico importante pois 71% das mortes observadas neste hospital advinham deste evento trombótico.⁶

A elevação do D-dímero é um sinal importante da ativação da coagulação e da hiperfibrinólise e quando os pacientes recebiam a terapia antitrombótica estes níveis de D-dímero diminuíram gradualmente o que mostra que esta substância pode prever o evento trombose e avaliar a terapia de coagulação.⁶

Os fatores de coagulação como produto da degradação da fibrina e tempo longo de protrombina quando elevados foram correlacionados com maior chance de morte dos pacientes por CIVD, que é um dos fatores relacionados à sepse causada pelo SARS-CoV-2. Fatores de coagulação livres no sangue juntamente com a ativação de plaquetas estimulam a fibrinólise.⁷

Estudos recentes com heparina de baixo peso molecular e heparina não fracionada em doses profiláticas estão associados a menor mortalidade em pacientes graves infectados por COVID-19 que exibem um score de coagulopatia ou níveis de D-dímero aumentados. O uso de anticoagulantes de forma agressiva deve ser pensada pelo risco de causar eventos indesejados aos pacientes sendo necessário adotar um tempo apropriado para iniciar o tratamento, o tipo e a dose da droga e o impacto de outras medicações de uso concomitante.²

Klok et al. também analisaram 184 pacientes com pneumonia causada por COVID-19 que foram admitidos na UTI entre os dias 7 de março e 5 de abril de 2020. Todos os pacientes receberam terapia antitrombótica e foram observados por 7 dias. Constatou-se que 31% dos pacientes apresentaram evento trombotico confirmado por ultrassonografia ou angiotomografia computadorizada de pulmão sendo o tromboembolismo pulmonar a complicação mais comum encontrada. Desta maneira, a profilaxia antitrombótica é recomendada e deve ser empregada de maneira que diminua os eventos tromboticos dos pacientes com COVID-19.⁵

Em estudo de *Lodigiane et al.* com pacientes infectados por COVID-19, foram analisados 388 casos confirmados da doença e a ocorrência de trombose nestes pacientes internados. Os resultados mostraram que a formação de trombos é um importante evento a se levar em consideração em pacientes com COVID-19, especialmente os internados em UTI.⁸

Dos pacientes analisados, um total de 28 sofreram evento trombotico, em sua maioria venoso, sendo pulmão o local mais frequente. Desta forma, a profilaxia com antitrombóticos em altas doses mostrou possível obter resultados positivos em pacientes com COVID-19. Foi postulado que pacientes que utilizavam heparina de baixo peso molecular em fases precoces da infecção apresentaram diminuição da inflamação sistêmica, pulmonar e redução da replicação viral além do efeito anti-trombotico.⁸

Tveita et al. relataram casos de COVID-19 que tiveram desfecho de tromboembolismo pulmonar. Demonstrou-se que o embolismo pulmonar contribui para a hipoxemia em diferentes estágios da doença. Tratando-se os pacientes com heparina de baixo peso molecular durante a internação hospitalar, não se havia suspeita de embolia pulmonar.⁹

Um estudo na Holanda com 184 pacientes em tratamento intensivo com SARS-CoV-2, dos quais 27% apresentaram tromboembolismo venoso confirmado por exames de imagem, 81% destes tiveram tromboembolismo pulmonar, ainda que tivessem recebido tratamento com heparina de baixo peso molecular durante a internação.⁹

Grillet et al. realizaram estudo retrospectivo no qual analisaram tromboembolismo em pacientes com COVID-19. O estudo tinha amostra de 100 pacientes que não possuíam contraindicações para uso de contraste iodado para exames de tomografia computadorizada. Após observação do estudo, 23 dos 100 pacientes apresentaram tromboembolismo pulmonar, principalmente aqueles que apresentavam doença crítica e internados em unidade de terapia intensiva. A TEP estava mais relacionada a pacientes em ventilação mecânica e do sexo masculino.¹⁰

Artifoni et al. observaram pacientes internados com COVID-19 com objetivo de determinar a incidência de tromboembolismo venoso nos pacientes que receberam profilaxia antitrombótica. Exames de imagem, como ultrassonografia de membro inferiores e angiotomografia, foram utilizados para rastrear a trombose venosa. Dos 71 pacientes analisados, 16 desenvolveram TVP e 7 apresentaram TEP apesar da utilização de medicamentos profiláticos; a incidência deste evento ainda se tornou bastante significativa.¹¹

Hékimian et al. revisaram 51 pacientes com diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 que foram tratados em unidade de terapia intensiva, dos quais 8 destes vieram a desenvolver embolia pulmonar grave. Destes 8 pacientes 5 apresentaram níveis elevados de fibrinogênio e D-dímero, sendo uma consequência da indução séptica causada pelo vírus que induz a CIVD. A elevação do D-dímero esta ligada à mortalidade intra-hospitalar.¹²

Desta maneira, foi observado que o uso de anticoagulantes em altas doses deveria ser considerado em pacientes com formas severas da

doença. Além disso o uso de Ecocardiografia com Doppler deve ser empregada de maneira a detectar sinais de cor pulmonale e por último a piora da hipoxemia e hipercapnia deve ser considerado diagnóstico de TEP em pacientes COVID-19 em ventilação mecânica.¹²

Middeldorp et al. realizaram estudo para investigar a incidência de trombose venosa em 198 pacientes internados com diagnóstico confirmado de COVID-19. Destes, 39 pacientes tiveram diagnóstico de trombose venosa profunda, dos quais 25 eram sintomáticos mesmo com a profilaxia de trombose. Em pacientes internados em UTI a incidência de trombose foi ainda maior provavelmente devido à disponibilidade de exames de rastreamento. Portanto, foi constatado que o risco de trombose venosa em pacientes internados por COVID-19 é elevado, especialmente em pacientes em UTI. Dessa forma, deve-se lançar mão de exames de imagem para TVP e TEP nestes casos.¹³

Tang et al. testaram a terapia anticoagulante em pacientes infectados por COVID-19 comparando pacientes que utilizaram heparina e aqueles que não a utilizaram. Realizaram esta comparação com 449 pacientes com COVID-19, dos quais 99 receberam heparina. Ao final desta comparação pode-se observar que não houve redução da mortalidade em 28 dias entre os pacientes em uso de heparina com os que não estavam usando-a. Entretanto, pacientes que apresentavam coagulopatia por sepse mostraram menor mortalidade em 28 dias com uso da terapia anticoagulante quando comparado com aqueles que não a utilizaram.¹⁴

Zhai et al observaram que pacientes com doença grave e risco de sangramento elevado beneficiam-se da utilização de compressão pneumática intermitente. Em pacientes com risco reduzido de sangramento recomenda-se heparina de baixo peso molecular; se houver acometimento renal deve-se utilizar heparina não fracionada; e aqueles com doença leve e moderada, a profilaxia antitrombótica.¹⁵

Aryal et al observaram que o alto risco de formação de trombos em pacientes COVID-19, principalmente naqueles com maior gravidade, era um evento de extrema importância. Portanto, pacientes que recebiam heparina estavam associados à menor taxa de mortalidade. A extensão do tratamento após alta com anticoagulantes para profilaxia por 4-6 semanas deve ser

considerada pelo risco de pacientes ainda desenvolver trombos pela coagulopatia causada pelo COVID-19. Os anticoagulantes indicados para a profilaxia são da classe dos novos anticoagulantes como rivaroxabana e deve-se dosar o risco de sangramento e benefício para a não formação de trombos.¹⁶

CONCLUSÃO

Após a leitura de diversos artigos, é possível concluir que o tromboembolismo pulmonar é importante consequência do COVID-19. O SARS-CoV-2 tem como principal característica a ativação imunológica com liberação de diversas citocinas inflamatórias, impulsionando o sistema de coagulação à formação de trombos que podem impactar na circulação pulmonar e, como consequência, causam TEP. Os pacientes mais acometidos pela doença são aqueles com piora clínica causada pela sepse induzida pelo vírus, que conduz à coagulopatia levando na maioria dos casos à necessidade de unidades de tratamento intensivo devido à deterioração da hipoxemia e instabilidade hemodinâmica. Os exames de imagem como angiotomografia são cruciais para confirmação do diagnóstico da doença já que os sintomas apresentados podem ser confundidos com os do COVID-19. A profilaxia antitrombótica deve ser empregada de maneira a evitar a ocorrência de casos e quando for necessário utilizar anticoagulantes para tratamento em pacientes acometidos pelo TEP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status [Internet]. Vol. 7, Military Medical Research. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
2. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfus. 2020 May;18(3):167–9.
3. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. Hellenic J Cardiol. 2007 Mar;48(2):94–107.

4. The Royal Australian College of General Practitioners. RACGP - Pulmonary embolism: An update. [cited 2020 Jun 22]; Available from: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/november/pulmonary-embolism/>
5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Julho;191:145–7.
6. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1421–4.
7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844–7.
8. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9–14.
9. Tveita A, Hestenes S, Sporastøyl ER, Pettersen SA, Neple BL, Myrstad M, et al. Pulmonary embolism in cases of COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen* [Internet]. 2020 May 26;140(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.4045/tidsskr.20.0366>
10. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020 Apr 23;201544.
11. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul;50(1):211–6.
12. Hékimian G, Lebreton G, Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M, Combes A. Severe pulmonary embolism in COVID-19 patients: a call for increased awareness. *Crit Care.* 2020 Jun 2;24(1):274.
13. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 5; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888>
14. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1094–9.
15. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziakas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020 Jun;120(6):937–48.
16. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Pathak R, Bhatt VR, Katel A, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Jun 11;22(7):52.

GENITÁLIA AMBÍGUA: DESAFIOS E POSSIBILIDADES

AMBIGUA GENITALIA: CHALLENGES AND POSSIBILITIES

Antonio Carlos de Castro Junior¹; Ana Paula S. E. Esteves²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - juniorsamonte@hotmail.com

²Docente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - anapaulaesteves@me.ufrj.br

RESUMO

Introdução: Os transtornos de desenvolvimento sexual (DDS) definem-se como um conjunto de condições médicas congênitas coletivamente raras, com grandes desafios diagnósticos e terapêuticos, bem como problemas psicológicos do paciente e da sua família. Estes aspectos devem ser considerados desde o início em conjunto para a tomada de decisão terapêutica de cada criança. **Objetivos:** Compreender a necessidade e o momento correto de realizar as retificações do DDS pensando principalmente nas consequências cirúrgicas e psicossociais gerado sobre os pais do paciente e a si próprio. **Método:** Estudo com abordagem retrospectiva, na forma de revisão bibliográfica. Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde para se definir as palavras-chave e realizar a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: "Ambiguous Genitalia" and "Surgery" and "Sexual development disorders". Após foi realizado uma pesquisa na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, com os seguintes filtros, ter a presença dos descritores, assunto principal, disponibilidade da versão completa do artigo, últimos 5 anos. **Resultados:** Encontrados 156 artigos, que ao final após criteriosa análise, foram utilizados 15 artigos que abordavam a necessidade e o momento correto de realizar as retificações do indivíduo com DDS. **Conclusões:** Para se compreender a necessidade e o momento da abordagem para a mudança, compreendeu-se que não se trata apenas de uma questão cirúrgica, mas abrange o mais primordial da vida do ser humano que é a sua autonomia. Observou-se o grande risco do egocentrismo paternal e profissional quando transforma o protagonista da situação sua decisão e não do indivíduo.

Descritores: Genitália ambígua; Transtornos de desenvolvimento sexual; Cirurgia geral.

ABSTRACT

Introduction: Sexual development disorders (SDDs) are defined as a set of collectively rare congenital medical conditions, with major diagnostic and therapeutic challenges, as well as psychological problems of the patient and his/her family. These aspects should be considered from the beginning and together for the therapeutic decision-making of each child. **Objectives:** To understand the need and the correct moment to perform the corrections of the SDD, by thinking mainly about the surgical and psychosocial consequences generated on the patient's parents and himself. **Method:** Study with retrospective approach, in the form of a bibliographic review. At first, a consultation was made to the Descriptors in Health Science to define the keywords and search for the articles, reaching the descriptors: "Ambiguous Genitalia" and "Surgery" and "Sexual development disorders". After a research was carried out in the Virtual Health Library (VHL) and PUBMED platform, with the following filters, with the presence of descriptor: main subject, availability of the full version of the article, last 5 years. **Results:** We've found 156 articles, which at the end after a careful analysis, 15 articles were used that addressed the need and the correct time to perform the corrections of the individual with DDS. **Conclusions:** In order to understand the need and the moment of the approach to move, it was understood that it is not only a surgical issue, but covers the most primordial of human life, which is its autonomy. It was observed the great risk of paternal and professional egocentrism when they transform the protagonist of the situation their decision and not the individual.

Keywords: Ambiguous genitalia; Sexual development disorders; General surgery.

INTRODUÇÃO

Os transtornos do desenvolvimento sexual DDS são um conjunto de condições médicas congênitas coletivamente raras, com grandes desafios diagnósticos e terapêuticos, bem como

problemas psicológicos do paciente e da sua família. 1 As taxas de prevalência combinadas variam de 1:100 a 1:5.000, enquanto as taxas de indivíduos com genitália atípica secundária são de aproximadamente 1:5000.^{1,2} Os distúrbios do desenvolvimento sexual DDS condições

congênitas associadas ao desenvolvimento anormal das estruturas genitais sejam elas internas e / ou externas.³ Os indivíduos afetados podem ser reconhecidos no útero, no nascimento ou mais tarde na vida com ambiguidade da genitália externa.³ Os DDS são classificados em três categorias baseadas principalmente no cariótipo, especificamente 46XYDDS, 46XXDDS e cromossomo sexual DDS.^{3,4}

Em 2005, cerca de 50 especialistas, de 10 países, se reuniram para criação do consenso de Chicago, que se tornou um marco na história das malformações genitais. Dentre as diversas discussões ali estabelecidas, duas obtiveram destaques. A primeira foi em relação à terminologia, sendo, algumas, julgada como algo pejorativo (intersexo, pseudo-hermafroditismo, hermafroditismo), genitália ambígua, por sua vez, não se mostrou algo tão negativo, sendo dito um termo preciso e com limites claros.⁵ A segunda discussão relevante foi quanto ao momento cirúrgico adequado.⁵

É de grande valia compreender o desenvolvimento do trato reprodutivo masculino e feminino, que possui grande complexidade, ambos dependem tanto da ativação quanto da supressão de vários fatores em um padrão exato no espaço e no tempo.³ As gônadas bi potenciais adquirem características morfológicas masculinas ou femininas, fato esse, que ocorre por volta da sexta semana de desenvolvimento embrionário.³ A gônada se diferencia em testículos sob a influência do sexo, região determinante no cromossomo Y, o gene SRY, que codifica o fator determinante dos testículos.³ A produção de testosterona pelas células de Leydig preserva os ductos de Wolff, permitindo a descida dos testículos para o escroto.³ Enquanto a produção de hormônio mulleriano (AMH), pelas células de Sertoli causam regressão dos ductos.³

Diante de todos esses diferentes aspectos anatômicos, de desenvolvimento, psicológicos e sociais devem ser considerados desde o início a escolha de uma equipe multidisciplinar para atuarem em conjunto na tomada de decisão terapêutica de cada criança com suas devidas particularidades; a equipe tem variabilidade a depender de cada país.⁵ É imperativo, que, desde o início, ambos os pais estejam envolvidos em todas as discussões.⁵ Outro fator importante se trata do cuidado a como se direcionar a criança perante os pais, tendo grande cuidado para não atuar de forma indelicada.⁵

Além desses cuidados outro fato importante e muito discutido em inúmeros artigos científicos se trata do momento em se estabelecer a intervenção cirúrgica e/ou a necessidade dessa intervenção.^{5,6} Ativistas como Zieselman argumenta que, muitas vezes, essas cirurgias não são realmente necessárias por motivos médicos e têm apenas objetivos estéticos.⁶ Também afirmam que não há evidências suficientes de que, se não forem operadas quando crianças, pessoas intersexuais sofrerão problemas psicológicos no futuro.⁶ Portanto, somos confrontados com um paradoxo: estabelecer uma abordagem cautelosa e por que as operações não são realmente atrasadas? O objetivo do presente estudo é explorar esse paradoxo examinando as histórias de pais e profissionais que cuidam de crianças com DSD.⁷

OBJETIVO

Objetivo primário: Compreender a necessidade e o momento correto de realizar as retificações da DDS pensando principalmente nas consequências cirúrgicas e psicossociais gerado sobre os pais do paciente e a si próprio

Objetivos secundários:

- - Entender a escolha da forma como se referir ao paciente com genitália DDS.
- - Conhecer os principais cariótipos que determinam a genitália ambígua.
- - Entender as técnicas cirúrgicas abordadas no indivíduo que possui genitália ambígua.
- - Aprofundar no lado psicossocial da doença.
- - Apresentar um olhar crítico nas decisões dos pais e dos especialistas.
- - Avaliar como se fazer o diagnóstico precoce do indivíduo DDS.

REVISÃO TEÓRICA

Na investigação de genitália ambígua é de grande importância colher uma história obstétrica completa devem investigar qualquer exposição pré-natal a andrógenos e desreguladores endócrinos, como a fenitoína.³ A história ginecológica materna deve ser detalhada, pesquisando, oligomenorreia ou amenorreia que precede a concepção, o que pode sugerir hiperplasia adrenal congênita materna ou hiperandrogenemia subjacente. Uma história familiar com-

pleta deve investigar cosanguinidade, infertilidade, aborto recorrente, mortes neonatais inexplicáveis e desenvolvimento puberal anormal em parentes próximos.³

Embora a história possa ser útil, a predominância da avaliação reside no exame físico, avaliação laboratorial e avaliação radiológica.³ O exame físico deve começar com uma avaliação de características dismórficas adicionais, incluindo anormalidades craniofaciais e cardíacas;

atenção para avaliação da pressão arterial e da hidratação no intuito de avaliar a presença de deficiência adrenal congênita, perdedora de sal. A escala de *Prader* pode ser usada para descrever a aparência geral da genitália externa. A avaliação laboratorial envolve uma combinação de testes genéticos, hormonais e eletrolíticos.³ A tabela abaixo trata-se de como deve-se direcionar avaliação/investigação da genitália ambígua.

Tabela 1: Avaliação/investigação de genitais ambíguos

História	História obstétrica materna
História ginecológica materna	História de família
Exame físico	Sinais vitais
Características dismórficas	Genitália externa
Eletrólitos	a. Estrutura fálica (comprimento, largura)
Glicose	b. Pregas labioscrotais (fusão, agitação, 17-hiperpigmentação)
OHP	c. Localização do meato uretral.
DHEAS	d. Localização das gônadas
Androtenediona	e. Relação AG
Testosterona	f. Seio urogenital
DHT	g. Escala de Prader
FSH	Avaliação laboratorial
LH	Cariótipo
AMH	Renina
Teste adicional (conforme necessário)	Eletrólitos na urina e creatinina
Aldosterona	Teste de estimulação ACTH
Proteína na urina: creatinina	Estudos de imagem
Teste de estimulação hCG	Ultrassom (abdômen, pelve, gônadas, adrenal)
	Genitograma

Fonte: Evaluation of ambiguous genitalia

O cariótipo e as causas de genitália ambígua devem ser entendidas para melhor compreender tal patologia.^{3,4} Diante dos artigos revisados as variações que cada indivíduo pode apresentar diante dessa doença, pode ser classificado em

quatro grupos: deficiências enzimáticas, anormalidades no receptor androgênico, anormalidades no desenvolvimento da gônada e excesso de andrógenos maternos.^{3,4}

a) Deficiências enzimáticas: - de origem glandular (testículo e adrenal): como 46XY / 17 β -hidroxiestiróide-desidrogenase (17 β -HSD3) deficiência deficiência ^{4,6}, XX / hiperplasia adrenal congênita (HAC) 46XY / deficiência StAR 46XY / β 46, XX / β desidrogenase hidroxisteróide (3 β - Deficiência HSD). ⁴

-Origens periféricas: como deficiência de 46XY / 5-alfa redutase (5-AR2). ⁴

b) Anormalidades no receptor de androgênio: como 46XY / Síndrome de Insensibilidade Andrógena Completa (CAIS) 46XY / Síndrome de Insensibilidade Andrógena Parcial (PAIS). ⁴

c) Anormalidades no desenvolvimento da gônada: como 46, XX ou 46, XX / XY ou 46, XY / Ovo-testis (historicamente chamado hermafroditismo verdadeiro) 45X / 46 XY / disgenesia gonadal mista 46XY / disgenesia gonadal pura. 46XY / Hipoplasia de células de Leydig tipo 1 e 2 45X / síndrome de Turner 47XXY / Síndrome de Leydig tipo 1 e 2 45X / síndrome de Turner 47XXY / Síndrome de Klinefelter. ⁴

d) Excesso de andrógenos maternos (muito raro) :46XX / Virilizado por tumor materno 46XX / Virilizado por andrógenos exógenos. ⁴

A avaliação genotípica comparativa a fenotípica pode se iniciar na vida intraútero, isso se deu com a crescente aceitação do teste pré-natal não invasivo (NIPT) entre gestantes de risco médio, a discordância entre genótipo e fenótipo

no útero é um momento potencial para o diagnóstico de genitais ambíguos. ³ A NIPT com DNA fetal livre de células (cffDNA) pode ser realizada após 10 semanas de idade gestacional.³ O ultrassom após 12 semanas de idade gestacional pode demonstrar uma discrepância entre os cromossomos fetais e a aparência fenotípica da genitália externa, embora seja necessário observar a ambiguidade genital no ultrassom entre 13 e 15 semanas de gestação. ³ Se a amostra fetal original for verificada, o cariótipo fetal deve ser confirmado com amniocentese. ^{3,15} Por fim, deve se realizar o cariótipo pós-natal para confirmar o diagnóstico. ^{3,15}

Outra forma de se fazer o diagnóstico é no período neonatal. ³ A genitália ambígua pode apresentar uma série de achados, como micropênis, clitoromegalia com ou sem seio urogenital comum, genitália externa feminina com presença de massa labial ou inguinal, hipospádia com testículo não palpável e fusão labial posterior. A escala de Prader é um guia pictórico usado para descrever o grau de sub ou supervirilização da genitália externa. A razão anogenital é calculada medindo a distância entre o ânus e o quadrilátero posterior e dividindo esse número pela distância do ânus à base da estrutura fálica. Uma razão anogenital superior a 0,5 é sugestiva de virilização e merece avaliação adicional. ³

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de órgãos genitais ambíguos

46XX DDS	46XY DDS	DDS Cromossomos sexuais
CAH	Síndrome de insensibilidade	Síndrome de Turner (45, X)
DDS testicular	Deficiência de 5-alfa-redutase	variantes (47, XXY) e
Disgenesia gonadal	Síndrome persistente do ducto	mosaicismo
Deficiência de aromatase	Mulleriano	Disgenesia gonadal mista (45
Exposição ao androgênio	Falha das células de Leydig	, X/ 46, XY)
	Deficiência enzimática da	DDS quimérico (46, XX/ 46,
	biossíntese de testosterona	XY)
	CAH	
	Disgenesia gonadal completa	
	ou mista	
	Síndrome dos testículos em fuga	

Fonte: Evaluation of ambiguous genitalia-pagina

A abordagem de “gênero ideal’ para o tratamento de crianças pequenas com DDS, desenvolvida e disseminada pelo Dr. *John Money* em meados do século 20, incluiu a suposição de que a anatomia genital da criança deveria corresponder ao seu gênero de criação para o desenvolvimento psicossocial ideal.⁴ Todavia, mais recentemente, em resposta às controvérsias atuais em torno da genitoplastia precoce, alguns pais optaram por criar seus filhos afetados sem intervenção cirúrgica precoce.⁴ São necessários estudos para determinar como essas crianças se desenvolvem ao longo da vida para testar se a concordância entre a aparência genital e o desenvolvimento de gênero é de fato necessária para uma saúde psicológica positiva.⁸

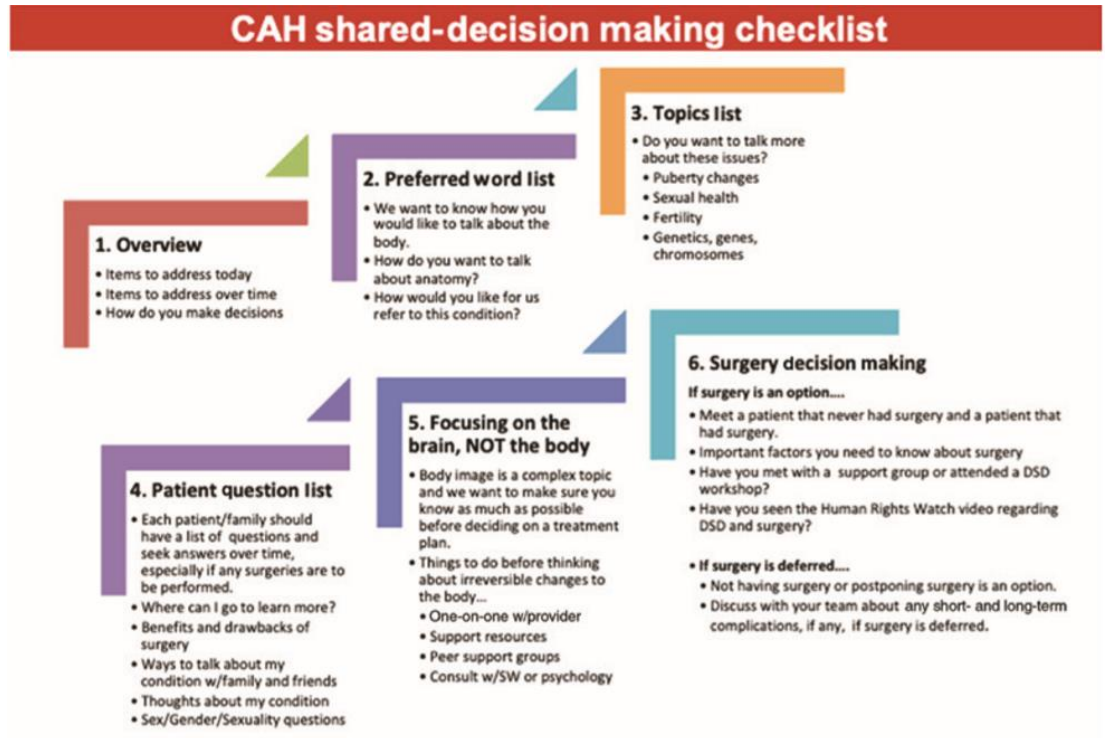
Dado que a genitoplastia geralmente ocorre para tipificar os órgãos genitais de uma criança, o impacto dessa cirurgia provavelmente é governado em parte por suas circunstâncias sociais.⁸ Um estigma mais alto pode estar associado a piores resultados, enquanto a normalização e aceitação de anatomia genital diversa pode ser protetora.⁸ Os opositores podem achar que é inapropriado para um pai tentar determinar uma identidade de gênero, defendendo uma cirurgia irreversível de ‘atribuição de gênero’ para seu bebê, antes que seus filhos possam expressar ou articular um gênero, porém dependendo da patologia de base, se pressupõe mais facilmente a

tendência do gênero da criança, como acontece na Hiperplasia Adrenal Congênita(HAC).^{3,4,8} Para alguns esse risco é aceitável, enquanto outros podem ver essa taxa de incongruência de gênero 5-10% como uma preocupação em avançar com a cirurgia precoce.⁸ Além de benefícios questionáveis e dos riscos elevados, os procedimentos de genitoplastia são frequentemente considerados desnecessários no início da vida.^{6,8}

Por fim, sabe-se que a decisão sobre a cirurgia de ambiguidade genital recaída sobre os pais é muito grande, todavia, cabe a uma equipe coletiva intervir e aconselhar.^{5,9} Diante disso, um dos artigos utilizados para tal estudo realizou uma abordagem muito interessante a respeito da tomada de decisão compartilhada (SDM), determinando-a como um processo pelo qual paciente / familiares e prestadores de cuidados tomam decisões em conjunto com a saúde.⁹ Nesse estudo foi formada uma equipe de distúrbios multidisciplinares do desenvolvimento sexual (DDS), que desenvolverem uma ferramenta SDM para pais e pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC) e atipia genital associada. Uma lista de verificação do SDM foi desenvolvida por uma equipe multidisciplinar com contribuições de médicos, coordenadores de clínicas, pacientes com HAC e

grupos de defesa de direitos humanos.⁹ Formulando um cronograma de como tomar a decisão de forma multidisciplinar.

Figura 1: Lista de verificação da tomada de decisão compartilhada da CAH



Fonte: Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity

A Parte 1 da lista de verificação inclui uma visão geral do diagnóstico e os objetivos da lista de verificação.⁹ A parte 2 inclui a verificação da nomenclatura preferida do paciente / família quando se trata de anatomia e descrição da condição subjacente.⁹ A Parte 3 inclui uma lista de tópicos para revisão em várias visitas e uma avaliação de quando e quanta discussão o paciente / família gostaria sobre o assunto.⁹ A Parte 4 inclui um questionário que um paciente / família deve fazer ao seu médico durante o atendimento contínuo, incluindo as consequências da interrupção da medicação, como monitorar a adequação do tratamento e as consequências do tratamento inadequado; também são fornecidas informações sobre grupos de apoio e advocacia. A parte 5 abrange uma discussão sobre imagem corporal e aborda a importância das interações com profissionais de saúde mental com experiência em distúrbios do desenvolvimento sexual. A Parte 6 se concentra na cirurgia.⁹

MÉTODOS

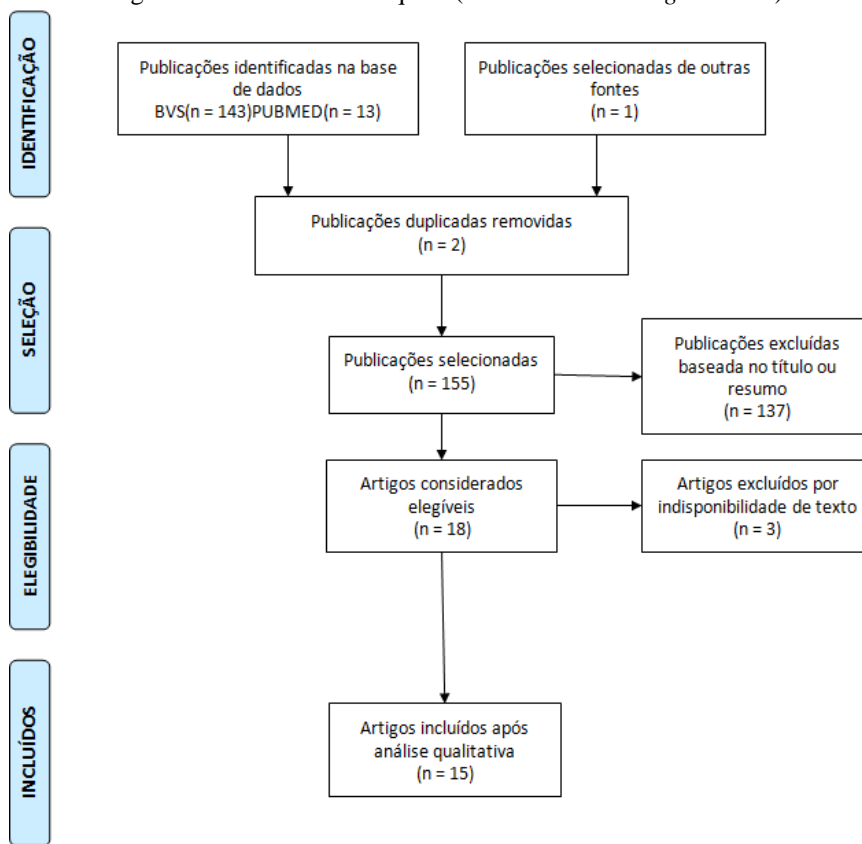
Estudo com abordagem quantitativa, com desenho de revisão bibliográfica. Onde primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “*Ambiguous Genitalia*” and “*Sexual development disorders*” and “*Surgery*”. Após a definição dos descritores foi realizada pesquisa na plataforma do PUBMED encontrando 13 artigos, logo, foi selecionado o filtro dos últimos 5 anos, mostrando que nenhum dos artigos eram mais recentes. A segunda busca feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) contemplou os descritores “*Ambiguous Genitalia*” and “*Surgery*”. Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter

o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) artigos publicados nos últimos 5 anos. Após estabelecidos os filtros foram encontrados 143 artigos e selecionados 18 artigos.

Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos

propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados. Para que ao final chegasse a um resultado satisfatório para a redação desse trabalho. A partir da Estratégia PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 156 estudos foram encontrados e destes, 139 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, ou por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão, ou até mesmo, por discutir sobre questões sem interesse para a revisão.

Figura 2: Protocolo de Pesquisa (PRISMA *Flow Diagram*2009):



Fonte: elaborado pelo autor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise quantitativa e qualitativa dos artigos encontrados por meio dos descritores “*Ambiguous Genitalia*” and “*Surgery*”. Observamos que a classificação padrão para indivíduos com distúrbios da diferenciação sexual obedece a morfologia gonadal.² Um indivíduo DDS possui tecido ovariano e testicular. Um ser 46XYDDS, possui testículos, mas a genitália externa e às vezes a interna assumem aspectos fenotípicos femininos.² Já um indivíduo

46XXDDS possui ovários, mas o desenvolvimento genital apresenta características masculinas.²

Em 2005 foi proposto em Chicago EUA, a fim de minimizar os estigmas e desconforto dessa classificação novas terminologias, substituindo o termo intersexo por Anomalias da Diferenciação Sexual (ADS) ou Desordens da Diferenciação Sexual (DDS), pseudohermafroditismo masculino por 46 XY, ADS, pseudohermafroditismo feminino por 46 XX,ADS, e o

hermafroditismo verdadeiro por ADS ovotesticular.⁵

Os homens incompletamente masculinizados possuem sexo genético masculino XY e testículos, mas a genitália externa possui graus de diferenciação de acordo com a alteração de base.^{2,3}

A DDS 46XY pode se estabelecer decorrente de alteração de algum desses fatores: Insensibilidade a andrógenos; Síntese anormal de andrógenos; Ausência ou deficiência do fator inibidor mulleriano (MIF): Deficiência da enzima 5 a redutase.^{2,3,4}

A síndrome de insensibilidade a andrógenos é influenciada por: concentração intracelular de andrógenos, afinidade dos mesmos aos receptores nucleares, capacidade de ligação do receptor, conteúdo de receptores no núcleo, concentração celular de enzimas relacionadas ao catabolismo e/ou síntese (5 a redutase, aromatase, 17 B hidroxisteróide desidrogenase), adequação do locus aceptor nuclear, adequação das moléculas regulatórias que controlam a leitura das mensagens androgênicas pela cromatina, processamento e tradução ao RNA, qualidade do produto genético proteico. A insensibilidade androgênica pode ser completa (feminilização testicular) ou incompleta.^{2,3,4}

Os andrógenos são fundamentais ao desenvolvimento sexual normal e as características masculinas só ocorrem se os mesmos estão disponíveis para atuar nos tecidos alvo de diferenciação.³ Os androgênios são responsáveis pelo desenvolvimento dos ductos de *Wolff*. Formação do epidídimo, canais deferentes, vesículas seminais, genitália externa masculina, incluindo o pênis e escroto. A produção, secreção de testosterona e a sua conversão em di-hidrotestosterona começa no primeiro trimestre, por volta de 7 a 8 semanas.³ A gonadotrofina humana coriônica placentária (hCG) medeia a produção inicial de testosterona através das células de *Leydig*.³ Por volta da 16ª semana de gestação, o hCG placentário diminui seus níveis e a secreção de LH e fetal começa a controlar os andrógenos circulantes.^{2,3,4}

O fator inibidor mulleriano (MIF), e o fator like a insulina³ também são críticos ao desenvolvimento reprodutivo fetal. MIF é produzido pelas células de Sertoli dos testículos fetais e controla regressão dos ductos de Müller. Na ausência de MIF, desenvolve útero, trompas e

parte superior da vagina. No entanto, na insensibilidade completa a andrógenos, o MIF é produzido normalmente pelos testículos, resultando em inibição de crescimento do útero e as trompas de Falópio. O fator *like* a insulina também produzido pelos testículos, controla a primeira fase de descida escrotal no período pós-natal, os andrógenos são MIF e produz útero e as trompas de Falópio.³ No sexo feminino os androgênios de origem suprarrenais e ovariana provoca o desenvolvimento de pelos pubianos e axilares e no sexo masculino, engrossamento da voz, aumento do falo, desenvolvimento de cabelo típico masculinizado.³

Embora reconhecida com advento das técnicas modernas, a insensibilidade completa a andrógenos foi relatada no século XIX que descreveu o fenótipo clínico da "feminização testicular" depois de analisar 82 casos, que incluiu um corpo feminino com o desenvolvimento púbico mínimo, mamas normais, pelos axilares, genitália externa dentro dos limites da normalidade, vagina tipicamente ausente ou rudimentar, útero ausente, presença de gônadas em grandes lábios, anel inguinal ou intra-abdominal.³

A mudança na nomenclatura de feminização testicular para insensibilidade completa a andrógenos foi motivado pela constatação de níveis urinários de 17-cetosteroides normais, um metabólito de androgênio, bem como pela ausência de resposta ao tratamento com metil testosterona, sugerindo resistência androgênica ao invés de deficiência.⁴

A prevalência estimada da insensibilidade completa a andrógenos é de um a cada 20.000 nascidos do sexo masculino e um 1 em 99.000 dos homens geneticamente alterados."^{2,4} Embora transmitida por um gene materno ligado ao X, especificamente localizado na parte proximal do braço longo desse cromossomo, até 30% dos casos são resultantes de mutações esporádicas" sendo assim não ocorre a indução androgênica dos dutos de *Wolff* e há atividade do MIF, prejudicando a formação da genitália interna.^{2,3,4} A vagina é curta terminando em fundo cego, não há útero e trompas. Um estudo "brasileiro propõe uma média de 2,5 a 3,0cm de comprimento vaginal". Essa síndrome é responsável por 10% dos casos de amenorreia.^{2,3,4} O diagnóstico requer cariótipo e exame de imagem, a ressonância magnética é o padrão ouro." O perfil hormonal é típico: LH alto, testosterona

normal ou discretamente elevada, estradiol alto (para homens) e FSH normal para elevado. A forma completa indica que não há qualquer resposta androgênica, o sexo externo é feminino e essas crianças devem receber tratamento de mulheres. Os testículos podem estar presentes no canal inguinal.^{2,3} Os tumores gonadais são relativamente raros e a gonadectomia deve ser realizada entre 16/18 anos, após as modificações corporais da puberdade, a partir desse momento deve-se instituir a reposição hormonal feminina, associado a cálcio e vitamina D, quando necessário bifosfonados devem ser acrescentados devido à densidade óssea diminuída e para desenvolvimento de caracteres sexuais secundários femininos.⁴

A reposição hormonal feminina, associado ao cálcio e vitamina D, quando necessário bifosfonados deve ser acrescentado devido densidade óssea diminuída e para desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos.^{2,3,4}

As outras formas de DDS 46 XY e diagnósticos diferenciais da insensibilidade androgênica completa englobam: Insensibilidade androgênica incompleta: a mesma está ligada a um traço recessivo relacionado ao cromossomo X, o quadro clínico varia desde casos de ausência completa de virilização a casos com fenótipo completamente masculinizados. Pode representar 40% dos casos de infertilidade.^{2,3,4} No entanto o defeito no receptor androgênico pode ser tão sutil que alguns dos homens afetados são férteis.² A determinação do sexo genético pode ser um problema nos casos em que há genitália ambígua relacionada com resposta parcial do receptor. A gonadectomia deve ser precoce caso determine o sexo feminino para evitar aparecimento de neoplasia.² O perfil endócrino é idêntico a forma completa.³ O uso de androgênios exógenos mostra-se ineficaz.³ Deficiência de 5 alfa redutase: essa enzima é responsável pela conversão de testosterona em dihidrotestosterona, hormônio que promove efetivamente a masculinização periférica; é uma forma familiar e se deve a um traço autossômico recessivo, caracteriza-se por hipospádias perineais graves e hipodesenvolvimento da vagina.³ A diferença da forma incompleta é que ocorre masculinização na puberdade dependendo do grau de deficiência da enzima, a função testicular é normal e há resposta a administração de andrógenos exógenos.^{3,4} Esses paci-

entes têm sido tratados como mulheres com clitoris hipertrofiado, no curso natural da doença. O diagnóstico pode ser feito pela relação elevada da testosterona pela dihidrotestosterona plasmática.⁴ O cariótipo é XY. Preconiza-se por um diagnóstico precoce a fim de criar esses indivíduos como do sexo masculino, pois sempre haverá algum grau de virilização. Na ausência de diagnóstico precoce a gonadectomia é indicada antes da puberdade para evitar transformação maligna e a masculinização.^{3,4}

Outras condições que podem levar a um desenvolvimento masculino alterado são: falhas na função testicular secretória. Como: Agenesia ou diferenciação anormal das células de *Leydig* levando a resposta diminuída a LH/HCG são considerados testículos resistentes a gonadotrofinas.⁴ Síndrome da hérnia uterina que pode ser causada pela falta de secreção do MIF pelas células de *Sertoli*, nessa condição estruturas müllerianas geralmente incluindo trompa, útero estão presentes em um saco hereditário inguinal.⁴

Séculos passados conceituava-se as DDS como "monstruosidades", revestida por mistérios e com forte teor mitológicos, associava a questões religiosas e filosóficas; progressivamente no século XIX esses indivíduos passaram a ser abordados como doentes, objetos de estudos científicos e suas patologias começaram a ser descritas e classificadas.^{5,8} No início do século XX, com o advento da anestesia, as cirurgias que eram realizadas em casos de absoluta inevitabilidade, tornaram-se um ato médico convencional.^{5,8} O momento para a cirurgia é a questão mais controversa sabendo que com base nos arts. 1º e 2º do Código de Ética Médica, o médico fica autorizado a praticar cirurgias corretivas com vistas a melhor definir o sexo do paciente.^{5,8} A cirurgia precoce proposta no passado, com a visão de trazer tudo "voltar à normalidade" em um estágio inicial de desenvolvimento físico e emocional; atualmente é questionada a ponto de causar comprometimento na qualidade de vida do indivíduo se a mesma for empregada em momento inoportuno.⁸ A gravidade do defeito vaginal tem dirigido a escolha do procedimento.⁸

O objetivo da cirurgia é abrir a vagina inferior e o procedimento escolhido depende se a confluência entre uretra e vagina é alta ou baixa. Avaliação pré-operatória é essencial para determinar o tipo de vaginoplastia mais

adequada para o paciente. Porém a cirurgia precoce não é a única opção, especialmente em pacientes com alta confluência do complexo vaginal.⁸ Em pacientes não operados na puberdade, pode ser observado um aumento do tamanho da vagina com descida da confluência do seio urogenital da vagina para o períneo.⁸

O alargamento natural da vagina presumivelmente ocorre no ambiente hormonal apropriado na puberdade.⁸ Os métodos de dilatação progressivas não operatórios incluem o qual propõe a criação de uma neovagina pela aplicação de pressão progressiva no períneo ou vagina em pacientes com agenesia vaginal, por 30 minutos a 2 horas por dia. Tem demonstrado ser uma técnica eficaz, embora o tratamento de dilatação possa levar vários meses para atingir o resultado final.⁸

Trata-se de moldes de inserção vaginal aumentando gradualmente de comprimento e largura para a ondulação vaginal, aplicando pressão local, e aumentando o espaço entre o recesso vesico-retal.⁸ Não exibindo riscos cirúrgicos e anestésicos. No entanto, geralmente é um exercício consumidor de tempo, tendo vários meses para atingir um comprimento e amplitude vaginal adequado.⁸ O sucesso está diretamente relacionado com a compreensão do paciente, e apoio psicológico apropriado é essencial.^{2,5,8} Modificaram essa técnica a partir dos motivos que levavam ao insucesso do método anterior, incluindo a falta de motivação do paciente, imaturidade emocional, necessidade de se agachar, uso da sua própria mão e dedo, e a incapacidade de realizar outras atividades produtivas durante as horas de pressão exigida.⁸ Os pacientes foram instruídos a se sentar em um assento de bicicleta com dilatadores especialmente concebidos para permitir a dilatação progressiva pelo peso do tronco do paciente.⁸

Embora muitas vezes oferecido como terapia de primeira linha, parece que o candidato ideal para o método de dilatação deve ser altamente motivado, apresente mais de 18 anos, seja emocionalmente maduro e deseje evitar a cirurgia. Talvez encontrassem aqui a resposta para nossa falha terapêutica, sabendo que muitas vezes o paciente envolvido não se adaptava ao método dilatador até o momento.⁸

A criação de neovagina no espaço retovesical com revestimento com diferentes tipos de tecidos é descrita por outras variáveis técnicas

como a vaginoplastia de *McIndoe-Reed*, o procedimento *Davidov* inicialmente descrito como aberto, mas cada vez mais realizado por laparoscopia; a vulvovaginoplastia inicialmente em 1976, essa técnica caiu em desuso geral até serem modificadas em 2001; pela vaginoplastia intestinal, esse método por via laparoscópica está começando a ganhar popularidade, mas tem sido mais frequentemente feito através de uma laparotomia.⁷

O corpo além de sua dimensão biológica, é um corpo simbólico, no sentido de que a imagem que cada um tem de si é construída na relação com os adultos que ocupam a função de pais.^{2,5} Compete deste modo, ao adulto reconhecer a forma de comunicação da criança, sua demanda de amor e, não interpretar a sexualidade infantil com significados adultos.^{2,7,5,9}

A sexualidade infantil é reconhecida por Freud como estruturante, as teorias sexuais permitem que criança interprete o enigma da sua existência, construindo através de suas fantasias um lugar subjetivo que lhe permite participar do convívio parental.^{2,5,9,10} Assim sendo, o conhecimento que cada um tem de si é construída na relação com os adultos que ocupam a função de pais.^{3,10} Compete deste modo, ao adulto reconhecer a forma de comunicação da criança, sua demanda interpretar a sexualidade infantil com significados adultos.^{9,10}

A sexualidade infantil é reconhecida por Freud como estruturante, as teorias sexuais permitem que criança interprete o enigma da sua existência, construindo através de suas fantasias um lugar subjetivo que lhe permite participar do convívio parental.^{9,10} Assim sendo, o conhecimento da sexualidade infantil ampliada e extragenital permite o estabelecimento da relação com seus fundamentais, excluindo que a sexualidade é uma condição humana biológica, instintiva e natural.^{9,10} Segundo Freud, o desenvolvimento libidinal, oral, anal e fálica deve ser encarado não apenas como zonas erógenas do corpo, mas como introdução ao psiquismo, a partir da relação com os pais. É preciso que a mãe faça a criança se reconhecer além de seu corpo biológico, orgânico como um indivíduo dotado de importância para o outro.^{10,11}

Na tentativa do melhor desenvolvimento da sexualidade e com objetivo de auxiliar o manejo clínico dos pacientes com DDS foram criadas duas teorias, que embora contrapostas es-

tejam focalizadas na decisão de quando intervir para a mudança de sexo, sem que haja prejuízo na qualidade de vida.^{2,3,7,11}

Na Teoria da Neutralidade Psicosexual ao Nascimento, defende que uma criança criada sem ambiguidade em relação ao sexo designado, desenvolve sua identidade de gênero de forma relevante.^{7,8,11} Tal abordagem sugere que a designação sexual seja efetuada o mais rápido possível, preferencialmente antes dos 24 meses de idade, período no qual a identidade de gênero ainda seria inconstante e passível de alteração. Após esse período qualquer modificação poderia acarretar o surgimento de Desordem de Identidade de Gênero.^{11,12}

A Teoria da Tendência Interacionista após o nascimento, proposta por *Milton Diamond* julga uma predisposição ou tendência inata que favorece o desenvolvimento da sexualidade do indivíduo em sua interação com o mundo na formação da identidade. Supõe-se que os indivíduos não são psicosexualmente neutros ao nascimento.¹¹ Seus adeptos criticam a abordagem nos primeiros dois anos de vida e se preocupam com as repercussões clínicas da adoção de condutas baseadas na proposta de *Money*.^{11,12} Destaca-se a necessidade de adequar a informação ao momento do desenvolvimento da criança, defendem após a puberdade, visando a sua participação na tomada de decisão quanto ao tratamento. A redesignação sexual não deve estar apoiada apenas no prognóstico anatômico ou em adequado funcionamento sexual, mas sim, no desenvolvimento psicológico do indivíduo.^{11,12}

Contudo as DDS devem ser assistidas no aspecto psicológico desde o diagnóstico e ao longo do ciclo vital, abordando questões de acordo com a demanda e o desenvolvimento cronológico da criança. Esclarecendo indagações sobre possibilidade menstrual, fertilidade, de contraceptivos, orientação sexual e vida conjugal. Na puberdade deve-se ainda serem apresentadas técnicas cirúrgicas caso haja insatisfação com a apresentação fenotípica.¹¹ Se a mudança de gênero for considerada *Diamond* sugere que o paciente simule viver por um tempo de acordo com o sexo almejado, na tentativa de possibilitar uma adaptação e construção progressiva de uma nova identidade de gênero e um novo papel social.^{11, 12,13}

Outras partes interessadas no manejo de crianças com genitália ambígua, incluindo a Sociedade Norte-Americana de Ginecologistas Pediátricos e Adolescentes (NASPAG), as Sociedades de Urologia Pediátrica e a Sociedade Pediátrica Endócrina (PES) afirmam que quando a cirurgia pode ser atrasada com segurança, é ideal permitir que a criança afirme sua identidade sexual e participe ativamente do processo de consentimento para qualquer intervenção irreversível.¹³ Além disso, foi feito um esforço para preservar a fertilidade, quando possível é ideal permitir que a criança afirme sua identidade sexual e participe ativamente do processo de consentimento para qualquer procedimento irreversível.^{12,1}

O apoio psicológico deve ser extensivo a toda a família, inclusive na aceitação e enfrentamento da criança frente à sua condição, em relação aos pais, o apoio psicológico auxilia-os a solidificar o gênero designado de seus filhos, evitando que tenham uma percepção ambígua.^{5,14} É importante que os pais sejam consistentes com o sexo no qual a criança está sendo criada - menino ou menina - além de serem congruentes com a escolha de brinquedos, jogos, amizades e aspirações futuras.^{5,14} Nesse sentido se faz necessário que as informações lhes sejam transmitidas de maneira detalhada e adaptada a cada momento particular do ciclo de desenvolvimento individual e familiar.^{5,12}

Fatores psicológicos, biológicos, sociológicos e éticos são fundamentais diante da complexidade envolvida e apontam a necessidade de enfoques multidisciplinares, na tentativa de evitar posicionamentos rígidos que acabem por comprometer a qualidade de vida do indivíduo com a condição de DSD.^{2,3,5,7,8,11,12} No momento atual, radicalizar se torna um erro.^{5,13} O que se espera é a junção dos conhecimentos anteriores já amadurecidos, à adequação dos conhecimentos atualizados, de maneira contextualizada, personalizada, propiciando a estes pacientes, melhor qualidade de vida, ao invés de encaixá-los a um modo de vida conveniente, técnico e ideológico.^{5,14}

Por fim outro importante estudo revisado, foi em relação ao exame de imagem ultrassonográfico.^{5,14} O advento da triagem de rotina de cfDNA fornece informações do genótipo sexual fetal que podem ser comparadas com o ultrassom da genitália externa, geralmente na varre-

dura morfológica no segundo trimestre.¹⁵ A discordância sexual pode ser devida a várias causas, algumas das quais são facilmente diagnosticadas, enquanto outras são incapazes de serem diagnosticadas antes do nascimento.¹⁵ A inclusão de geneticistas e uma equipe de DDS ajudará no diagnóstico e no gerenciamento contínuo.^{5,15}

O diagnóstico pré-natal de discordância sexual é um fenômeno relativamente novo.¹⁵ Antes do teste de DNA sem células, o diagnóstico de um distúrbio de diferenciação sexual era acidental, seja através da identificação de genitais ambíguos no ultrassom de morfologia no meio do trimestre ou da descoberta de discordância genótipo-fenótipo.¹⁵ A detecção precoce da discordância sexual fenótipo-genótipo é importante, pois pode indicar uma condição genética, cromossômica ou bioquímica subjacente e também permite tratamento pós-natal com tempo crítico.¹⁵

CONCLUSÃO

Apesar dos Distúrbios da Diferenciação Sexual ser considerado, de uma maneira geral, incomum entre os quadros patológicos diversos, as informações podem ser agregadas a um corpo mais abrangente de conhecimento. Lembrando, até mesmo que se trata de uma questão muito além do espírito cirúrgico, abrangendo o mais primordial da vida do ser humano que se trata do seu reflexo como indivíduo e não da padronização social, que às vezes nesse estudo acarretou no indivíduo uma mutilação do seu sexo original e social. Logo, vejo o grande perigo do egocentrismo paternal e profissional quando transforma o protagonista da situação sua decisão e não do indivíduo indefeso que pode ter seu futuro todo contorcido devido a uma decisão nunca próxima da sua. Nesse sentido, o presente trabalho não se prendeu a indicar conclusões, e sim contribuir com reflexões no campo tanto teórico, como prático e do lado psicossocial de tal patologia.

REFERÊNCIAS

- 1- Perez MN, Delozier AM, Aston CE, et al. Predictors of Psychosocial Distress in Parents of Young Children with Disorders of Sex Development. *J Urol.* 2019.; 202(5):1046-1051. (1046-51)
- 2- Szarras-Czapnik MS, Bajszczak K, Walczak-Jędrzejowska R, Marchlewska K, Slowikowska-Hilczer J, et al. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. *Endokrynologia Polska.* 2020; 251: 92– 213
- 3- Stambough K, Magistrado L, Perez-Milicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2019; 31(5):303-308.
- 4- Acimi S. What term to choose: ambiguous genitalia or disorders of sex development (DSD)? *Front Pediatric.* 2019; 7(316): 1-3.
- 5- Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development e With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2019; 33: 1-15.
- 6- BBC News - Brasil [homepage na internet]. Crianças intersexuais precisam ser operadas ainda bebês? A polêmica discussão nos EUA. 1 fev 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51274707>. (Acesso em: 15/05/2020)
- 7- De Clercq E, Streuli J. Special Parents for "Special" Children? The Narratives of Health Care Providers and Parents of Intersex Children. *Narrat Inq Bioeth.* 2019; 9(2): 133-47.
- 8- Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31(4): 570-574.
- 9- Chawla R, Weidler EM, Hernandez J, Grimbsy G, van Leeuwen K. Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 32(6): 643-646.
- 10- Project Muse [homepage na internet]. Special parents for "special" children? 2019. Disponível em: <https://muse.jhu.edu/article/731467>. (Acesso em: 28/05/2020)
- 11- Giudice MG, Del Vento F, Wyns C. Male fertility preservation in DSD, XXY, pre-gonadotoxic treatments - Update, methods, ethical issues, current outcomes, future directions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(3): 101261.
- 12- Sani AM, Soh KL, Ismail IA, Arshad MM. Experiences of People Living with Disorders of Sex Development and Sex Re-assignment: Meta-ethnography of Qualitative Studies. *Exp*

Dis Sex Dev.

13- Carpinteiro M. Intersex Variações, Direitos Humanos e Classificação Internacional de Doenças. *Direitos de saúde*. 2018 Dez; 20 (2): 205-214.

14- Tamar-Mattis S, Gamarel KE, Kantor A, Baratz A, Tamar-Mattis A, Operario D. Identifying and Counting Individuals with Differences of Sex Development Conditions in Population Health Research. *LGBT Health*. 2018; 5(5): 320-324.

15- Smet ME, Scott FP, McLennan AC. *Journals Prenatal Diagnosis*. Discordant Fetal Sex on Nipt And Ultrasound. 2020 Mar 03;